

Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Editorial

Valoración cardiológica invasiva pretrasplante renal: ¿siempre imprescindible?

Invasive cardiac evaluation prior to kidney transplantation. Is it always necessary?

La patología cardiovascular es la causa más frecuente de mortalidad y de pérdida del injerto tras el trasplante renal. En el estudio multicéntrico español que incluía todos los trasplantes realizados en 14 centros españoles entre 2000 y 2002 (en total, 2.600), la principal causa de muerte en los primeros 4 años postrasplante fue la patología cardiovascular, que incluía la cardiopatía isquémica, la muerte súbita y el accidente cerebrovascular. La mortalidad de origen cardiovascular representaba un 36% de todas las causas de muerte al primer año, un 36,7% al segundo año, un 39,4% al tercer año y un 24,3% al cuarto año¹. Además, esta mortalidad, en contra de lo que parecería lógico, aparece rápidamente después del trasplante, lo que se relaciona con que uno de los principales factores de riesgo es la existencia de enfermedad cardiovascular pretrasplante. En un estudio conjunto realizado por nuestro centro junto con el Hospital Ramón y Cajal y el Hospital 12 de Octubre de Madrid, llevado a cabo en 2.382 pacientes trasplantados renales, se detectó que la patología cardiovascular pretrasplante era un factor de riesgo independiente (RR, 2,150; 95% CI, 1,733-3,359, $p=0,001$) para la aparición de cardiopatía isquémica postrasplante, junto con la edad en el momento del trasplante, el sexo masculino, el peso y la hipercolesterolemia. Además, la patología cardiovascular pretrasplante influía de forma fundamental durante el primer año postrasplante, disminuyendo su incidencia posterior. En este último estudio se observó que la incidencia de cardiopatía isquémica postrasplante renal fue de 15,7 casos/1.000 pacientes-año y la prevalencia fue del 6,8%. Un porcentaje significativo (38,0%) de los pacientes que desarrollaron cardiopatía isquémica postrasplante tuvieron eventos ya en el primer año. De forma complementaria, casi la mitad de los pacientes (46%) que tuvieron sintomatología de cardiopatía isquémica durante el primer año habían presentado ya un diagnóstico de coronariopatía pretrasplante². Otros estudios internacionales han observado datos similares³. De todo ello se puede deducir el gran interés que tiene el

artículo publicado en la revista *Cardiocre* «La ausencia de manifestaciones clínicas que sugieran isquemia coronaria pretrasplante renal es suficiente para predecir la ausencia de eventos coronarios postrasplante», del Dr. García-García y colaboradores, que describe la experiencia del Complejo Hospitalario de Jaén, que analiza la oportunidad de realizar o no estudios pretrasplante de enfermedad cardiovascular, sobre todo en pacientes asintomáticos. Este problema ha sido repetidamente analizado tanto en población general como en trasplantados renales y ha sido motivo de controversia, no definitivamente resuelta, aunque se han emitido diversas recomendaciones⁴.

El problema es complejo, porque la población de pacientes con insuficiencia renal en lista de espera de trasplante presenta un elevado riesgo cardiovascular dependiente tanto de los diversos factores clásicos como no clásicos, entre los que se encuentra no sólo el filtrado glomerular disminuido sino también su grado de descenso. Uno de los factores clásicos fundamentales, la edad, se ha ido incrementando progresivamente en los últimos años. Así, en España, la edad media de inicio de tratamiento sustitutivo renal y, por ende, de entrada en lista de espera de trasplante es cada vez más alta (65 años en nuestro servicio), lo que ha aumentado el riesgo cardiovascular de los pacientes trasplantados. Junto con esto, tras iniciar diálisis, el proceso de daño vascular asociado a la enfermedad renal y a la hipertensión arterial, universalmente presente en esta población, se acelera y contribuye a la predisposición a sufrir dichas complicaciones. De forma general, el enfermo candidato a trasplante renal en España tiene con mucha frecuencia un árbol vascular deteriorado y diversos factores de riesgo cardiovascular presentes. Aparte de la asociación con los factores de riesgo más conocidos, en nuestro centro hemos detectado que hay factores relacionados con la nefropatía, como la proteinuria⁵; con la tensión arterial, como la presión de pulso⁶, o con la enfermedad sistémica de base, como los anticuerpos antifosfolípidos.

De forma similar a la población general, en los pacientes candidatos a trasplante renal con síntomas de isquemia miocárdica se debe investigar la presencia de alteraciones del árbol coronario. Por el contrario, las recomendaciones no están tan claras en aquellos pacientes que no han tenido síntomas y que son la gran mayoría. No hay evidencia suficiente que apoye la realización de un cribado cardiovascular de rutina a los pacientes asintomáticos en lista de espera sin tener en cuenta su riesgo cardiovascular basal⁴. En este sentido, los datos del estudio realizado en el Complejo Hospitalario de Jaén por el Dr. F. García-García confirman esta opinión. La realización de test de detección de isquemia condujo a un mayor número de diagnósticos de enfermedad coronaria, pero no a una evolución clínica más favorable de los pacientes trasplantados. Una valoración cardiológica completa (anamnesis, exploración física, electrocardiograma y ecocardiografía-doppler) que no muestre signos sugestivos de enfermedad coronaria sería suficiente para predecir ausencia de complicaciones cardiológicas tras el trasplante renal. Para verificar esta opinión se deberían llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados en los pacientes candidatos de trasplante renal asintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales JM, Marcén R, Andrés A, et al. Renal transplantation in the modern immunosuppressive era in Spain: four-year results from a multicenter database focus on post-transplant cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl.* 2008;111:S94-9.
2. Marcen R, Morales JM, Arias M, et al. Ischemic heart after renal transplantation in patients on cyclosporine in Spain. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:S286-90.
3. Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA, et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: patient outcomes in renal transplantation (PORT) study. *American Journal of Transplantation.* 2010;10:338-53.
4. Wang JH, Kasiske BL. Screening and management of pretransplant cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:586-91.
5. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation.* 2002;73:1345-8.
6. Fernandez-Fresnedo G, Rodrigo E, De Francisco ALM, Sanz de Castro S, Castañeda O, Arias M. Role of pulse pressure on cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17 Suppl 3:S24-9.

C. Piñera y Manuel Arias*

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

* Autor para correspondencia.

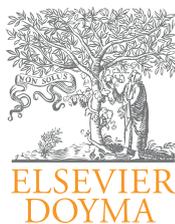
Correo electrónico: nefarm@gmail.com (M. Arias).

Published on line 24 de febrero de 2011

1889-898X/\$ – see front matter

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.002



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Editorial

Nuevos aspectos en el manejo de la insuficiencia cardiaca (II)

New aspects in the management of heart failure (II)

Este número de *Cardiocre* constituye el último de los dos dedicados a una patología tan amplia como la insuficiencia cardiaca (IC). Previamente se hizo hincapié en la importancia de un abordaje multidisciplinar de esta patología y de una enfermería cada vez más especializada en el manejo de nuevas técnicas. Así mismo se revisó el conocimiento actual de la IC diastólica y se contestaron importantes preguntas referentes al manejo óptimo del paciente trasplantado¹. El presente número se centra en el diagnóstico y diferentes aspectos del tratamiento de la IC.

A pesar de los recientes avances en el manejo de la IC, el pronóstico de muchos de estos pacientes continúa siendo nefasto. Por este motivo se hacen necesarias nuevas técnicas que permitan un diagnóstico precoz y preciso que identifique la causa subyacente, dado que algunas patologías pueden ser corregibles con un tratamiento específico. Los doctores Prasad y Chaparro-Muñoz² abren el presente número describiendo el valor incremental diagnóstico de la cardiorensonancia magnética respecto a técnicas de imagen convencionales como la ecocardiografía, y sus potenciales implicaciones terapéuticas y pronósticas.

Actualmente el tratamiento farmacológico óptimo de la IC incluye el empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina junto a diuréticos y beta-bloqueantes. Estos últimos, sin embargo, están contraindicados en la descompensación aguda de la IC, y como nos comentan los doctores Ruiz-Mateos y García-Rubira³, no existen claras recomendaciones sobre reducción de dosis e incluso suspensión de los mismos durante la fase aguda, así como el momento idóneo de su introducción.

La muerte súbita de origen arrítmico constituye la principal causa de mortalidad en pacientes con IC congestiva. En base a diferentes estudios que han mostrado una mejoría en la supervivencia de pacientes portadores de dispositivos de desfibrilación automática, las guías de actuación clínica recomiendan esta terapia en prevención primaria. Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, numerosas cuestiones quedan por dilucidar, preguntas que responden el Dr. Díaz-Infante et al⁴ en este número.

Seguidamente, el Dr. Cánovas et al⁵ nos exponen el papel actual del cirujano cardiovascular en la IC, especialmente en técnicas restauración ventricular encaminadas a recuperar una forma «más fisiológica» del corazón remodelado.

Pretendemos que este segundo número dedicado a la IC ayude a aclarar alguna de las numerosas cuestiones en el manejo de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Recio-Mayoral A, Cabrera-Bueno F, Muñoz-García AJ. Nuevos aspectos en el manejo de la insuficiencia cardiaca. *Cardiocre*. 2010;4:135-6.
2. Prasad S, Chaparro-Muñoz M. Papel de la cardiorensonancia magnética en la insuficiencia cardiaca. *Cardiocre*. 2011;46:4-12.
3. Ruiz-Mateos B, García-Rubira JC. El manejo del paciente con insuficiencia cardiaca aguda. Evidencias del tratamiento beta-bloqueante. *Cardiocre*. 2011;46:13-7.
4. Díaz-Infante E, Cózar-León R, Peinado R. Papel del desfibrilador automático en la insuficiencia cardiaca: ¿debemos implantar un DAI a todos nuestros pacientes con disfunción sistólica severa? *Cardiocre*. 2011;46:18-21.
5. Cánovas SJ, Gil O, Martínez J. Papel del cirujano en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. *Cardiocre*. 2011;46:22-5.

Alejandro Recio-Mayoral^{a,*}, Nieves Romero-Rodríguez^b,
Fernando Cabrera Bueno^c, Antonio J. Muñoz-García^c y
Manuel Jiménez Navarro^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Macarena,
Sevilla, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Victoria,
Málaga, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jandrom@hotmail.com
(A. Recio-Mayoral).

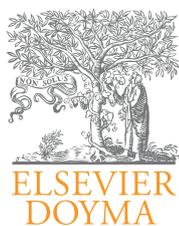
Published on line 22 de febrero de 2011

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.003

1889-898X/\$ – see front matter

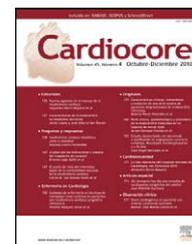
© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

Valor diagnóstico de la resonancia magnética cardiaca en la insuficiencia cardiaca: estado actual

Marinela Chaparro-Muñoz^{a,*} y Sanjay K. Prasad^b

^a Servicio de Cardiología, Unidad de Imagen, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Unidad CMR, Hospital Royal Brompton, Londres, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de enero de 2011

Aceptado el 18 de enero de 2011

Palabras clave:

Resonancia magnética cardiaca

Insuficiencia cardiaca

Diagnóstico por imagen

R E S U M E N

La insuficiencia cardiaca es una enfermedad común que implica una carga significativa para los pacientes y los servicios sanitarios. Las técnicas de imagen no invasiva juegan un papel esencial para un diagnóstico preciso, determinando su etiología y pronóstico, así como para la monitorización de la terapia aplicada. La resonancia magnética cardiovascular (RMC) constituye una herramienta valiosa tanto desde el punto de vista clínico como el de investigación, para valorar de manera amplia a los pacientes con insuficiencia cardiaca. Actualmente, la RMC constituye una técnica de imagen precisa y reproducible para la valoración de la anatomía miocárdica, la función regional y global, la perfusión miocárdica y estudio de viabilidad. Además, permite la evaluación del daño tisular agudo (edema y necrosis), fibrosis, infiltración miocárdica y la sobrecarga de hierro. La información obtenida de la RMC nos puede generalmente revelar la etiología subyacente de la insuficiencia cardiaca, y su alta precisión y reproducibilidad en mediciones la convierte en la técnica ideal para el seguimiento de la evolución de la enfermedad y los efectos de la terapia. Cada vez es mayor la evidencia que soporta el valor pronóstico añadido de la RMC en el diagnóstico de la IC.

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnostic value of cardiac magnetic resonance in heart failure: current state of the art

A B S T R A C T

Chronic heart failure is a common disease placing significant burdens on patients and health-care services. Noninvasive imaging plays a key role in accurate diagnosis, determination of etiology and prognosis, and in monitoring of therapy. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) allows both a valuable clinical and research tool for a comprehensive assessment of heart failure patients. Currently, CMR constitutes the gold standard imaging technique for accurate and reproducible measurement of myocardial anatomy, regional and global function, perfusion and viability. In addition, it allows evaluation of acute

Keywords:

Cardiac magnetic resonance

Heart failure

Imaging techniques

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marinelacardio@yahoo.es (M. Chaparro-Muñoz).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.004

tissue damage (edema and necrosis), fibrosis, infiltration and iron overload. The information derived from CMR often reveals the underlying etiology of heart failure, and its high measurement accuracy makes it an ideal technique for monitoring disease evolution and the effects of therapy. Evidence on the prognostic value of CMR-derived parameters in heart failure is rapidly emerging.

© 2011 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) está asociada a una significativa morbilidad y mortalidad, lo que supone un alto coste para los servicios sanitarios. En España, el 1 - 2% de las personas de más de 40 años presentan IC, siendo este porcentaje mayor del 10% en mayores de 60 años. Esto representa que alrededor de 200.000 pacientes con edades comprendidas entre 40 y 60 años, y unos 500.000 pacientes con edades superiores a 60 años, precisan atención debida a IC. En mayores de 65 años, la IC constituye la primera causa de hospitalización, con más de 74.000 admisiones anuales. La incidencia de IC se incrementa con la edad, alcanzando el 1% anual para el grupo de personas con edades superiores a 65 años. La tasa de supervivencia a 5 años no supera el 50%, con un pronóstico peor que muchos tipos de cánceres. En España, la IC constituye la tercera causa de mortalidad cardiovascular, originando un 15% de las mismas¹.

Un diagnóstico precoz y preciso, con valoración y estratificación del riesgo, así como la identificación de la causa subyacente es importante, ya que aunque el tratamiento general es común en muchos pacientes, ciertas patologías pueden ser corregidas con un tratamiento específico. Las técnicas de imagen no invasiva juegan un papel esencial en el diagnóstico de la IC, identificación de la etiología subyacente, pronóstico y monitorización terapéutica.

La ecocardiografía bidimensional ha sido la técnica de imagen más ampliamente utilizada en la identificación de causa de la IC, evaluando la función y estructura del ventrículo izquierdo, así como anomalías a nivel pericárdico, valvular o de ventrículo derecho, que podrían originar dichos síntomas. Sin embargo, la ecocardiografía cuenta con diversas limitaciones, tales como una ventana acústica débil y una capacidad limitada para aportar una caracterización tisular específica.

Resonancia magnética cardiovascular

La resonancia magnética cardiovascular (RMC) es una técnica en rápida evolución que cuenta con importantes ventajas respecto a la ecocardiografía. La RMC no depende de la ventana acústica. La posibilidad de elegir diferentes planos de imágenes permite una excelente visualización del tejido cardiaco, con mayor resolución espacial y reproducibilidad que la aportada por la ecocardiografía. La RMC aporta información sobre morfología y la función ventricular, caracterización tisular, viabilidad, perfusión y flujos cardiacos en un único estudio de 45 min. La reducción del tiempo de adquisición resulta esencial en pacientes con ortopnea. Generalmente no se precisa preparación previa, con excepciones como en estudios de perfusión donde, los betabloqueantes deben interrumpirse 24 h

antes. La RMC es una técnica segura que no implica el uso de radiación. En esta revisión trataremos el funcionamiento de la RMC, la información que puede aportar así como su capacidad diagnóstica y pronóstica en esta población.

¿Cómo funciona la RMC?

La RMC hoy en día se realiza más comunmente bajo un campo magnético de 1,5 Tesla. En RMC, la señal producida por un tejido viene determinada por su densidad de protones y por dos parámetros de relajación de resonancia magnética utilizados para generar mayor contraste entre tejidos: el tiempo de relajación longitudinal (T1), que es útil para producir imagen anatómica de alta resolución, y en segundo lugar el tiempo de relajación transversal (T2), utilizado para resaltar la inflamación o el edema miocárdico.

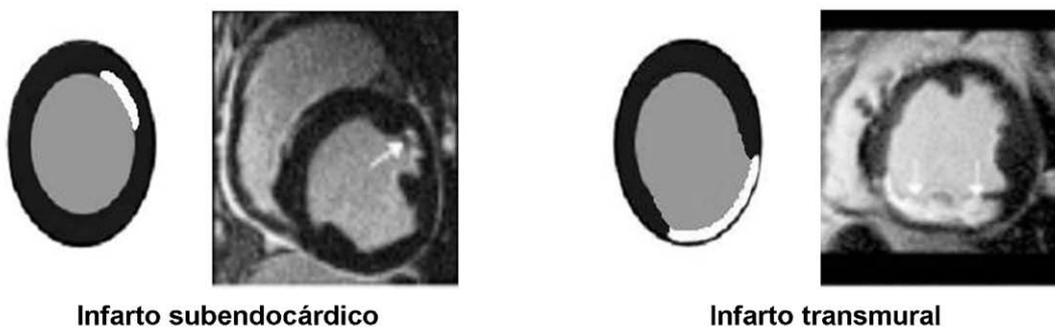
Una secuencia de la RMC consiste en una serie de pulsos de radiofrecuencia, cambios en gradientes de campos magnéticos adquisiciones sincronizadas de datos, que son aplicados para generar la imagen de RMC. Los dos tipos de secuencias principales son:

- Secuencias morfológicas (spin echo), mostrando la sangre negra, principalmente usadas para obtener información anatómica y caracterización tisular.
- Secuencias funcionales de cine-RMC (gradient echo), mostrando grasa y sangre brillantes (alta intensidad de señal) y usadas fundamentalmente para imágenes de cine y valoración de patrones anormales de flujo.

Para evitar artefactos procedentes del movimiento del corazón la mayoría de las imágenes se generan con rápidas secuencias sincronizadas con la onda R del electrocardiograma. Los movimientos respiratorios son generalmente eliminados adquiriendo las imágenes en apnea al final de la espiración. Para la detección de fibrosis se utiliza un agente de contraste intravenoso paramagnético (Gadolinio). El contraste puede difundir de forma pasiva a través del miocardio y acumularse dentro del espacio extracelular rodeando las células musculares o dentro de los miocitos, cuando la membrana celular se ha roto utilizando secuencias preparadas (inversion recovery) que anulan la señal miocárdica obteniendo el máximo contraste entre áreas de miocardio normal y necrosado. El área de daño miocárdico se muestra brillante, con una alta señal de contraste en relación al miocardio normal, en color negro (fig. 1). A esto se le denomina realce tardío (RT)

Para la realización de estudios de perfusión, se realiza una vasodilatación farmacológica (con adenosina o dipiridamol), induciendo un aumento del flujo sanguíneo de 3 a 5 veces, en áreas miocárdicas irrigadas por arterias coronarias normales, mientras que no se produce o el cambio es mínimo en

Patrón isquémico



Patrón no isquémico

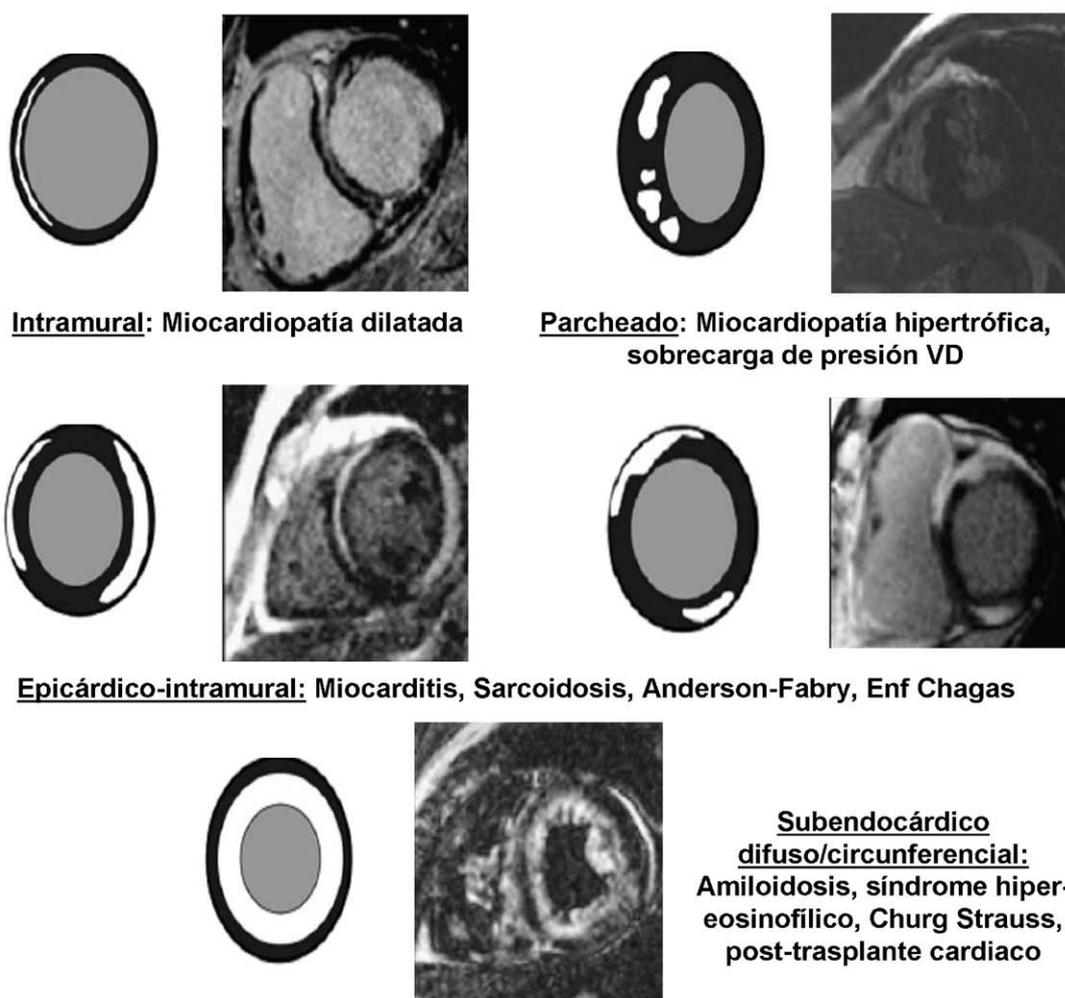


Figura 1 – Representación de patrones isquémicos y no isquémicos de realce tardío. Modificada a partir de White y Patel¹⁹.

las áreas irrigadas por arterias coronarias significativamente estenóticas. La llegada del contraste está retrasada en estas áreas, mostrándose de color oscuro en comparación al miocardio normal adyacente.

Limitaciones de la RMC

Los estudios mediante resonancia se contraindican en pacientes portadores de dispositivos tales como marcapasos o

desfibriladores-cardioversores implantables, aunque nuevos dispositivos compatibles con la técnica han sido recientemente desarrollados. Las válvulas protésicas, los stents arteriales coronarios y las prótesis articulares no están contraindicados. En aproximadamente el 1% de los pacientes la claustrofobia supone una contraindicación. La ausencia de ritmo sinusal puede ser un problema; sin embargo, realizando ajustes especiales de las secuencias de adquisición podemos obtener una información útil en los pacientes con fibrilación auricular o extrasistolia..

Aunque la ecocardiografía sigue siendo de elección en la evaluación de la dinámica valvular, la RMC es una alternativa atractiva, especialmente en pacientes con mala ventana acústica. La RMC aporta información sobre la anatomía valvular y permite una adecuada evaluación cuantitativa tanto de estenosis como regurgitaciones, mediante secuencias de contraste de fase y medidas derivadas de los volúmenes ventriculares izquierdo y derecho.

Los agentes de contraste basados en gadolinio se han relacionado con un trastorno multisistémico raro denominado fibrosis sistémica nefrogénica². En pacientes con tasa de filtrado glomerular <30 ml/min/1,73 m, disfunción renal causada por síndrome hepatorenal, o durante el periodo preoperatorio del trasplante de hígado, este contraste debería evitarse.

Evaluación de asincronía ventricular con RMC

La asincronía mecánica ventricular puede evaluarse mediante el análisis de la motilidad de las paredes ventriculares usando secuencias de cine, *tagging* miocárdico mapeado de velocidad tisular³. Una amplia zona de fibrosis miocárdica (detectada mediante RT) localizada en pared inferolateral y septo en pacientes con IC de causa isquémica se relaciona con una menor probabilidad de respuesta a la terapia de resincronización cardíaca (TRC). La RMC puede utilizarse para evaluar la morfología venosa coronaria, determinando si el área con mayor retraso en la activación eléctrica y mecánica puede ser alcanzada a través de la anatomía venosa.

Evaluación de la etiología

Cardiomiopatía isquémica

Función ventricular global

La evaluación de la función, los volúmenes y la masa cardíaca puede realizarse de manera precisa utilizando secuencias de cine, adquiriendo una serie de cortes contiguos en eje corto, abarcando totalmente los ventrículos izquierdo y derecho de base a ápex, proporcionando así una evaluación rápida y cuantitativa de la función biventricular. Actualmente la RMC se considera el gold standard para la medición de los volúmenes y masa cardíacos. Las secuencias de cine-RMC puede valorar adelgazamiento de pared así como motilidad de la misma, tanto en reposo como bajo estrés inducido farmacológicamente (baja dosis de dobutamina para la detección de un miocardio viable o alta dosis para la detección de isquemia)⁴. Combinándolo con secuencias *tagging*, podemos realizar una evaluación cuantitativa del movimiento de la pared cardíaca (*strain* y *strain rate*).

Viabilidad

La aplicación más importante en pacientes con IC secundaria a enfermedad coronaria es la determinación de la masa miocárdica infartada así como el miocardio potencialmente viable que podría beneficiarse de una revascularización coronaria. La RMC, con el uso de la técnica de RT, se ha convertido en la técnica de imagen no invasiva de referencia para la identificación de lesión miocárdica irreversible.. Tras la administración del contraste se produce a los 10 minutos aproximadamente de la inyección, un aumento de la intensidad de señal del tejido dañado, que siempre afecta al subendocardio. Dependiendo de la extensión y duración de la isquemia, el proceso necrótico progresará de modo transmural hacia el epicardio. El tamaño del infarto puede ser cuantificado de forma simple y precisa mediante RT, tanto en términos absolutos como en cuanto a la extensión transmural por segmento. Kim et al⁵ demostraron una relación inversa entre la extensión transmural del infarto de miocardio y la recuperación de la función contráctil del segmento tras la revascularización. Las áreas de hipocinesia con infarto subendocárdico con extensión transmural menor del 25% del grosor total miocárdico tienen hasta un 80% de probabilidad de mejoría funcional.. Por otro lado, los segmentos hipocinéticos con una escara que afecta a más del 50% del grosor miocárdico tienen baja probabilidad de recuperación. En comparación con el gold standard para evaluación de la viabilidad, la tomografía de emisión de positrones, existe una excelente correlación. La mayor resolución espacial de la técnica RT-RMC permite la detección de pequeñas escaras, que pueden pasar desapercibidas con técnicas establecidas como la tomografía computerizada por emisión de fotones (SPECT).. Además, la RMC puede mostrar áreas de obstrucción microvascular que presentan alteraciones de la perfusión tisular tras la revascularización (fenómeno *no-reflow*), que aparecen como un área de baja intensidad de señal central dentro de una región circundante hiperintensa, hallazgo que se ha relacionado con la aparición de eventos cardiovasculares adversos, empeoramiento de la función de ventrículo izquierdo y remodelado ventricular.⁶

La combinación de imágenes de RT y de secuencias potenciadas en T2 permite a la RMC la diferenciación entre lesiones agudas y crónicas. En el infarto agudo de miocardio, secuencias potenciadas en T2 pueden detectar un área de alta señal que se corresponde con edema tisular que supera en tamaño al de la lesión irreversible y que representa el área miocárdica en riesgo (fig. 2). Por ello, la RMC cuenta con una capacidad única para visualizar la cantidad de miocardio salvable..

Las complicaciones del infarto de miocardio, tales como aneurismas o pseudoaneurismas (fig. 3), trombos murales o rotura del septo interventricular, pueden detectarse mediante secuencias de cine-RMC..

Isquemia inducible por estrés farmacológico

Los estudios de perfusión bajo estrés farmacológico con adenosina e inyección de contraste (imágenes de primer paso) son de gran utilidad para la detección de isquemia. Los segmentos hipoperfundidos mostrarán un bajo realce en áreas irrigadas por vasos estenóticos, en comparación con el aumento de la intensidad de la señal del miocardio normal (fig. 4). Un reciente ensayo multicéntrico ha demostrado que el estudio de perfusión de RMC con adenosina es una buena alternativa

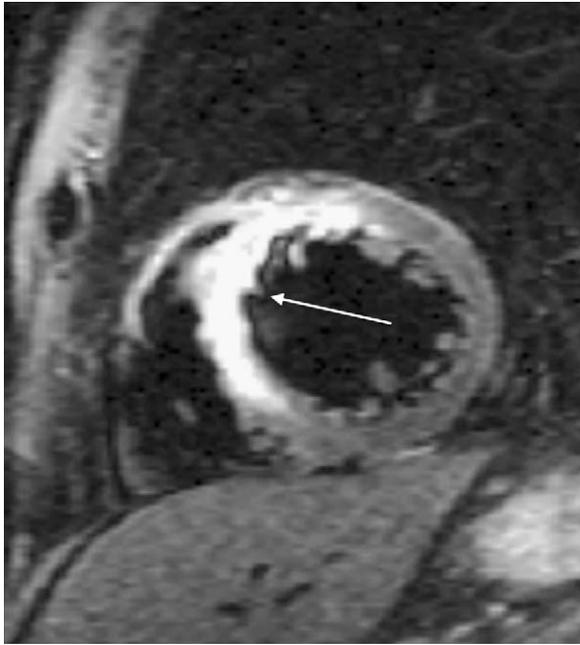


Figura 2 – Imagen de secuencias potenciadas en T2 de un paciente con infarto agudo de miocardio (eje corto) que muestra una zonabrilante de señal (edema tisular) en septo anterior (flecha) y representa el área en riesgo.

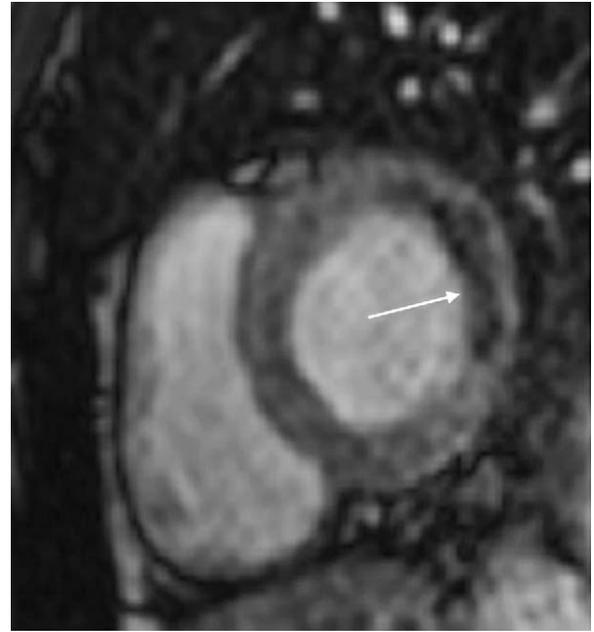


Figura 4 – Ejemplo de estudio de perfusión (eje corto) que muestra el primer paso de gadolinio. Bajo infusión de adenosina, el miocardio isquémico muestra una señal significativamente reducida (flecha).

al SPECT para la detección de enfermedad coronaria (EAC), con al menos igual valor diagnóstico⁷. La RMC por estrés con dobutamina es una alternativa para la detección de la

EAC en pacientes con contraindicación para administración de adenosina aportando una mejor valoración de la motilidad parietal bajo condiciones de estrés que la adenosina.

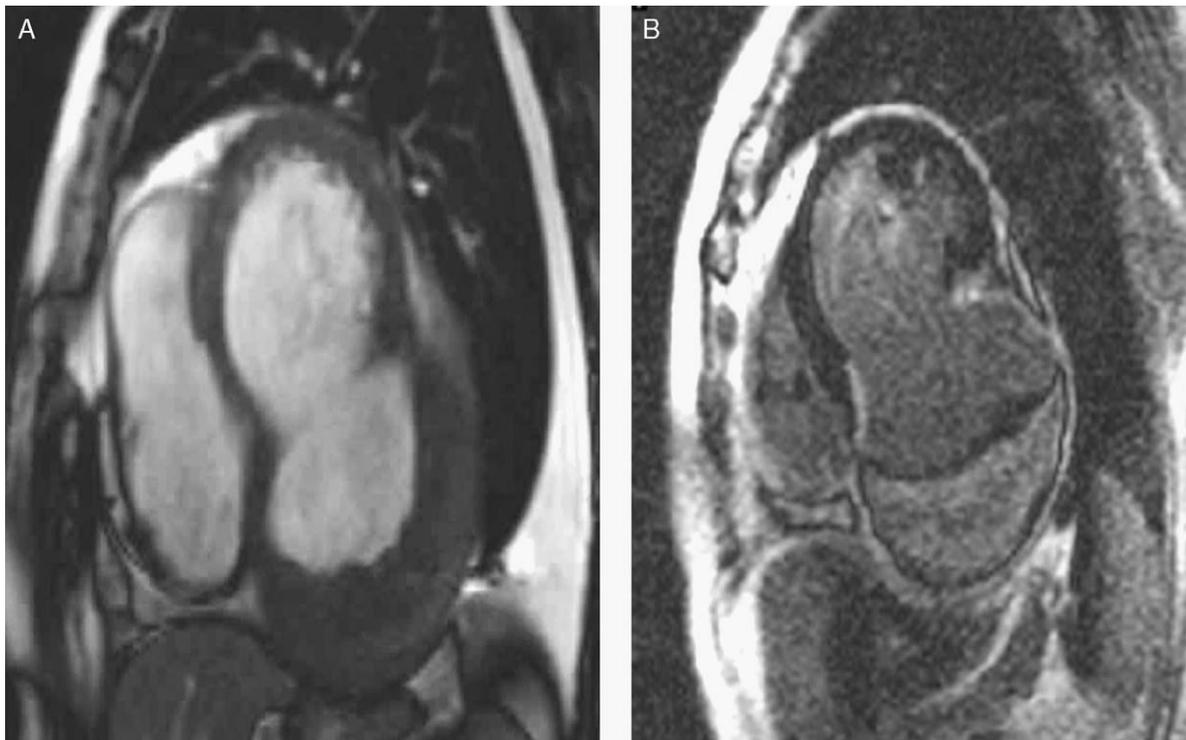


Figura 3 – A) Secuencia de cine-RMC (eje corto) que muestra un gran aneurisma con trombo en un paciente con infarto inferior transmural. B) Realce tardío transmural de pared inferior.

Imagen coronaria

La imagen de las arterias coronarias no es una aplicación clínica estándar de la RMC. Las arterias coronarias son vasos pequeños y tortuosos que se mueven durante el ciclo cardiaco como resultado de la contracción cardiaca y del movimiento respiratorio. Se precisa de una resolución espacial y temporal muy elevada. Aunque se ha avanzado mucho, la valoración de las arterias coronarias mediante la RMC es todavía un reto. Las pautas clínicas más recientes apoyan únicamente el uso de la angio-resonancia coronaria para la identificación de orígenes arteriales coronarios anómalos⁸.

Cardiomiopatía dilatada (MCD)

Múltiples estudios han confirmado el uso de la RMC, especialmente las secuencias de RT, como alternativa válida y no invasiva a la angiografía coronaria, clasificando a los pacientes con IC, dilatación ventricular izquierda y disfunción sistólica con respecto a la presencia o ausencia de enfermedad isquémica subyacente. Mc Crohon et al⁹ demostraron que en pacientes diagnosticados de MCD y con arterias coronarias normales, el 60% no presentaron realce tardío. En cerca del 30% de los pacientes, es posible encontrar un patrón característico de realce parcheado intramural. Dicho patrón intramural está correlacionado con fibrosis intersticial y la degeneración de miocitos, observadas en una autopsia. Hasta el 13% de los pacientes sin lesiones angiográficas y diagnóstico clínico de MCD muestran zonas de RT subendocárdico o transmural que sugieren un infarto previo, pudiendo ser debido a un espasmo, o a recanalización o embolización espontánea. Sin embargo, la ausencia total de RT no descarta totalmente la etiología isquémica como en el caso de miocardio hibernado, y por tanto la imagen coronaria es aún necesaria. El RT-RMC puede ayudar a identificar el sustrato arritmogénico, con el valor pronóstico que ello implica permitiendo un adecuado mapeo y ablación en pacientes con MCD.

Cardiomiopatía hipertrófica (MCH)

La MCH se caracteriza por un engrosamiento asimétrico de la pared miocárdica, desestructuración de miocitos y fibrosis intersticial. La MCH se asocia a fenotipos variables, y también a un incremento del riesgo de muerte súbita debido a arritmias ventriculares y a IC. La forma más común de la enfermedad es la hipertrofia asimétrica del septo. La RMC tiene una mayor capacidad de evaluar las distintas morfologías de la MCH que la ecocardiografía, permitiendo la visualización de áreas de difícil valoración por la ecocardiografía como la pared lateral y el ápex. El RT identifica zonas difusas de fibrosis, normalmente en áreas de engrosamiento máximo de la pared. El patrón de RT es heterogéneo, normalmente intramural, no atribuible a un territorio coronario específico y afecta normalmente a las zonas de unión ventriculares y el ápex, en la variante apical de la enfermedad. El RT presenta una buena correlación con los hallazgos histopatológicos. Se piensa que la incidencia de fibrosis miocárdica en la MCH es del 60 - 80%¹⁰. Cerca del 4% de los pacientes con fenotipo de MCH padecen la enfermedad de Anderson-Fabry (trastorno del metabolismo de los esfingolípidos ligado al cromosoma X que causa hipertrofia ventricular izquierda idiopática) con

un patrón característico de RT localizado en la pared lateral basal.

Miocarditis

En pacientes con diagnóstico reciente de IC y coronarias normales debe excluirse la miocarditis. Las secuencias en sangre negra potenciadas en T2 muestran áreas hiperintensas, que definen las zonas de inflamación/edema al poco tiempo de la aparición de los síntomas. El patrón de RT en esta patología tiene una distribución característica que afecta normalmente a subepicardio así como distribución intramural, fundamentalmente de septo, pared anterolateral e inferolateral. Un patrón típico de RT intramural en septose ha asociado al herpes-virus 6, o a la combinación herpes-virus 6/parvovirus B19¹¹. Aunque la presencia de RT sugiere un diagnóstico de miocarditis, su ausencia sin embargo no lo excluye en absoluto. La RMC es útil así mismo para guiar la toma de biopsia incrementando el rendimiento de este procedimiento invasivo.

Cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (CAVD)

La CAVD es una enfermedad hereditaria caracterizada por dilatación y disfunción del ventrículo derecho, con sustitución fibro-adiposa del miocardio del ventrículo derecho. Se han descrito casos de afectación biventricular (20% de los casos), y en algunos de ellos el ventrículo izquierdo puede verse predominantemente afectado. La CAVD puede debutar con arritmias ventriculares, muerte súbita o IC. El diagnóstico se realiza en base a una serie de criterios mayores y menores definidos por la Task Force¹², y requiere de la presencia de anomalías eléctricas, funcionales y anatómicas tales como volúmenes agrandados del ventrículo izquierdo/derecho, anomalías del movimiento de la pared regional, adelgazamiento de la pared y aneurismas de la pared libre (fig. 5). En comparación con la ecocardiografía, la RMC es capaz de obtener imágenes tridimensionales, pudiendo visualizar mejor la pared libre del ventrículo derecho. La presencia de RT está relacionada con la sustitución fibro-adiposa encontrada en la biopsia endomiocárdica. Sin embargo, el tejido miocárdico del ventrículo derecho es más delgado y contiene un mayor grado de presencia de trabéculas, siendo muy difícil la detección de fibrosis.

Un reciente trabajo realizado en una cohorte genotipada sugiere que cerca del 20% de los pacientes muestran signos de fibrosis en el ventrículo izquierdo. La identificación de infiltración grasa utilizando imágenes de secuencias potenciadas en T1, con y sin supresión grasa o la determinación de RT, no son un criterio diagnóstico de la Task Force, presentando una pobre sensibilidad, especificidad y reproducibilidad¹³. Sin embargo, las anomalías en el movimiento o morfología de la pared del ventrículo derecho son altamente específicas de la enfermedad. Se necesita experiencia, así como un especial cuidado, para interpretar los resultados, especialmente en ausencia de anomalías de movimiento de la pared regional. Además, zonas como la inserción de la banda moderadora pueden presentar anomalías de contracción, que de manera aislada no representan un criterio positivo para la CAVD.

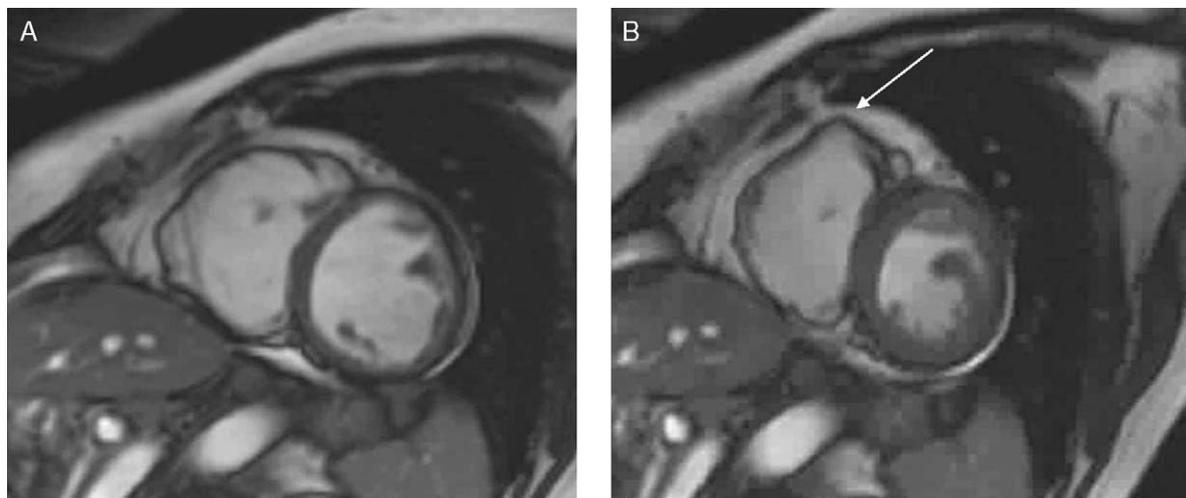


Figura 5 – Ejemplo de cardiomiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. Secuencias de cine en eje corto. Dilatación ventricular derecha y zona de aneurisma de la pared libre (flecha). A) Final de la diástole. B) Final de la sístole.

Cardiomiopatía por sobrecarga de hierro

La siderosis cardiaca puede hallarse en anemias dependientes de transfusión y en hemocromatosis primarias, siendo la IC la causa principal de muerte en pacientes con beta-talasemia mayor. La sobrecarga de hierro en el miocardio puede valorarse de manera cuantitativa mediante secuencias T2*. A medida que aumenta el hierro en el miocardio, se produce una disminución progresiva de la fracción de eyección, y se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con IC presentan un T2* miocárdico de <20 ms. Esto es de utilidad para guiar el tratamiento y valoración de la respuesta a los medicamentos quelantes de hierro¹⁴. La cardiomiopatía puede ser reversible si se inicia el tratamiento quelante de forma precoz pudiendo la RMC detectar la enfermedad antes de la aparición de los síntomas de la IC.

Amiloidosis

La amiloidosis cardiaca se caracteriza por la deposición de una proteína anómala (amiloide) dentro del miocardio, manifestándose como una hipertrofia concéntrica con, deterioro de la contractilidad y disfunción diastólica severa con dilatación biatrial. Tras la administración del contraste, existe un patrón circunferencial particular de RT (patrón de rayas de cebra), con realce subendocárdico tanto de ventrículo izquierdo como del derecho extendiéndose intramuralmente a septo interventricular con baja intensidad de señal de la sangre. Esto refleja una alta adquisición miocárdica del contraste, con rápido lavado y similares valores T1 de la sangre y miocardio.

Pericarditis constrictiva

El amplio campo de visión de la RMC permite la valoración del pericardio, particularmente mediante secuencias en sangre negra potenciada en T2. Un espesor del pericardio de más de 4 mm es anormal. Las imágenes de cine en tiempo real y con respiración libre pueden mostrar 2 hallazgos importantes:

la dilatación de la vena cava inferior con cambios mínimos durante la respiración, y el movimiento septal al inicio de la inspiración y la diástole (rebote septal), principalmente. El uso de secuencias Tagging puede ayudar a identificar la no adherencia del pericardio visceral y parietal a lo largo del ciclo cardiaco.

Sarcoidosis

En pacientes con sarcoidosis, la afectación cardiaca se produce en un 20 - 30%, aunque clínicamente esto se detecta solo en cerca del 5%. La IC congestiva y progresiva ha demostrado ser la causa de muerte en el 25% de estos pacientes. La RMC puede mostrar características de la sarcoidosis cardiaca tales como adelgazamiento parietal, dilatación de los ventrículos izquierdo/derecho y disfunción sistólica o derrame pericárdico. El uso de secuencias en sangre negra potenciadas en T2 identifica las zonas de inflamación del miocardio y las lesiones granulomatosas, que pueden servir como guía de la actividad de la enfermedad. El RT muestra un patrón no isquémico con localización principal intramural y distribución no específica. Las paredes anteroseptal e inferolateral se ven implicadas con frecuencia, aunque a veces el realce se visualiza en otros territorios. El RT es muy útil para la detección de la sarcoidosis cardiaca antes de la aparición de los síntomas de IC y evaluarla respuesta al tratamiento esteroideo.

Miocardopatía no compactada del ventrículo izquierdo (MNC)

La RMC puede discriminar fidedignamente entre la MCH apical (que normalmente puede no ser diagnosticada mediante la ecocardiografía), hipertrabeculación leve dentro de límites normales y el miocardio del ventrículo izquierdo con importante trabeculación y recesos intertrabeculares profundos. Un ratio de miocardio no compactado respecto al compactado >2,3 tiene una alta sensibilidad (85%) y especificidad (99%) en el diagnóstico de esta patología¹⁵.

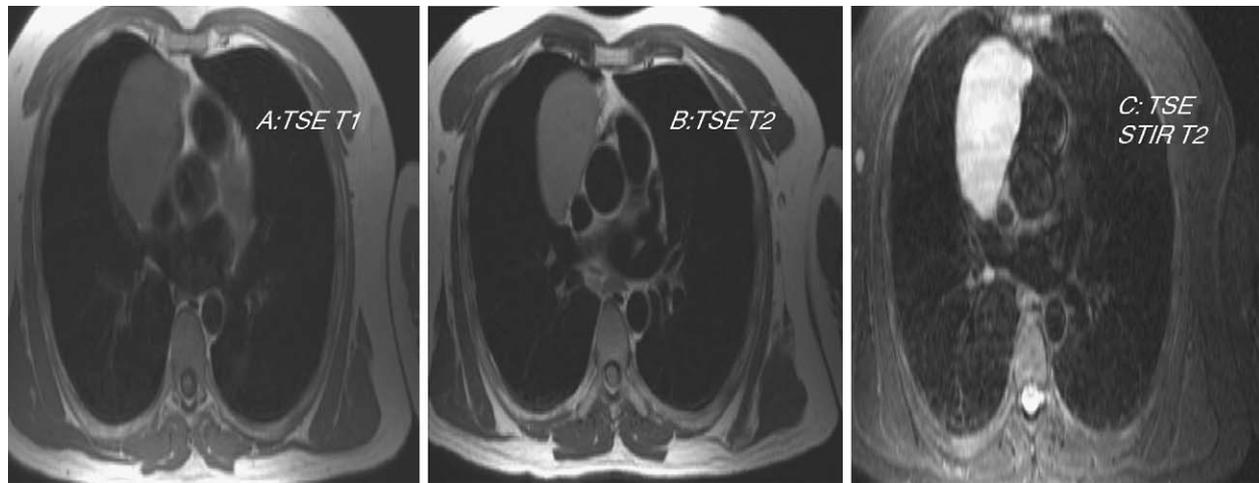


Figura 6 – Ejemplo de masa pericárdica. A y B) Secuencia de sangre negra (Turbo Spin Echo) potenciadas en T1 y T2 (corte axial), que muestra una masa paracardiaca con señal de intensidad intermedia. C) Secuencia potenciada en T2 «short tau inversion recovery» (STIR), que muestra una señal de muy alta intensidad (agua), con diagnóstico de quiste pericárdico.

Otras cardiomiopatías

Otras enfermedades del miocardio menos comunes que producen IC pueden identificarse mediante la RMC. La enfermedad de Chagas, causada por el *Trypanosoma cruzi*, se caracteriza por una fibrosis progresiva del miocardio identificada por el RT en las zonas del ápex y pared inferolateral especialmente, con amplio espectro de distribución: patrón subendocárdico, transmural, subepicárdico e intramiocárdico. Además, la RMC puede detectar características específicas de esta enfermedad, tales como áreas de adelgazamiento de la pared con alteraciones de la contractilidad, y formación de aneurisma con disfunción del ventrículo izquierdo. El síndrome de Churg-Strauss es una forma rara de vasculitis, normalmente confirmada mediante biopsia, que puede desarrollar una IC de mal pronóstico. La RMC puede detectar mediante RT una fibrosis circunferencial subendocárdica difusa característica en ausencia de enfermedad arterial coronaria. En la discinesia apical transitoria o síndrome de Tako-Tsubo identificamos normalmente una aquinesia apical sin áreas de fibrosis en las secuencias de RT, aunque con zonas de inflamación/edema en las imágenes de sangre negra potenciadas en T2¹⁶.

La RMC aporta una información anatómica, funcional y morfológica excelente de las masas cardiacas (que desarrollan ocasionalmente una IC) mediante el uso de imágenes con secuencias potenciadas en T2-T1, perfusión con imágenes de primer paso y secuencias de RT (fig. 6). De igual modo, la RMC es una herramienta valiosa para la valoración de pacientes con enfermedad cardiaca congénita, debido a la complejidad de los desórdenes y la mala ventana ecográfica en dichos pacientes, debido a cirugía compleja previa.

Información pronóstica de la RMC

En etiologías isquémicas, la cantidad de cicatrices identificadas por el RT se correlaciona con la probabilidad de arritmias ventriculares inducibles. La zona periinfartada tiene un alto

valor predictivo para las arritmias clínicamente significativas, habiendo sido relacionadas con la mortalidad global¹⁷. La obstrucción microvascular detectada por la RMC predice la remodelación ventricular posterior y los eventos cardiovasculares adversos tras un infarto agudo de miocardio. En la miocardiopatía dilatada, la fibrosis intramuralse asocia a un incremento de la incidencia de la mortalidad global, y de la hospitalización. En la MCH, existe una asociación entre la presencia de fibrosis detectada por el RT y la probabilidad de desarrollar una IC en pacientes con edad superior a 40 años. Así mismo se ha demostrado que el RT se asocia independientemente a las arritmias ventriculares¹⁸. Los pacientes con talasemia mayor con gran exceso de carga miocárdica de hierro (T2* miocárdico <10 ms) tienen un riesgo mayor de desarrollar una IC. La presencia de RT en pacientes con amiloidosis se correlaciona con la severidad de la IC, evaluada con el péptido natriurético tipo B.

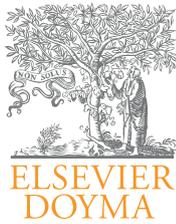
Conclusiones

La RMC ofrece la oportunidad de realizar una evaluación detallada a los pacientes con IC, incluyendo función anatómica, caracterización tisular y detección de la perfusión miocárdica. La RMC proporciona información sobre la etiología subyacente de la IC, siendo útil como guía en la monitorización terapéutica y en la estratificación del riesgo, ofreciendo una información complementaria e incremental para los métodos de primera línea, tales como la ecocardiografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P. Current epidemiology of heart failure in Spain. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:4C-9C.
2. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and

- nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:1104-8.
3. Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeen S, et al. Intraventricular dyssynchrony predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy: a study using cardiovascular magnetic resonance tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:243-52.
 4. Nagel E, Lehmkühl HB, Bocksch W, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia induced wall motion abnormalities with the use of high dose of dobutamine stress MRI. Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999;16:763-70.
 5. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343:1445-53.
 6. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004;109:2172-4.
 7. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J.* 2008;29:480-9.
 8. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Interventions, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation.* 2008;118:586-606.
 9. Mc Crohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2003;108:54-9.
 10. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2156-64.
 11. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage and clinical course of viral myocarditis. *Circulation.* 2006;114:1581-90.
 12. Mc Kenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J.* 1994;71:215-8.
 13. Tandri H, Castillo E, Ferrari VA, et al. Magnetic resonance imaging of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: sensitivity, specificity, and observer variability of fat detection versus functional analysis of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2277-84.
 14. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007;115:1876-84.
 15. Petersen SE, Selvanayagam JB, Wiesmann F, et al. Left ventricular non-compaction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:101-5.
 16. Abdel-Aty H, Cocker M, Friedrich MG, et al. Myocardial edema is a feature of Tako-Tsubo cardiomyopathy and is related to the severity of systolic dysfunction: insights from T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2009;132:291-3.
 17. Yan AT, Shayne AJ, Brown KA, et al. Characterization of the peri-infarct zone by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging is a powerful predictor of post-myocardial infarction mortality. *Circulation.* 2006;114:32-9.
 18. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, et al. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1369-74.
 19. White JA, Patel MR. The role of cardiovascular MRI in heart failure and the cardiomyopathies. *Cardiol Clin.* 2007;25:71.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Preguntas y respuestas

El manejo del paciente con insuficiencia cardiaca aguda. Evidencias del tratamiento betabloqueador

Management of patients with acute heart failure. Evidence of a beta-blocker treatment

Borja Ruiz-Mateos y Juan Carlos García-Rubira*

Unidad de Críticos Cardiovasculares, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de septiembre de 2010

Aceptado el 13 de octubre de 2010

Las recomendaciones en la insuficiencia cardiaca aguda

Se define insuficiencia cardiaca aguda (ICA) como la aparición de síntomas de insuficiencia cardiaca (IC) que requieren tratamiento urgente. Esta imprecisa definición refleja la enorme diversidad de situaciones que engloba la ICA. La mayoría de los casos se atienden en primer lugar por los equipos de urgencias o emergencias médicas. Esta misma urgencia del tratamiento hace difícil establecer protocolos y guías y desarrollar investigación clínica, pero en los últimos años se han editado varias guías que ofrecen bastante apoyo en la toma de decisiones^{1,2}.

La Sociedad Europea de Cardiología tipifica 7 tipos de ICA, para los que se proponen actuaciones bien diferenciadas (tabla 1). La clasificación se complica si se incluyen características específicas de cada caso, que pueden tener relevancia: 1) ICA de novo o IC crónica descompensada, 2) con o sin enfer-

medad coronaria, 3) con disfunción ventricular izquierda o con función sistólica conservada. Algunas situaciones especiales requieren un abordaje específico, con protocolos independientes, como el síndrome coronario agudo que se presenta en Killip III o Killip IV, la ICA tras cirugía cardiaca, o la ICA en embarazadas. Además es importante determinar la causa de la descompensación, que puede ser: dietética, progresión de la enfermedad miocárdica, otros desencadenantes cardiovasculares (fibrilación auricular, hipertensión arterial, endocarditis), comorbilidades (infección respiratoria, anemia, insuficiencia renal, hiper o hipotiroidismo), efectos secundarios de fármacos (calcioantagonistas, antiarrítmicos I-c, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, glitazonas, pregabalina). Esta conjunción de clasificaciones hace que elaborar un algoritmo universal sea complejo, debiendo cada centro establecer un protocolo de actuación de acuerdo con la disponibilidad de pruebas, en la que se incluya la actuación en el área de urgencias (tabla 2)^{1,2}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: grubira@wanadoo.es (J.C. García-Rubira).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.10.006

Tabla 1 – Perfiles de insuficiencia cardiaca aguda (ICA) y tratamientos propuestos.

1. ICA descompensada	Diuréticos, vasodilatadores
2. ICA hipertensiva	Diuréticos de asa Vasodilatadores: nitratos, nitroprusiato, nesiritida
3. Edema agudo de pulmón	Diuréticos, vasodilatadores, ultrafiltración, ventilación invasiva/no invasiva, morfina
4. ICA con hipotensión moderada	Inotropos vasodilatadores (dobutamina, levosimendan, milrinona) ± noradrenalina Balón de contrapulsación
5. Shock cardiogénico severo	Noradrenalina ± otros inotropos Balón de contrapulsación/asistencia ventricular Valorar cirugía/trasplante
6. ICA de alto gasto	Tratamiento específico, diuréticos, ventilación invasiva/no invasiva
7. ICA derecha	Valorar volemia Milrinona, vasopresina, asistencia a VD Tratamiento específico: HTP, TEP

HTP: hipertensión pulmonar; TEP: tromboembolismo pulmonar; VD: ventrículo derecho.

Diagnóstico

Un avance importante de los últimos años ha sido la utilización de los niveles de péptidos natriuréticos en el diagnóstico de ICA. Los síntomas típicos de IC (disnea, fatiga, edemas o ganancia rápida de peso) no son específicos, pudiendo ser difícil el diagnóstico diferencial con algunos casos de neumonía, embolismo pulmonar, enfermedad pulmonar crónica reagudizada, o insuficiencia renal crónica agudizada. Aún resulta más difícil en presencia de IC crónica que se descompensa por alguna de estas comorbilidades. En el BNP Study, que incluyó 1586 pacientes atendidos en urgencias, un valor de péptido natriurético cerebral (BNP) mayor de 100 pg/ml tuvo una precisión diagnóstica del 83%, y un valor menor de 50 tuvo un valor predictivo negativo del 96%. Resultados similares se obtuvieron en otros estudios con la porción amino terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). La recomendación es utilizar este análisis siempre que el diagnóstico de ICA sea incierto. Aunque las variaciones en los niveles de BNP o NT-proBNP se asocian con el pronóstico, no está establecido que se deban utilizar estos cambios para guiar el tratamiento^{1,2}.

Con los datos clínicos, parámetros bioquímicos, electrocardiográficos y radiografía de tórax se consigue caracterizar la mayoría de los pacientes con ICA. La disponibilidad del ecocardiógrafo nos aporta además una información anatómica y funcional fundamental, descartando o confirmando con rapidez la presencia de taponamiento cardiaco, enfermedades valvulares, dilatación de ventrículo derecho, disfunción ventricular izquierda o trastornos de la contractilidad, y estimando la presión de la arteria pulmonar. Esto ha relegado el uso del catéter de arteria pulmonar (Swan-Ganz). La realización de ecocardiografía en la ICA se considera clase I, evidencia C. El Swan Ganz se recomienda en casos en que el diagnóstico sea difícil y el ecocardiograma no aporte suficiente información, o que presenten una difícil estabilización, en que se combina hipoperfusión y congestión pulmonar. Se debe retirar pronto para evitar las complicaciones asociadas al catéter (infección, trombosis, arritmias). La indicación actual es clase IIb, evidencia C².

Tratamiento farmacológico

Diuréticos, vasodilatadores e inotropos intravenosos constituyen actualmente la base del tratamiento de la ICA grave. Los episodios menos graves no precisan de inotropos. El estudio SOAP II ha rehabilitado recientemente el uso de la noradrenalina en el shock cardiogénico, encontrando una supervivencia mayor entre los casos tratados con noradrenalina frente a los tratados con dopamina. En las [tabla 1 y 2](#) se sintetiza el manejo actual de la ICA de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades de cardiología¹⁻³.

Actualmente hay una pléyade de fármacos en desarrollo, algunos de los cuales ya están en fase de investigación clínica. Entre ellos están: el cinaciguat y la relaxina, con un efecto vasodilatador y perfil reno-protector y cardio-protector, o la istaroxima, y la urocortina, con un potente aumento de la función sistólica y diastólica, la aliskreina, inhibidor directo de la renina (ya aprobada para su uso en hipertensión arterial), los ácidos omega-3 (utilizados en la IC crónica: estudio GISSI-HF), el tolvaptan, inhibidor la vasopresina indicado para la hiponatremia con hipervolemia (ensayo EVEREST). Esta variedad de dianas en la investigación de la ICA es reflejo del mejor conocimiento de los mecanismos moleculares de la ICA, y nos adelanta qué habrá en los próximos esquemas frente a los actuales.

Uso de betabloqueadores en la ICA

El efecto beneficioso de los betabloqueadores en el tratamiento de la IC crónica ha sido demostrado en 4 grandes ensayos clínicos: CIBIS 2 (bisoprolol), COPERNICUS (carvedilol), MERIT-HF (metoprolol succinato de liberación retardada) y SENIOR (nebibolol en ancianos). Sin embargo, su uso en la ICA se considera contraindicado. Las evidencias actuales hacen cuestionar y replantear esta contraindicación, puesto que la gran mayoría de los pacientes con ICA pasan a tener IC crónica, pasando por consiguiente estos fármacos de estar contraindicados a tener una indicación definitiva (indicación clase IA). Este tema está abierto, con varias cuestiones pendientes de resolver, como cuál es el momento de iniciar, y qué fármacos utilizar^{1,2}.

Tabla 2 – Fases en el manejo de la insuficiencia cardiaca.

Diagnóstico ICA	Basado en signos y síntomas. Si incierto, BNP/ NT-proBNP
Fase de emergencia	<p>Medidas iniciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valorar la necesidad de reanimación. Monitorizar • Disnea e hipoxemia: O₂, posición incorporada, ventilación no invasiva/invasiva • Dolor, disnea: mórficos • Congestión pulmonar: diuréticos, vasodilatadores • Hipotensión: volumen, aminas <p>Medidas específicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IAM con ST elevado: fibrinólisis/angioplastia • Taponamiento: pericardiocentesis, cirugía • Embolia pulmonar: AC, trombólisis, cirugía • Arritmias: tratamiento específico
Fase de hospitalización	<p>Completar perfil hemodinámico, confirmar diagnósticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • FC, PA, SatO₂, exploración completa, historia clínica • Análisis: gasometría, BNP, Tn, CPK, DD, iones, BUN, creatinina, glucemia, Hb, leucocitos • Pruebas complementarias rutinarias: RX, ECG, ECO • Valorar pruebas especiales: Swan-Ganz, TC, coronariografía, isótopos, RM <p>Optimizar tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oxigenación y ventilación. • Optimizar volemia: volumen/diuréticos • Vasodilatadores: nitroglicerina, nitroprusiato sódico, nesiritida • Inotropos positivos: a) con PA sistólica mayor de 85 mmHg: dobutamina, milrinona, levosimendan ± noradrenalina; b) con PA sistólica menor de 85 mmHg: noradrenalina/dopamina ± otros fármacos inotropos; c) en tratamiento previo con betabloqueadores: milrinona, levosimendan <p>Mala evolución:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Buscar y tratar comorbilidades • Ultrafiltración • Balón de contrapulsación/asistencia ventricular • Valorar trasplante cardiaco
Tratamientos específicos y basados en la evidencia	<ul style="list-style-type: none"> • Miocardio: IECA, ARA2, betabloqueadores, isosorbide + hidralazina, antialdosterona, nutrición, moduladores metabólicos • Coronarias: antitrombóticos, estatinas, revascularización • Problemas arrítmicos y de conducción: TV/FV (ablación, DAI), asincronía ventricular (resincronizador), BAV (marcapasos), FA (control de frecuencia, anticoagulación, ablación) • Válvulas: valvuloplastia, implante percutáneo, cirugía • Pericardio: pericardiocentesis, ventana percutánea, cirugía
Alta hospitalaria	<ul style="list-style-type: none"> • Establecer criterios de estabilidad • Planificar visita de seguimiento precoz • Planificar intervenciones o exploraciones precisas • Educación del paciente

AC: anticoagulación; BUN: nitrógeno ureico; CPK; creatin fosfocinasa; DAI: desfibrilador implantable; DD: dímeros D; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardiaca; FV: fibrilación ventricular; Hb hemoglobina; IAM: infarto agudo de miocardio; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; PA: tensión arterial; RX: radiografía; Tn: troponina; TV: taquicardia ventricular.

Los datos disponibles provienen de pequeños ensayos clínicos o de registros de diverso tamaño. El inicio estudio IMPACT-HF estudiaba la ventaja de iniciar los betabloqueadores antes del alta hospitalaria, una vez controlado el episodio de ICA. Se aleatorizaron los pacientes incluidos (n = 363) a recibir betabloqueadores antes del alta, o dejarlo a criterio del cardiólogo dos semanas después. El grupo con betabloqueadores al alta tuvo más probabilidad de seguir tratamiento crónico con betabloqueadores, sin aumento de complicaciones. Más datos nos aporta el registro OPTIMIZE-HF, que incluyó en su cohorte final 17.000 pacientes ingresados por ICA. El seguimiento a un año demostró una mejor supervivencia con la administración de betabloqueadores al alta, especialmente en el subgrupo de los pacientes con

disfunción sistólica, con una reducción de 35% de la mortalidad. Este registro también encontró que entre los pacientes que previamente recibían betabloqueadores, la retirada de los mismos duplicaba la probabilidad de eventos adversos con respecto a mantenerlos⁴.

Las recomendaciones de la ESC establecen que el uso de los betabloqueadores en pacientes con ICA activa, con crepitantes por encima de las bases, debe ser cauteloso. En el caso de que haya taquicardia y signos de isquemia, se puede usar metoprolol intravenoso (clase IIb, evidencia C), en base a la experiencia publicada procedente del estudio MIAMI, en 1985. En los pacientes que presentan IC durante un infarto de miocardio, la administración de betabloqueadores debe ser precoz, en base a subanálisis procedentes de varios ensayos (clase IIa,

evidencia B). En los pacientes con IC crónica descompensada se deben administrar betabloqueadores una vez estabilizados (clase I, evidencia A). Las dosis y fármacos recomendados son las de los ensayos clínicos: bisoprolol, carvedilol, metoprolol o nebulolol, comenzando con dosis pequeñas^{1,2}.

Receptores beta. Mecanismo de acción de los betabloqueadores

Los receptores beta son estructuras proteicas complejas transmembrana, con una porción extracelular, que interacciona con las catecolaminas, y una terminación intracelular, que interacciona con la proteína G. Hay al menos 3 tipos de receptores beta: β_1 , β_2 y β_3 , con diferentes efectos en el miocito. La forma predominante en los miocitos ventriculares es el receptor β_1 , que constituye del 70 al 80%, seguido del β_2 , que constituye la mayor parte del 20-30% restante. Los receptores β_1 se acoplan a la subforma Gs de la proteína G, activando la adenilciclase, que produce un incremento de la proteína cinasa A, y ésta a su vez activa numerosas proteínas responsables del incremento de la contractilidad: canales L de calcio, fosfolambano del retículo sarcoplásmico, troponina I, troponina C, receptores ryanodina, protein-fosfatasa inhibidor-1. Cuando hay una activación persistente de los receptores β_1 , se activa una vía alternativa, a través de la calciomodulina proteincinasa II (CaMKII), que también resulta en activación de las proteínas responsables de la contractilidad, pero además activa la apoptosis (fig. 1).

Los receptores β_2 están ligados no sólo a la subforma Gs de la proteína G, sino también a la Gi. Por medio de ésta se activa las fosfoinositol 3 cinasa (PI3K), que inhibe la vía inotrópica

de la proteína cinasa A y activa la molécula Akt, responsable de numerosas interacciones destinadas a la protección celular. Los receptores β_3 , que inicialmente se consideraban ubicados en los adipocitos, se sabe que existen en el miocito, y tienen un efecto protector celular, por medio de la producción de óxido nítrico.

En la IC, el estímulo constante de los receptores beta produce un efecto doble sobre los receptores β_1 : disminuye su número hasta un 50%, y disminuye su actividad. Uno de los mediadores más importantes de esto es la cinasa acoplada al receptor de proteína G (GRK2), que inhibe la activación de la vía de la proteína cinasa A. En la IC se incrementa la expresión de GRK2 de forma paralela a la inactivación y disminución de los receptores β_1 . Hay varias líneas de terapia génica dirigida a GRK2 y otras dianas en estas vías de activación del inotropismo con resultados muy prometedores, pero de momento sólo en IC crónica⁵.

El papel del bloqueo β_1 en la IC crónica sería disminuir ese estímulo constante de los receptores β_1 en respuesta a las catecolaminas, interrumpiendo la sobreexpresión de GRK2, con reactivación y recuperación del número de receptores β_1 .

¿Cuándo comienza a ser cierto esto en la ICA? No tenemos hasta el momento respuesta. En la ICA, el estímulo inotrópico es fundamental para mantener la función miocárdica. Pero una vez que se ponen en marcha los mecanismos reguladores de los receptores β_1 , el estímulo de las aminas pierde eficacia. En cambio, una vez obtenida la estabilización del paciente, el inicio de pequeñas dosis de betabloqueadores disminuirá el daño miocárdico y restablecerá una respuesta fisiológica del corazón.

El efecto cardioprotector de los betabloqueadores es indudable, recomendándose su uso precoz en los pacientes que se

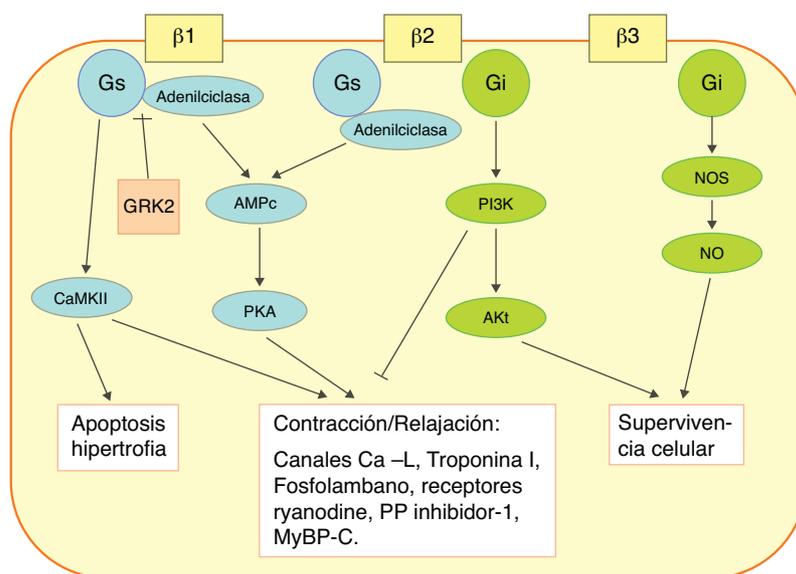
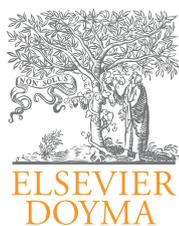


Figura 1 – Mecanismo de acción de la activación de los receptores β . Los receptores β_1 se acoplan a la proteína Gs, la vía de la PKA, responsable del incremento de la contractilidad. Hay una vía alternativa, a través de la CaMKII, que también activa la contractilidad, pero además activa la apoptosis. Los receptores β_2 están ligados no sólo a la proteína Gs sino también a la Gi. Por medio de ésta se activa la PI3K, que inhibe la vía de la PKA y activa la molécula Akt. Los receptores β_3 tienen un efecto protector celular, por medio de la producción de NO. La GRK2 inhibe la vía de la PKA. AMPc: adenosin-monofosfato cíclico; CaMKII: calciomodulina-proteincinasa; GRK2: cinasa acoplada al receptor de proteína G; MyBP-C: proteína-C de unión a la miosina; NOS: sintetasa de NO; PI3K: fosfoinositol-3-cinasa; PKA: proteincinasa A; PP: protein-fosfatasa.

recuperan de un episodio de ICA. Pero en el momento actual no se debe recomendar su uso antes de que el paciente se haya estabilizado, aunque sí se recomienda en general mantener los betabloqueadores en los pacientes que los recibían previamente a la ICA, individualizando en los casos de mayor inestabilidad hemodinámica. Los inotropos que no actúan a través de los receptores beta hacen más fácil mantener el betabloqueo. Hacen falta ensayos clínicos que exploren estas combinaciones o el desarrollo de nuevos protocolos de betabloqueo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:384-416.
2. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:e391-479.
3. Backer DD, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-89.
4. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, Schulman KA, Curtis LH, Fonarow GC, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: Findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:184-92.
5. Rengo G, Lymperopoulos A, Leosco D, Koch WJ. GRK2 as a novel gene therapy target in heart failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2010. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.08.014.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

Papel del desfibrilador automático en la insuficiencia cardiaca: ¿debemos implantar un DAI a todos nuestros pacientes con disfunción sistólica severa?

Role of the automatic defibrillator in cardiac failure. Should we implant an ICD in all our patients with severe systolic dysfunction?

Ernesto Díaz-Infante^{a,*}, Rocío Cózar-León^b y Rafael Peinado^b

^a Unidad de Arritmias, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Unidad de Arritmias, Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2010

Aceptado el 30 de septiembre de 2010

El desfibrilador automático implantable (DAI) se recomienda en las guías de práctica clínica como prevención primaria en aquellos pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$ y en clase funcional II-III de la New York Heart Association (NYHA)¹. Sin embargo, el beneficio del DAI en la población con disfunción sistólica severa podría no ser uniforme. Sólo el 20-25% de estos pacientes que reciben un DAI en prevención primaria tendrán una terapia apropiada en los primeros 5 años; por lo tanto, muchos de los pacientes en los que se implantan estos dispositivos podrían no necesitarlos.

¿Una fracción de eyección reducida justifica la implantación de un desfibrilador?

La FEVI es un potente predictor de mortalidad. Mientras que niveles de FEVI $> 40\%$ no son útiles en la estratificación de riesgo, permaneciendo las tasas de mortalidad

estables, cada diez puntos de decremento en la FEVI $< 40\%$ se asocian a un aumento en torno al 40% del riesgo relativo de mortalidad, fundamentalmente a expensas de muerte arritmica o por insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Por esta razón, la FEVI es el único criterio que comparten los grandes ensayos del DAI en prevención primaria.

Sin embargo, aunque la mayoría de los ensayos incluyen pacientes con FEVI en torno a 35% (rango de 30-40%), existen sustanciales diferencias entre los criterios de inclusión y los valores medios de los pacientes que finalmente fueron incluidos (FEVI en torno al 27%). Los pacientes con FEVI próximas a los límites superiores de inclusión estuvieron poco representados y subanálisis posteriores han demostrado ausencia de beneficio en esos subgrupos. Se ha comprobado que los pacientes con FEVI entre 16-20% son los que tienen más probabilidad de presentar muerte de causa arritmica.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: erdiazin@telefonica.net (E. Díaz-Infante).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.09.008

Otra limitación que tiene la FEVI es el método usado para cuantificarla. Aunque las guías recomiendan la ecocardiografía, en los estudios de prevención primaria difirió la técnica de cuantificación usada o incluso no fue descrita en algunos. Y es bien conocido que la FEVI medida por diferentes métodos podría variar.

¿Qué papel juega la clase funcional en la indicación de un DAI?

La ICC es otro poderoso predictor de muerte súbita (MS) y los ingresos por reagudizaciones de la ICC se han asociado con administración de terapias (apropiadas e inapropiadas) por el DAI, que a su vez pueden empeorar el fracaso cardíaco y aumentar la mortalidad.

El empeoramiento de la clase funcional se asocia con un aumento del riesgo arrítmico, pero aunque en estados muy deteriorados (NYHA IV) también aumenta la incidencia de MS, el porcentaje relativo de ésta debido a causa arrítmica disminuye a expensas de un aumento de muerte por ICC. En los pacientes en estados terminales la causa final de muerte no suelen ser taquiarritmias ventriculares, sino la disociación electromecánica, fallo de bomba o asistolia. Por esta razón, la mayoría de los ensayos no incluyeron a pacientes en NYHA IV y existe acuerdo en las distintas guías para excluirlos de las recomendaciones de implante de DAI^{1,2}. El DAI en estos pacientes sólo tendría valor como puente al trasplante cardíaco.

Por otra parte, los beneficios y riesgos del DAI tampoco son homogéneos en el resto de las clases. En el estudio SCD-HeFT³ no se objetivó beneficio del DAI respecto a placebo en el subgrupo de pacientes con NYHA III. Sin embargo, en el DEFINITE⁴ el análisis por subgrupos objetivó más beneficio del DAI en pacientes en clase NYHA III.

¿Importa la etiología de la cardiopatía?

Los grandes ensayos clínicos de prevención primaria sólo incluyeron pacientes isquémicos o, en menor medida, con miocardiopatía dilatada. Mientras que son varios los ensayos que apoyan el beneficio en la cardiopatía isquémica, la evidencia en la miocardiopatía dilatada es más dudosa, con resultados limítrofes o negativos en los ensayos que incluyeron sólo a pacientes con esta patología. La indicación está apoyada únicamente en los resultados del SCD-HeFT (que incluía pacientes isquémicos y no isquémicos con ICC)³. La reducción de la mortalidad arrítmica fue similar en los pacientes isquémicos y no isquémicos y en un análisis interno por subgrupos no alcanzó la significación estadística en ninguno de los dos.

Por otra parte, en todos estos ensayos el criterio principal es la disfunción ventricular severa. Sin embargo, aunque este criterio a veces se intenta extrapolar a otras patologías como las cardiopatías congénitas, no existen datos suficientemente contrastados en la literatura que lo avalen. Tampoco es similar la evolución de cada etiología. Los pacientes con cardiopatías congénitas suelen tener un número escaso de terapias apropiadas y un porcentaje nada despreciable de terapias inapropiadas, por lo que el balance riesgo-beneficio varía. Por otra

parte, son más jóvenes y en ocasiones más activos, sometidos durante su vida a un mayor número de recambios y mayor porcentaje de disfunciones de electrodos.

En la cardiopatía isquémica ¿cuánto tiempo tras el infarto agudo de miocardio (IAM) se debe esperar para poner un DAI?

El estudio DINAMIT⁵ no ha demostrado beneficio del DAI en la fase aguda del IAM, ya que la reducción de la muerte arrítmica se ve enmascarada por un aumento de la no arrítmica. Por esta razón las guías no recomiendan el implante en fase aguda (primeros 40 días tras el IAM). Esto ha sido refrendado por el estudio IRIS⁶.

Existe además ausencia de datos desde la fase aguda hasta la crónica. La mayoría de los pacientes de los estudios MADIT I⁷ y II⁸ fueron incluidos tras 6 meses del IAM (el intervalo medio al IAM fue de 6,7 años en el MADIT II). De hecho, las curvas de supervivencia no comenzaron a divergir hasta los 9 meses, y en un análisis posterior se comprobó que el mayor beneficio en cuanto a supervivencia tuvo lugar en pacientes con IAM más antiguos (más de 18 meses), permaneciendo una reducción sustancial de mortalidad hasta más de 15 años tras el IAM. En el registro Maastricht Sudden Circulatory Arrest⁹ se encontró que el intervalo mediano de tiempo entre el IAM y la MS eran 9 años, con una amplia variación.

¿Conocemos los beneficios y riesgos reales que asumimos cuando indicamos un DAI en prevención primaria?

El estudio MADIT II⁸ y el SCD-HeFT³ demostraban una reducción de la mortalidad por cualquier causa del grupo de DAI del 31 y el 23%, con una tasa de complicaciones del 22,4 y el 14%, respectivamente. A estos porcentajes habría que añadir que el 32% de las descargas fueron inapropiadas, con consecuencias psicológicas derivadas del implante y de las descargas en el seguimiento.

Sin embargo, una de las principales cuestiones que nos planteamos es si estas cifras, extraídas de estudios de principios de la década, se ajustan a la actualidad. La optimización del tratamiento médico y la potenciación de la angioplastia primaria han mejorado la supervivencia y han reducido las implicaciones nefastas sobre la función ventricular y el tamaño de la cicatriz, reflejándose en una notable disminución de episodios arrítmicos, lo que disminuiría el beneficio relativo del DAI. Sin embargo, no han disminuido los riesgos asociados al implante y recambio, los efectos deletéreos de las descargas y el deterioro de electrodos (se estima una tasa anual de defectos del 20% en electrodos de más de 10 años de antigüedad). Todo esto debería hacer replantearse la balanza riesgo-beneficio en el marco de la medicina actual.

¿Es coste-efectivo el implante de un DAI en prevención primaria?

El incremento del coste sanitario ligado al aumento de las indicaciones de DAI ha generado mucho debate sobre la eficiencia

de esta terapia. Los análisis de coste-efectividad son complejos y dinámicos, ya que tienen en cuenta la eficacia de la terapia en la población estudiada, la calidad de vida, el coste y la duración del dispositivo, las peculiaridades del sistema sanitario y el horizonte temporal empleado. Los principales estudios de DAI en prevención primaria han publicado análisis de coste-efectividad, con resultados cercanos o incluso por encima de lo aceptado como admisible. Se trata, además, de estimaciones realizadas en el marco del sistema de salud americano, sensiblemente diferente al europeo, y los cálculos adaptados a nuestro entorno han sido deficientes. La mejora del coste-efectividad del DAI requiere el empleo de un tiempo de seguimiento más prolongado, una mejor estratificación de riesgo y una reducción del coste de la terapia.

¿Cómo mejorar la selección de pacientes candidatos a DAI? Predictores de ausencia de eficacia del DAI y nuevas técnicas de estratificación de riesgo

Los anteriores interrogantes subrayan la necesidad de estratificar mejor el riesgo y de optimizar las indicaciones. Cabe preguntarse si pueden identificarse, mediante variables sencillas, los pacientes en los que el DAI no aporta beneficio. En este sentido, un análisis post-hoc del estudio MADIT II encontró como factores asociados a peor pronóstico la clase funcional > II, fibrilación auricular, BUN > 26 mg/dl, anchura del QRS > 120 ms y edad mayor de 70 años. Además, se identificó un grupo de «muy alto riesgo» (BUN \geq 50 mg/dl y/o creatinina \geq 2,5 mg/dl). En los pacientes sin factores de riesgo o de alto riesgo no se encontró beneficio, mientras que en aquellos con 1 o 2 factores de riesgo el DAI obtuvo una reducción de riesgo cercana al 60%¹⁰. Otras escalas en subanálisis del SCD-HeFT también han demostrado que los pacientes de alto riesgo son los que menos se benefician.

Dadas las limitaciones del perfil clínico de los pacientes para conseguir una estratificación óptima de riesgo, se ha estudiado la utilidad de otras técnicas diagnósticas, tanto invasivas como no invasivas, para este fin. Las más estudiadas han sido el estudio electrofisiológico, la microalternancia de la onda T, las medidas de la variabilidad del QT y de la frecuencia cardíaca, marcadores séricos o estudios genéticos. Algunas de éstas, como la microalternancia de la onda T, han demostrado resultados iniciales prometedores. En cuanto al estudio electrofisiológico, ha demostrado su valor en la cardiopatía isquémica pero no en la dilatada. En los estudios MUSTT¹¹ y MADIT⁷ ayudó a identificar a los pacientes de alto riesgo de MS, aunque su valor predictivo negativo fue pobre. La combinación de técnicas podría ser de mayor utilidad pronóstica.

¿Sabemos dónde establecer los límites en las indicaciones de DAI?

Los pacientes incluidos en las guías responden a un perfil muy concreto. Sin embargo, en el día a día encontramos pacientes poco representados en los estudios, en los que resulta difícil tomar decisiones basadas en la evidencia científica. Un ejemplo frecuente es el de los pacientes con edad avanzada, en los

que las recomendaciones deberían individualizarse teniendo en cuenta principalmente la calidad de vida del candidato y las comorbilidades asociadas. Con respecto a éstas, en los pacientes con enfermedad renal moderada-severa el DAI no aporta beneficios en cuanto a supervivencia. No hay evidencia científica que avale o desapruebe la indicación de DAI en otras condiciones, como el cáncer o la enfermedad pulmonar crónica obstructiva, aunque las guías excluyen a los pacientes con esperanza de vida inferior a un año.

¿Qué limitaciones plantean los niveles de evidencia atribuidos en las guías actuales?

En 2006 se publicaron las guías del ACC/AHA/ESC, incluyéndose como indicación clase I (nivel de evidencia A) la implantación en pacientes con FEVI \leq 30-40% debida a IAM previo y NYHA II-III, como clase I (B) en pacientes con miocardiopatía dilatada con FEVI \leq 30-35% y NYHA II-III, y como clase IIa (B) la implantación en pacientes con FEVI \leq 30-35% debida a IAM previo y NYHA I². Estas indicaciones intentaban englobar la evidencia acumulada hasta ese momento, pero en un intento de simplificar, fusionaron criterios adoptando niveles de evidencia inadecuados y ampliando las indicaciones a subgrupos de población en los que no existía información. Las guías de la ACC/AHA/HRS de 2008 intentaron ajustar las recomendaciones y niveles de evidencia, presentando como indicación clase I (A) la implantación en pacientes SCD-HeFT (FEVI \leq 35% y NYHA II-III) y MADIT II (post-IAM de más de 40 días, FEVI \leq 30% y NYHA I-III) y como clase I (B) en los pacientes MUSTT (FEVI < 40%, post-IAM, con taquicardia ventricular no sostenida y taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular inducible en el estudio electrofisiológico)¹. Sin embargo, sigue habiendo irregularidades, como el adjudicar un nivel de evidencia A a la población isquémica con FEVI entre 30 y 35% (población recogida sólo en el SCD-HeFT) o a aquella con NYHA I (sólo por el MADIT II). Otra indicación cuestionable es la recomendación I en la población con miocardiopatía dilatada, basándose en el ensayo SCD-HeFT, en el que el análisis por subgrupos en esta población no alcanzó significación estadística.

Por ello no se ha conseguido el acuerdo unánime de la comunidad científica. Así, las guías de la NICE¹² limitan las indicaciones en prevención primaria a pacientes MADIT y a MADIT II, con un criterio restrictivo añadido (QRS \geq 120 ms) y no respaldan la implantación en miocardiopatía dilatada.

Conclusiones

La incorporación del DAI a la práctica clínica ha supuesto una reducción de la mortalidad en poblaciones de alto riesgo de MS. La evidencia científica apoya de manera sólida el uso del DAI en poblaciones como la isquémica con IAM previo y disfunción ventricular izquierda severa, aunque aún se precisan más estudios que aporten datos sobre otras patologías y sobre una mejor selección de los pacientes. Las guías actuales han intentado sentar recomendaciones basadas en la evidencia científica, lo que ha supuesto un incremento del número de implantes de DAI y del coste sanitario. Sin embargo, para una

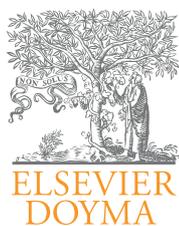
utilización óptima de esta terapia son necesarios estudios y registros específicos que respondan cuestiones aún no resueltas, aporten evidencia sobre patologías infrecuentes y mejoren la estratificación de riesgo, así como la reducción de los costes asociados al DAI. El cardiólogo debe conocer las fortalezas y limitaciones de las guías de práctica clínica de implante de DAI y sus indicaciones deben ser respaldadas por un buen sentido clínico basado en las circunstancias individuales de cada paciente.

Conflicto de intereses

Honorarios por consultoría de Boston Scientific, Biotronik y Sanofi. Becas de investigación de Boston Scientific, Medtronic y St. Jude Medical. Honorarios por conferencias por Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical y Sorin Group.

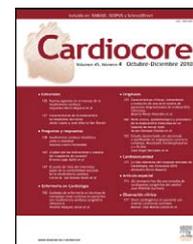
BIBLIOGRAFÍA

1. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2008;117:e350-408.
2. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation*. 2006;114:e385-484.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. For the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators: Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
4. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2004;350:2151-8.
5. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2004;351:2481-8.
6. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:1427-36.
7. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*. 1996;335:1933-40.
8. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877-83.
9. Gorgels AP, Gijssbers C, Vreede-Swagemakers J, et al. Out-of-hospital cardiac arrest—the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *Eur Heart J*. 2003;24:1204-9.
10. Goldenberg I, Vyas AK, Hall J, et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:288-96.
11. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1999;341:1882-90.
12. 1TA95 Implantable cardioverter defibrillators for arrhythmias. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/TA95/guidance/pdf/English>.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

Papel del cirujano en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca

Role of the surgeon in the treatment of heart failure

Sergio Juan Cánovas López*, Óscar Gil Albaroba y Juan Martínez León

Instituto Cardiovascular, Servicio de Cirugía Cardíaca, Hospital General Universitario, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de septiembre de 2010

Aceptado el 1 de octubre de 2010

La insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública creciente y de gran envergadura por sus implicaciones sociales y también económicas. Hasta un 5% de la población padece de esta entidad. El pronóstico de la insuficiencia cardiaca avanzada sigue siendo infausto a pesar de los enormes avances que se han producido en el tratamiento farmacológico, revascularización precoz tras el infarto de miocardio con trombólisis o angioplastia primaria, terapia de resincronización, etc. En el mundo civilizado la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca es con mucho la cardiopatía isquémica. Tras un infarto de miocardio, el miocardio viable sufre una serie de cambios moleculares, estructurales y neurohormonales para adaptarse a la nueva situación y mantener así el gasto cardiaco. Estos cambios, denominados «remodelado ventricular», a la larga degeneran en una disfunción ventricular irreversible que termina afectando al miocardio viable, produciéndose una caída de la fracción de eyección, un aumento de los diámetros y volúmenes de ventrículo izquierdo, aumento del índice de esfericidad e incluso aparición de insuficiencia mitral por dilatación del anillo.

La restauración ventricular (RV) es un procedimiento quirúrgico realizado en pacientes con escara ventricular

anteroseptal extensa, en el que se intenta reducir los volúmenes y diámetros dando una forma más fisiológica al ventrículo izquierdo. Generalmente se acompaña de revascularización mediante bypass coronario que debería incluir, si es posible, la revascularización a la arteria coronaria interventricular anterior. Aunque en muchas ocasiones dicha arteria está ocluida e irriga en principio un territorio no viable, su revascularización produce recuperación de zonas de miocardio anexas a la cicatriz que se encontraban hibernadas. Así mismo, cuando existe insuficiencia mitral por dilatación del anillo la RV se complementa con anuloplastia mitral.

¿Qué paciente podría ser un candidato a beneficiarse de una restauración ventricular?

Deberíamos estar especialmente atentos a aquellos pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular. Debe «ponernos en guardia» cuando apreciamos en la ventriculografía o en el ecocardiograma un área significativa en territorio anteroseptal que es acinética, discinética o aneurismática, además de una fracción de eyección inferior al 35% y un

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sjcanovas@gmail.com (S.J. Cánovas López).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.10.008

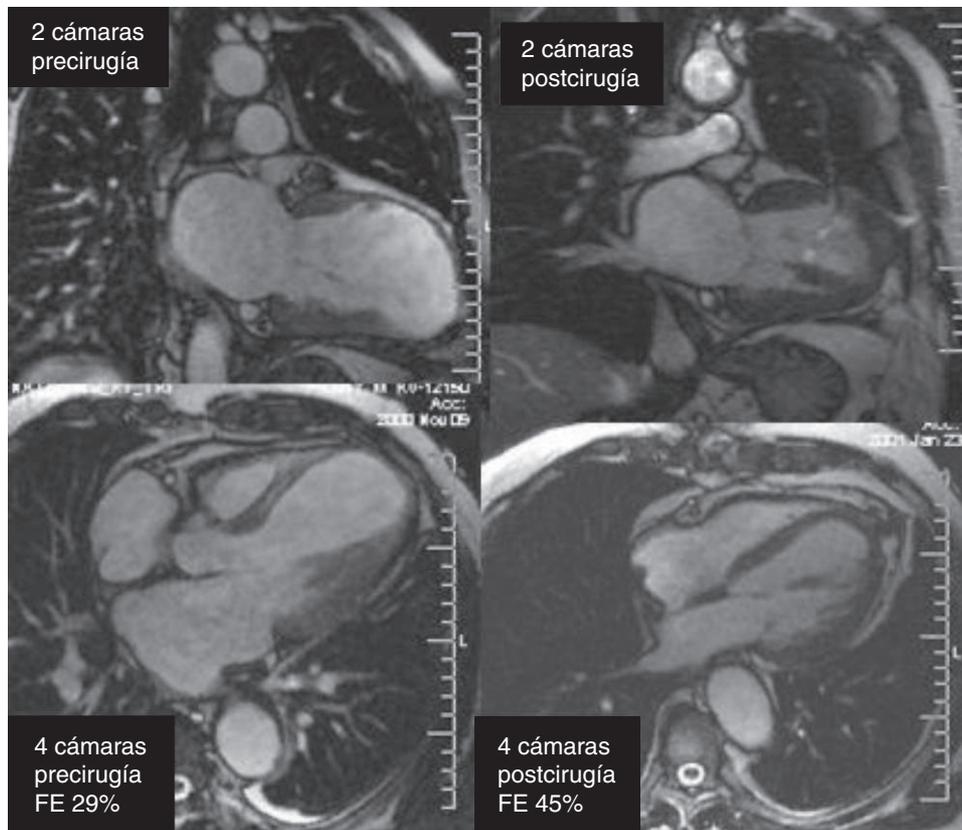


Figura 1 – Resonancia magnética de enfermos con miocardiopatía dilatada de origen isquémico. A la izquierda, antes de la cirugía, se observa una cicatriz ventricular (miocardio adelgazado) en la cara anteroseptal y apical. A la derecha, tras la restauración ventricular, se observa una reducción clara de volúmenes, así como una morfología más cónica (fisiológica) del ventrículo izquierdo.

ventrículo izquierdo dilatado. Estos pacientes serían candidatos a realizarse una prueba de detección de viabilidad miocárdica. En la actualidad la prueba con el «patrón oro» sería la resonancia magnética, que además de que nos informa de la ausencia o no de viabilidad, también nos daría información sobre los volúmenes, diámetros, fracción de eyección así como de la morfología del ventrículo. La ecografía con dobutamina o pruebas con medicina nuclear también son útiles para indicarnos la presencia o no de viabilidad en los diferentes territorios.

Indicamos la RV cuando detectamos ausencia de viabilidad en el territorio anteroseptal y apical en más del 35% de la circunferencia total del ventrículo (en la proyección monoplano de la ventriculografía) en un paciente con volúmenes aumentados (índice de volumen telesistólico superior a 60 ml/m²) y fracción de eyección disminuida (menor del 35%)¹. Además debe asociarse revascularización coronaria completa y anuloplastia mitral en el caso que exista insuficiencia mitral moderada o severa (ORE >0,20 cm²), o en ausencia de ésta pero si existe dilatación del anillo mitral (>38 mm).

¿En qué consiste la técnica de restauración ventricular?

Existen muchas modificaciones de la técnica original descrita por Dor. El procedimiento se puede realizar con el corazón

latiendo, fibrilando o en asistolia; antes o después de la revascularización; empleando parche o no, etc. A continuación describimos la técnica que utilizamos en nuestro servicio y que también se utiliza en muchos otros centros:

Mediante circulación extracorpórea y con el corazón latiendo, se explora el área de ventrículo izquierdo cicatricial tras descompresión ventricular a través de una cánula introducida por la vena pulmonar superior izquierda. Habitualmente el área cicatricial se deprime, y suele apreciarse la falta de contractilidad de dicha área. Se procede a incisión con bisturí sobre el área cicatricial hasta conseguir una apertura suficiente como para introducir un dedo dentro del ventrículo izquierdo. Mediante palpación digital entre el primer y segundo dedo del cirujano se procede a explorar el grosor y la contractilidad del ventrículo izquierdo, para precisar el área no contráctil. En los casos en que existe trombo ventricular, se extrae. Se realiza escarectomía, si existe cicatriz fibrosa endocárdica (se identifica como una zona blanca nacarada de elevada resistencia). Identificada la zona de transición entre el ventrículo sano y la cicatriz, y teniendo en cuenta los volúmenes residuales del ventrículo que quedarán tras la realización de la técnica, se procede a realizar sutura en «bolsa de tabaco» en lo que se suele denominar «cuello del aneurisma» con el fin de excluir de la cavidad ventricular el área infartada, seguido de una segunda bolsa de tabaco distal a la anterior o un parche. Finalmente se cierra el ventrículo izquierdo mediante una

doble sutura apoyada en teflón o pericardio autólogo. A continuación se realiza revascularización completa según técnica convencional y anuloplastia, si procede.

Los resultados descritos desde los inicios de la técnica en los años ochenta han sido esperanzadores, con una mejoría de la función ventricular, de los volúmenes, de la clase funcional y de la supervivencia muy significativa^{2,3}. En la actualidad el grupo con mayor peso dentro de la literatura internacional en cuanto a la RV es el grupo RESTORE (international Reconstructive Endoventricular Surgery returning Torsion Original Radius Elliptical shape to the left ventricle). El grupo consta de 10 centros internacionales, fue creado en 1998 y representa la mayor experiencia mundial en cuanto a la RV. Si analizamos los datos publicados por el grupo RESTORE en cuanto a resultados, describieron una mortalidad hospitalaria incluyendo casos urgentes inferior al 6%. Globalmente el volumen telediastólico medio se redujo de 161 ± 59 ml a 121 ± 35 ml; el telesistólico, de 108 ± 45 ml a 79 ± 34 ml, y la fracción de eyección mejoró de $34 \pm 9\%$ a $41 \pm 9\%$. Como ejemplo de dichos cambios, en la figura 1 se ilustra la RM antes y después de la RV. La supervivencia a los 5 años estaba en torno al 75%^{2,4}.

Sin embargo, aún no existía ningún estudio prospectivo aleatorizado que demostrara las bondades de la RV. De manera que se diseñó el estudio STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), enfocado para estudiar pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda. Un estudio ambicioso, prospectivo, aleatorizado y multicéntrico cuyos resultados se han publicado recientemente en la prestigiosa revista *New England Journal of Medicine*⁵. En ella se dice que la asociación de la RV a la revascularización coronaria no mejora la mortalidad, ni la capacidad funcional, ni reduce los reingresos. Fuertes críticas al estudio STICH se han publicado cuestionando la validez de las conclusiones extraídas del estudio por diferentes motivos^{6,7}. En este estudio quizás se pecó de exceso de confianza en la técnica de RV, de manera que sólo un 20% de los pacientes candidatos a RV fueron aleatorizados. El 80% de los candidatos fueron tratados directamente con cirugía de RV por evidencia clínica de la superioridad del procedimiento. Se cuestiona también la falta de experiencia en RV de los centros participantes (127 centros) para el estudio de relativamente pocos pacientes (501 pacientes), con lo que de media se intervenía con RV a menos de 4 pacientes por centro. Conociendo que existen centros como el que lidera el Dr. Menicanti, que tiene la mayor experiencia mundial en RV, y que un solo país como Polonia concentraba a 288 pacientes de los 1.000 estudiados, cabe adivinar que hubo centros con una escasa participación y sin duda alguna una corta experiencia para obtener resultados adecuados. Por otra parte, la reducción del índice de volumen telesistólico, aun siendo significativa, es inferior a la media de reducción por los grupos que tienen experiencia. El grupo de Menicanti redujo el volumen telesistólico medio en 57 ml (39%), mientras que en el estudio STICH se redujo tan sólo 16 ml/m² (19%) en los tan sólo 161 pacientes intervenidos con RV a los que se les pudo medir (recordemos que se intervinieron 501 pacientes). Y por último el método de medida: como hemos dicho, la RM se ha constituido como el «patrón oro» de medida de función ventricular y volúmenes ventriculares. En ocasiones se producen cambios muy sutiles en el volumen y la función ventricular

que la ecocardiografía no es capaz de detectar especialmente en pacientes recién intervenidos que suelen tener una mala ventana ultrasónica donde es difícil visualizar con exactitud el contorno del ventrículo izquierdo, sobre todo en la zona más apical, que es donde se ha realizado la RV. Por tanto, en ocasiones la ecocardiografía (prueba de imagen utilizada en el STICH) puede ser un método insuficiente para apreciar con exactitud los cambios producidos en el volumen y en la función ventricular.

Todas estas cuestiones hacen que la comunidad científica que más ha investigado sobre el tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardiaca dude sobre si los resultados del estudio STICH son suficientes para que la RV pueda convertirse en un tratamiento histórico aunque esté avalada por la evidencia científica de excelentes estudios previos con millares de pacientes. Así mismo se cuestiona si se hubiesen obtenido los mismos resultados si se hubiera limitado el número de hospitales participantes en el estudio al grupo RESTORE teniendo en cuenta su experiencia en la realización de la técnica.

A modo de conclusión, dados los excelentes resultados publicados por numerosas series de RV y a pesar de la no evidencia de superioridad de la técnica frente al bypass coronario aislado en el estudio STICH, se podría afirmar que con la RV se puede tratar con buenos resultados a un porcentaje amplio de población que padece la terrible entidad de la miocardiopatía dilatada de origen isquémico.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

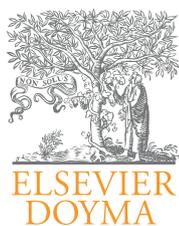
Agradecimientos

Damos las gracias al resto de compañeros especialistas y a los especialistas en formación del Servicio de Cirugía Cardiaca del Hospital General, personal de enfermería del quirófano, de sala y de intensivos, cardiólogos ecocardiografistas y de resonancia magnética, así como médicos anestesiólogos y reanimadores de la sección de Cirugía Cardiaca del Servicio de Anestesia y Reanimación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, Siler W, Dor V, Di Donato M, et al. Surgical ventricular restoration in the treatment of congestive heart failure due to post-infarction ventricular dilation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44: 1439-45.
2. Suma H, Isomura T, Horii T, Sato T, Kikuchi N, Iwahashi K, et al. Nontransplant cardiac surgery for end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119: 1233-44.
3. Menicanti L, Di Donato M. Surgical left ventricle reconstruction, pathophysiologic insights, results and expectation from the STICH trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26 Suppl 1:S42-46, discussion, S46-47.

4. Athanasuleas CL, Stanley AW, Buckberg GD, Dor V, Di Donato M, Siler W. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) for dilated ischemic cardiomyopathy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;13:448-58.
5. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, Sopko G, Oh JK, O'Connor CM, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med.* 2009;360:1705-17.
6. Buckberg GD, Athanasuleas CL. The Stich trial: Misguided conclusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:1060-4.
7. Herreros J, Trainini JC, Menicanti L, Stolf N, Cabo J, Buffolo E, et al. Cirugía de restauración ventricular después del STICH. *Cir Cardiovasc.* 2010;17:25-35.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Original

La ausencia de manifestaciones clínicas que sugieran isquemia coronaria pretrasplante renal es suficiente para predecir la ausencia de eventos coronarios postrasplante

Francisco García-García^a, Eduardo Vázquez^{a,*}, M. Carmen Sánchez-Perales^b,
M. del Mar Biechy^b, M. Carmen Viñolo^b, Patricia Castellano^a, Víctor Aragón^a y
Juan Carlos Fernández-Guerrero^a

^a Servicio de Cardiología, Unidad de Gestión Clínica de Cardiología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

^b Servicio de Nefrología, Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2010

Aceptado el 26 de septiembre de 2010

Palabras clave:

Trasplante renal

Lista de espera

Enfermedad coronaria

R E S U M E N

La asociación entre enfermedad renal y enfermedad coronaria está bien establecida, por lo que la valoración cardiológica previa a la inclusión en lista de espera de trasplante renal requiere especial atención, habiéndose propuesto incluso la realización de coronariografía. **Objetivo:** Analizar si la valoración clínica es suficiente para predecir la ausencia de eventos coronarios postrasplante.

Pacientes y método: Un total de 256 pacientes que entraron por primera vez en diálisis fueron estudiados en Cardiología. A todos se realizó una valoración clínica, electrocardiográfica y ecocardiográfica, sin otras exploraciones si no existía clínica sugestiva de isquemia. Se analizó la presentación de eventos coronarios postrasplante en aquellos que recibieron un injerto renal.

Resultados: Noventa y cuatro pacientes (36,7%) fueron incluidos en lista de espera de trasplante renal. Edad: $50,12 \pm 13,8$ años; 57 (60,6%) hombres; 13 (13,8%) diabéticos. Sólo un paciente (1,06%) presentaba coronariopatía en el momento de la inclusión en lista de espera. A 3 (3,2%) se les realizó coronariografía en la primera valoración o durante el seguimiento, evidenciándose en 2 de ellos enfermedad coronaria. Un paciente murió en lista de espera como consecuencia de un síndrome coronario agudo. Cincuenta y dos (55%) fueron trasplantados tras $29,3 \pm 13,3$ meses (mediana 35) en lista de espera. Tras el trasplante fueron seguidos durante $22,1 \pm 16,5$ meses (mediana 20), no presentando ningún evento cardiológico.

Conclusiones: 1. La valoración clínica cardiológica preinclusión en lista de trasplante renal ha sido suficiente para predecir ausencia de complicaciones coronarias postrasplante. 2. La realización de procedimientos adicionales es innecesaria en ausencia de cuadro clínico que sugiera la presencia de isquemia coronaria.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vazquez89@arrakis.es (E. Vázquez).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.09.004

Absence of clinical signs of ischaemia before kidney transplant and prediction of post-transplant coronary events

A B S T R A C T

Keywords:

Kidney transplant
Waiting list
Coronary disease

The association between kidney disease and coronary disease is well established, so special care must be taken in the cardiological assessment carried out before being added to the renal transplant waiting list. The performing of a routine coronary arteriography has also been proposed.

Objective: To analyse whether the clinical assessment is sufficient to predict the absence of post-transplant coronary events.

Patients and method: A total of 256 current dialysis patients were examined in Cardiology. An electrocardiogram, echo doppler and a clinical assessment were performed on all the patients. Other examinations were not performed if the clinical signs were not suggestive of ischaemia. Post-transplant coronary events were analysed on those who had received a renal graft.

Results: There were 94 (36.7%) patients on the kidney transplant waiting list. Age: 50.12 ± 13.8 years; 57 (60.6%) men; 13 (13.8%) diabetics. Only one patient (1.06%) showed coronary disease at the time of being added to the waiting list. The coronary arteriography on the first assessment or during the monitoring was performed on 3 patients (3.2%) and two of them showed coronary disease. As result of an acute coronary syndrome, a patient died while on the waiting list. Fifty-two (55%) patients were transplanted after 29.3 ± 13.3 months on the waiting list (median: 35). After the transplant, they were followed up for 22.1 (16.5) months (median: 20), without any cardiological events.

Conclusions: 1. The pre-inclusion of cardiological clinical assessment on the renal transplant list was sufficient to predict the absence of post-transplant coronary complications. 2. Additional procedures were not necessary when there are no clinical signs that suggest the presence of coronary ischaemia.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La asociación enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica fue observada hace más de 35 años¹ y es, en la actualidad, uno de los hechos clínicos mejor establecidos en medicina. Las complicaciones cardiovasculares son la primera causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal crónica, antes y durante el tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis y/o trasplante. En los pacientes en diálisis la mortalidad por causa cardíaca constituye el 43% de todas las causas de muerte². En nuestro medio las enfermedades cardiovasculares son las responsables del 44% de las muertes en hemodiálisis, del 42% en los pacientes en diálisis peritoneal y del 35% en los pacientes trasplantados³. Sin embargo, el diagnóstico de enfermedad coronaria en los pacientes urémicos plantea dificultades considerables debido a la complejidad de la valoración de la sintomatología, el electrocardiograma y los marcadores de daño miocárdico⁴. Esta complejidad ha hecho que la estimación de la frecuencia de la enfermedad coronaria en los pacientes en diálisis varíe entre el 6,5 y el 47,9%⁵⁻¹². La inclusión de un paciente en lista de espera de trasplante renal implica una valoración exhaustiva que establezca la ausencia de comorbilidad que comprometa la supervivencia y la ausencia de complicaciones en el periodo operatorio y postoperatorio cuando se realice el trasplante. Todo esto hace que la valoración de la enfermedad cardiovascular en los pacientes que van a ser incluidos en lista de espera de trasplante renal sea especialmente trascendente. No existen, no obstante, cri-

terios uniformes en las recomendaciones de las sociedades científicas ni en los documentos de consenso de expertos, respecto al tipo de valoración para el cribado de enfermedad coronaria al que debe ser sometido un paciente antes de su inclusión en la lista de espera. La escasa información disponible en la literatura muestra una gran disparidad en la utilización de test de detección de isquemia¹³, y los documentos de la administración como el promovido por la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, dentro del apartado de procesos asistenciales integrados, son poco concretos respecto a las recomendaciones y dejan un amplio margen a la decisión de los nefrólogos y cardiólogos responsables de cada paciente.

El objetivo del presente estudio es analizar si una valoración clínica, electrocardiográfica y ecocardiográfica cardiológica previa a la inclusión en lista de espera y un seguimiento durante su estancia en la misma que establezca la necesidad de exploraciones adicionales sólo cuando existan hallazgos sugestivos de isquemia es suficiente para predecir la ausencia de eventos coronarios postrasplante.

Pacientes y métodos

Se estudiaron los pacientes con enfermedad renal crónica que accedieron por primera vez a tratamiento sustitutivo en nuestra área hospitalaria entre el 1 de noviembre del 2003 y el 15 de septiembre del 2007. Se trata de un centro no trasplantador adscrito a una de las áreas de referencia para trasplante renal establecida por la administración sanitaria.

Se excluyeron del estudio los pacientes que habían iniciado diálisis en otro centro fuera de nuestro control, los que habían recibido un trasplante previo, los que recuperaron función renal suficiente para abandonar diálisis y los perdidos precozmente por muerte o traslado de nuestra área de influencia sanitaria.

A todos los pacientes se les realizó, en el primer mes del inicio del tratamiento con diálisis, una valoración clínica por un cardiólogo, entendida como anamnesis y exploración física, electrocardiograma y ecocardiografía Doppler, y sólo si dicha valoración sugería la presencia de enfermedad coronaria, bien porque el paciente refiriera síntomas o porque el electrocardiograma o el ecocardiograma realizados mostraran hallazgos sugerentes (ondas de necrosis, disfunción sistólica global o segmentaria...), se realizaba un test de detección de isquemia y/o coronariografía, tras lo cual se tomaban las medidas terapéuticas según criterio de sus cardiólogos y nefrólogos responsables. La inclusión en la lista de espera de trasplante renal se hizo en función de la presencia de patología, cardíaca o extracardiaca, según protocolos de inclusión vigentes para el trasplante renal.

Los pacientes que no mostraban contraindicaciones para su inclusión en lista de espera fueron seguidos durante su permanencia en la misma por sus nefrólogos responsables que solicitaban nueva valoración en cardiología si consideraban que existía algún dato clínico de nueva aparición que lo aconsejara.

Todos los pacientes incluidos en lista de trasplante renal, tanto los trasplantados como los no trasplantados, fueron seguidos hasta su fallecimiento, cambio de domicilio fuera de nuestra área de influencia o hasta el 31 de diciembre de 2009.

En todos los pacientes se analizó durante el seguimiento la presencia de eventos coronarios agudos y la aparición de sintomatología que sugiriera isquemia miocárdica e hiciera aconsejable la realización de test de detección de isquemia y/o coronariografía. En los pacientes que fueron trasplantados se analizó la presencia de complicaciones cardiológicas en el postoperatorio o durante el seguimiento, considerando como tales la muerte de origen cardiovascular, la presencia de

síndrome coronario agudo, la detección de disfunción ventricular de nueva aparición o un cuadro clínico de insuficiencia cardíaca.

Resultados

Entre el 1 de noviembre del 2003 y el 15 de septiembre del 2007 iniciaron diálisis en la unidad de diálisis de nuestro hospital y centros periféricos adscritos, 333 pacientes. De ellos fueron excluidos 77 pacientes por los siguientes motivos: 9 recuperaron la función renal, 14 habían iniciado diálisis en otro centro, 25 habían sido sometidos a trasplante previo y 29 murieron de forma precoz o tenían previsto cambiar de domicilio fuera de nuestro ámbito de influencia tras el inicio del tratamiento. Los 256 pacientes restantes fueron incluidos en el estudio y valorados en consulta de Cardiología.

Noventa y cuatro de los 256 (36,7%) fueron incluidos en lista de trasplante renal, no siendo excluido de lista de trasplante ningún paciente por causa exclusivamente cardiológica. La figura 1 muestra el flujo de pacientes mencionados y la tabla 1, las características clínicas de la totalidad de los pacientes estudiados y las diferencias entre los que fueron incluidos en lista de espera y los que no.

Los pacientes incluidos en hemodiálisis fueron 213 (83,2%) y el resto, 43 (16,8%), recibieron diálisis peritoneal.

Respecto a las nefropatías origen de la insuficiencia renal, había una menor proporción de pacientes con enfermedad sistémica, diabetes o enfermedad vascular entre los incluidos en lista de espera de trasplante renal (tabla 2). La diabetes como causa de nefropatía o como enfermedad concomitante estuvo presente en 73 (28,5%) pacientes.

En conjunto, la enfermedad vascular y la diabetes como causa de nefropatía o enfermedad concomitante estaba presente en 23,4% de de los pacientes incluidos, frente al 56,2% en el grupo de los no incluidos.

En la tabla 3 se muestran las diferencias de los pacientes incluidos en nuestro centro y los incluidos mayores de 17 años en la totalidad de la lista de espera de Andalucía. Como puede

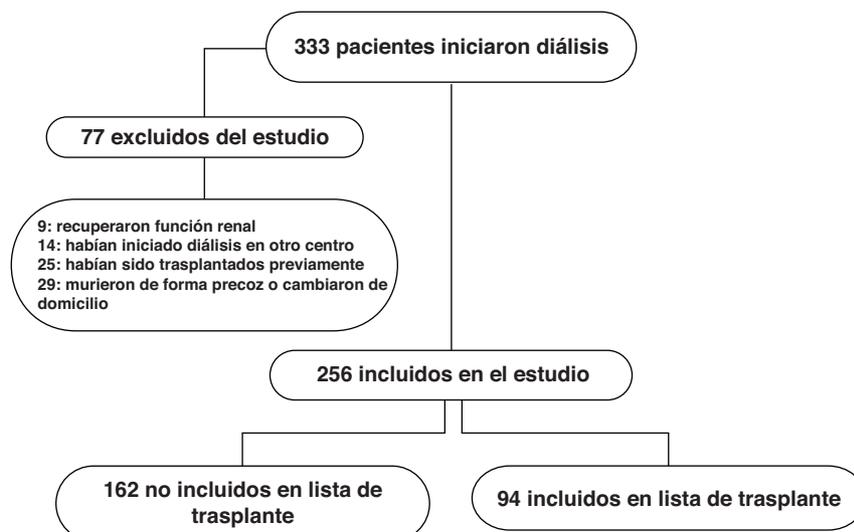


Figura 1 – Distribución de los pacientes que iniciaron diálisis en nuestro centro según su situación respecto a la lista de espera de trasplante renal.

Tabla 1 – Características clínicas de todos los pacientes estudiados, los que fueron incluidos en lista de espera y los que no.

	Todos los pacientes	Incluidos en lista (n=94)	No incluidos en lista (n=162)	p ^a
Edad (años)	65,9 ± 15,9	50,1 ± 13,8	73,7 ± 9,2	0,000
Hombres, n (%)	146 (57,0)	57 (60,6%)	89 (54,9%)	0,3
Diabéticos, n (%)	73 (28,5)	13 (13,8%)	60 (37%)	0,000
CI documentada, n (%)	21 (8,2)	1 (1,06%)	20 (12,3%)	0,002
ACV previo, n (%)	19 (7,4)	2 (2,1%)	17 (10,5%)	0,014
FA previa, n (%)	31 (12,1)	1 (0,01%)	30 (18,5%)	0,000
FEVI	65,9 ± 9,2	67,3 ± 8,0	63,7 ± 9,7	0,002
Masa VI (g/m ²)	165,3 ± 52,7	149,1 ± 47,2	175,6 ± 53,5	0,000
Calcificaciones, n (%)	168 (65,6)	15 (16%)	113 (69,9)	0,000

CI: cardiopatía isquémica; ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo.

^a Diferencia estadística entre los incluidos y los no incluidos.

Tabla 2 – Nefropatías de base de la totalidad de los pacientes y divididos según fueran o no incluidos en lista de espera de trasplante.

	Todos n = 256	Incluidos en LE n = 94	No incluidos en LE n = 162
Glomerulonefritis, n (%)	44 (17,2)	28 (29,2)	16 (9,9)
Nefropatía intersticial, n (%)	39 (15,2)	16 (17,2)	23 (14,2)
Nefroangioesclerosis, n (%)	40 (15,6)	9 (9,6)	31 (19,1)
Poliquistosis, n (%)	16 (6,3)	13 (13,8)	3 (1,9)
Nefropatía diabética, n (%)	47 (18,4)	9 (9,6)	38 (23,5)
Enfermedad sistémica, n (%)	13 (5,1)	2 (2,1)	11 (6,8)
Familiar, n (%)	3 (1,2)	3 (3,2)	0
No filiada, n (%)	48 (18,8)	14 (14,9)	34 (21)
Otras, n (%)	6 (2,3)	0	6 (3,7)

LE: Lista de espera de trasplante renal.

observarse, nuestros pacientes tenían mayor edad y había un mayor porcentaje de hombres, diabéticos y pacientes diagnosticados de cardiopatía isquémica.

De los 94 pacientes incluidos en lista de espera de trasplante, sólo 1 paciente (1,06%) presentaba coronariopatía documentada en el momento de la inclusión. A 5 pacientes (5,3%) se les indicó ergometría por sintomatología que sugería la posibilidad de isquemia y a 3 (3,2%), ante el resultado del test, se les realizó coronariografía en la primera valoración o durante el seguimiento, evidenciándose en dos de ellos enfermedad coronaria que fue tratada de forma percu-

tánea. Cincuenta y dos pacientes de los 94 incluidos (55%) fueron trasplantados tras un tiempo en lista de espera de 29,3 ± 13,3 meses (mediana: 35). De ellos 2 (3,8%) recibieron el injerto de donante vivo y 4 (7,7%) recibieron trasplante doble, páncreas-riñón. Tras el trasplante los pacientes fueron seguidos durante 22,1 ± 16,5 meses (mediana: 20), no presentando ningún evento cardiológico durante el seguimiento.

El seguimiento medio de los 42 pacientes que no fueron trasplantados fue de 45,37 ± 17 meses (mediana: 44). Un paciente sin sospecha clínica previa de enfermedad coronaria murió en lista de espera como consecuencia de un síndrome coronario agudo; cuatro murieron por las siguientes causas: un paciente portador de catéter yugular permanente para hemodiálisis falleció por endocarditis, un paciente por accidente cerebrovascular isquémico, uno por neoplasia de colon y otro por sepsis de origen pulmonar. Cuatro pacientes salieron de lista de espera con contraindicación definitiva durante el seguimiento por tumores o decisión del paciente, y dos cambiaron de lugar de residencia fuera de nuestra comunidad. La figura 2 muestra la evolución de los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante.

Tabla 3 – Perfil clínico de los pacientes incluidos en el presente estudio y los incluidos en la totalidad de los centros de nuestra comunidad.

	Incluidos en LE Andalucía ^a (n = 468 > 17 años)	Incluidos en nuestro centro (n = 94)
Edad (años)	46,9 ± 13	50,12 ± 13,8
Sexo (hombres)	274 (58,5%)	57 (60,6%)
Diabetes, n (%)	53 (11,3%)	13 (13,8%)
CI, n (%)	4 (0,85%)	1 (1,06%)

LE: Lista de espera; CI: Cardiopatía isquémica.

^a Sistema de Información de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía (SICATA). Datos al 11 de febrero de 2010. Pacientes con edad igual o superior a 18 años.

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que una valoración clínica cardiológica exhaustiva que no muestre hallazgos sugestivos de la presencia de enfermedad coronaria de los pacientes con insuficiencia renal crónica que van a ser inclui-

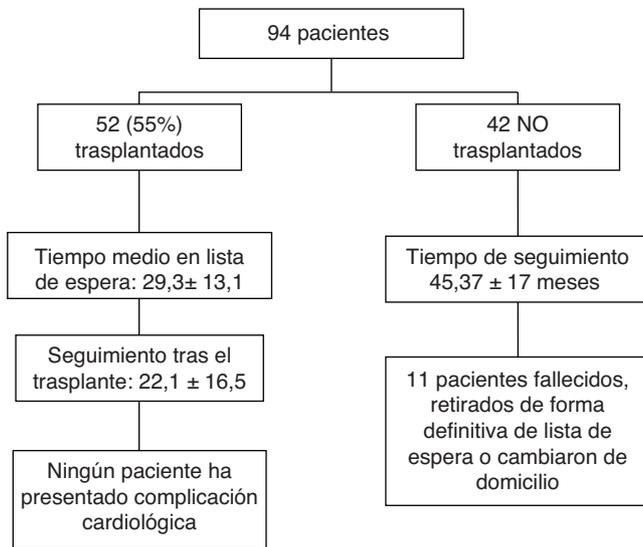


Figura 2 – Evolución clínica de los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante renal.

dos en lista de espera de trasplante renal es suficiente para predecir la ausencia de complicaciones cardiológicas tras el trasplante. Ninguno de nuestros pacientes que fueron trasplantados presentó complicación cardiológica con un seguimiento tras el trasplante de al menos de 2 años.

Nuestros resultados no pueden ser atribuidos a que la población incluida presente características clínicas específicas y un menor perfil de riesgo cardiovascular que el resto de la población incluida en las listas de espera de trasplante renal de nuestro medio. Según podemos observar en la tabla 3, el grupo de pacientes de nuestro centro tiene una edad y un porcentaje de diabéticos y de cardiopatía isquémica documentada muy similar al que presentan la totalidad de los pacientes incluidos en la lista de espera de Andalucía según los datos del Servicio de Información de la Comisión Autónoma de Trasplantes de Andalucía (SICATA), lo que hace, en nuestra opinión, que la actitud seguida en nuestro centro respecto a la valoración cardiológica de los pacientes pueda ser válida para la totalidad de los centros de nuestro entorno.

Somos conscientes de que el hecho de no presentar complicaciones tras el trasplante no supone que en nuestros pacientes no exista la enfermedad coronaria. La escasa utilización de los tests de detección de isquemia que hemos empleado en nuestro estudio puede ser utilizado como argumento para considerar que algunos pacientes que presentan la enfermedad no han sido diagnosticados. Coincidimos con lo preconizado por otros grupos de nuestro entorno¹⁴, en que si se realizan más exploraciones invasivas o no invasivas, se evita que pasen desapercibidas lesiones coronarias significativas que, en ocasiones, son susceptibles de revascularización, aunque creemos que la detección y, en su caso, el tratamiento de estas lesiones no necesariamente conlleva una disminución del riesgo cardiovascular de estos pacientes.

Aunque nuestros resultados no pueden ser avalados por estudios similares en pacientes en diálisis, sí podemos realizar algunas comparaciones con poblaciones de perfil similar, en lo que respecta al riesgo cardiovascular, a los pacientes

con insuficiencia renal crónica. El estudio DIAD¹⁵ analiza los eventos cardiovasculares que presenta una población diabética tipo 2 sin síntomas de enfermedad coronaria, durante un seguimiento de casi cinco años, valorando la repercusión que tiene en su evolución el hecho de que los pacientes sean sometidos o no a cribado para detectar isquemia coronaria. Aunque los resultados muestran que entre los pacientes sometidos a cribado el 10% mostraron lesiones coronarias pequeñas y el 6% moderadas o importantes, la tasa de eventos cardiovasculares no fue más baja en el grupo sometido al cribado respecto al no sometido; en definitiva, la realización de test de detección de isquemia condujo a un mayor número de diagnósticos de enfermedad coronaria pero no a una evolución clínica más favorable de los pacientes.

En la guía de la Sociedad Europea de Cardiología para la evaluación del riesgo preoperatorio cardiaco en cirugía no cardíaca¹⁶ se establece la realización de tests no invasivos con nivel de recomendación I y nivel de evidencia C para los pacientes con tres factores de riesgo, definiendo como factores de riesgo la presencia de angina, infarto de miocardio previo, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio, disfunción renal y diabetes en tratamiento con insulina. Aplicando estas directrices al grupo de pacientes incluidos en este estudio, sólo habría que haberle realizado test no invasivo a un paciente diabético que había presentado un accidente cerebrovascular previo. En este mismo documento la realización de coronariografía en pacientes con enfermedad coronaria estable que van a ser sometidos a cirugía no cardíaca de alto riesgo tiene un grado de recomendación IIb con un nivel de evidencia B, por lo que no estaría indicada en ninguno de nuestros pacientes aun en el caso de haber presentado un test de detección de isquemia positivo.

Por otro lado, existe una amplia base bibliográfica que muestra que la revascularización de los pacientes diagnosticados de lesiones coronarias significativas, por el simple hecho que el procedimiento sea «técnicamente factible», no contribuye a un mejor pronóstico de los pacientes. El estudio más conocido es el estudio COURAGE¹⁷, que demostró que como estrategia inicial de manejo la revascularización coronaria no redujo el riesgo de muerte, infarto de miocardio u otros eventos cardiovasculares mayores cuando se comparó con la terapia médica óptima en pacientes con enfermedad coronaria estable. El estudio BARI 2D¹⁸ llegó a conclusiones similares analizando una población diabética tipo 2, y un reciente estudio brasileño muestra que los pacientes en diálisis con enfermedad coronaria documentada tienen una adecuada supervivencia libre de eventos cuando son tratados con tratamiento médico¹⁹.

Dos estudios han analizado el papel de la revascularización profiláctica previa a cirugía no cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica estable y ninguno de ellos mostró beneficio de la revascularización estableciendo objetivos de mortalidad o infarto perioperatorio^{20,21}. La explicación más probable de estos resultados es que el principal objetivo de la revascularización miocárdica profiláctica sería la prevención de un potencial infarto de miocardio perioperatorio; sin embargo, es conocido que la revascularización, que es muy efectiva para tratar lesiones estenóticas significativas, no lo es para prevenir rotura de placas vulnerables, mecanismo que ha sido

invocado en, al menos, la mitad de los infartos perioperatorios fatales^{22,23}.

En pacientes coronarios estables/asintomáticos que van a ser sometidos a cirugía no cardíaca de alto riesgo se establece con un grado de recomendación IIb y un nivel de evidencia B¹⁶.

En el grupo de pacientes que nos ocupa hay que tener en cuenta, además, que el trasplante renal, a menos que se trate de donante vivo, no es una intervención programada. Si se considera que hay que realizar tests no invasivos, invasivos o procedimientos de revascularización, y dado que es evidente que la enfermedad coronaria puede aparecer o puede modificarse en cortos periodos de tiempo, habría que decidir con qué frecuencia hay que realizar estos procedimientos. En nuestro estudio sólo el 55% de nuestros pacientes fueron trasplantados durante el seguimiento, y los que lo fueron permanecieron en lista de espera durante una mediana de 35 meses. Si un paciente es revascularizado y tras un año de la revascularización continúa en lista de espera, ¿hay que iniciar de nuevo todo el protocolo?

Creemos que debe tenerse en cuenta un último aspecto. Tras un procedimiento de revascularización se recomienda demorar la cirugía no urgente hasta 3 meses cuando se utilizan stents convencionales y un año si se utilizan stents liberadores de fármacos¹⁶. Esto implica excluir de la lista de espera durante el tiempo recomendado a los pacientes que son sometidos a revascularización, hecho que no carece de trascendencia.

Somos conscientes de que nuestro estudio presenta las limitaciones inherentes al de todo estudio realizado en un solo centro, teniendo en cuenta, además, que la valoración cardiológica se realizó por un reducido número de cardiólogos familiarizados con la patología cardíaca de los pacientes en diálisis, por lo que un análisis similar realizado en consultas de cardiología de diversos centros podría arrojar resultados diferentes.

En conclusión, nuestro estudio muestra que una valoración cardiológica que incluya anamnesis, exploración física, electrocardiograma y ecocardiograma-doppler y no muestre signos que sugiera la presencia de enfermedad coronaria, es suficiente para predecir ausencia de complicaciones cardiológicas tras el trasplante renal, y que por tanto ninguna exploración adicional aportaría beneficios. Esta actitud está en consonancia con uno de los principios que determinan la calidad en la prestación sanitaria, que dice que debe proveerse de servicios basados en el conocimiento científico a todos los que pueden beneficiarse de ellos, y evitar proveer servicios a aquellos que probablemente no se beneficiarán²⁴.

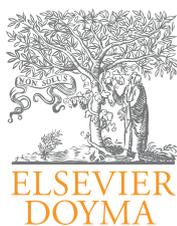
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 1974;290:697-701.
- Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and digestive and Kidney Diseases. Bethesda: United States Renal Data System, USRDS; 2006.
- Ceballos M, López-Revuelta K, Saracho R, et al. Comité de Registro de la SEN y Registros Autonómicos: informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología*. 2002;22:310-7.
- Herzog CA. Is there something special about ischemic heart disease in patients undergoing dialysis? *Am Heart J*. 2004;147:942-4.
- Vázquez E, Sánchez-Perales C, Lozano-Cabezas C, et al. Prevalencia de enfermedad coronaria documentada en los pacientes que inician diálisis e incidencia en la evolución. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59 Suppl 2:1-76.
- Excerpts From the United States Renal Data System 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1-230.
- Lopes A, Bragg-Gresham JL, Satayathum S, et al. Health-related quality of life and associated outcomes among hemodialysis patients of different ethnicities in the United States: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2003;41:605-15.
- Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared to the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1918-27.
- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004;65:2380-9.
- Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: A cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1516-23.
- Ganesh SK, Hulbert-Shearon T, Port FK, Eagle K, Stack AG. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:415-24.
- Portolés J, López-Gómez JM, Aljama P, Tato AM. Riesgo cardiovascular en hemodiálisis en España: prevalencia, pautas de actuación y objetivos (estudio MAR). *Nefrología*. 2005;25:297-306.
- Danovitch GM, Hariharan S, Pirsch JD, et al. Management of the Waiting List for Cadaveric Kidney Transplants: Report of a Survey and Recommendations by the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:528-35.
- González MF, Arjona JD, Gil L, et al. Alta prevalencia de estenosis arterial coronaria oculta en pacientes pre-trasplante renal: estudio angiográfico. Congreso de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61 Suppl 3:98.
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. The DIAD Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1547-55.
- Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: The task force for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2009;30:2769-812.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.

18. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med.* 2009;360:2503-15.
19. De Lima JJ, Gowdak LH, De Paula FJ, et al. Treatment of coronary artery disease in hemodialysis patients evaluated for transplant-a registry study. *Transplantation.* 2010;89:845-50.
20. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2795-804.
21. Poldermans D, Schouten O, Vidakovic R, et al. A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1763-9.
22. Priebe HJ. Perioperative myocardial infarction: aetiology and prevention. *Br J Anaesth.* 2005;95:3-19.
23. Mangano DT. Perioperative medicine: NHLBI working group deliberations and recommendations. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18:1-6.
24. Institute of Medicine: *Crossing the Quality Chasm. A New Health System for the 21st Century.* Washington: National Academy Press; 2001.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Artículo especial

Atención especializada en las cardiopatías congénitas del adulto: experiencias y recomendaciones basadas en el modelo de asistencia sanitaria en Canadá

Pastora Gallego García de Vinuesa^{a,*} y Erwin N. Oechslin^b

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b The Bitove Family Professor of Adult Congenital Heart Disease and Director of Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults, University Health Network/Toronto General Hospital, Peter Munk Cardiac Centre, Toronto, Canadá

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de julio de 2010

Aceptado el 13 de julio de 2010

Published on line 20 de febrero de

2011

Palabras clave:

Cardiopatías congénitas

Cardiopatías congénitas del adulto

Organización de la asistencia

sanitaria

R E S U M E N

Los adultos con cardiopatías congénitas se enfrentan a una esperanza de vida reducida y a numerosos problemas clínicos y requieren asistencia médica especializada de por vida. Los canadienses han sido pioneros en el desarrollo de una red de asistencia sanitaria integral para las cardiopatías congénitas del adulto: Canadian Adult Congenital Heart Network. La demanda asistencial de estos pacientes es atendida en centros, regionales o nacionales y locales, por cardiólogos que han adquirido capacitación específica para ello. Desde los centros locales los pacientes se transfieren a centros nacionales cuando requieren intervenciones altamente especializadas.

Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults es el mayor centro nacional en Canadá, con más de 3.500 pacientes atendidos en 2009. Cardiólogos y pediatras especializados en cardiopatías congénitas, enfermeras y cirujanos cardiacos, psicólogos y trabajadores sociales, con conocimiento y experiencia en la materia, atienden a esta población, las consultas monográficas especializadas en problemas clínicos concretos (síndrome de Marfan, embarazo y consejo pregestacional, genética...) y están capacitados para realizar los estudios no invasivos, procedimientos e intervenciones que pueden requerir las cardiopatías congénitas durante su historia natural y posquirúrgica. Existe una estrecha colaboración con otros especialistas (servicios consultores) y reuniones multidisciplinarias semanales dedicadas a las decisiones clínicas con respecto a los pacientes individuales. El centro coordina los diferentes niveles asistenciales, desde atención primaria a especializada, y ofrece un programa de formación y educación de especialistas, así como líneas de investigación clínica avanzada. Este artículo pretende resumir la experiencia del modelo canadiense para la asistencia sanitaria de las cardiopatías congénitas del adulto. Obviamente, aplicar el modelo canadiense a nuestro sistema sanitario no es sencillo y requeriría un análisis detallado de los recursos humanos y materiales necesarios y disponibles.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pastoragallego@teleline.es (P. Gallego García de Vinuesa).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.07.007

Specialised care in adult congenital heart diseases: experiences and recommendations based on a Canadian health care model

A B S T R A C T

Keywords:

Congenital heart disease
Adult congenital heart disease
Health care delivery

Adults with congenital heart defects are confronted with long-term morbidity and mortality (heart failure, arrhythmias, pulmonary hypertension...) and require lifelong medical care. This population also has many unique issues and needs. The Canadians pioneered the development of a functioning, comprehensive network for the medical care of ACHD patients: Canadian Adult Congenital Heart Network. Canada's federal insurance legislation ensures accessibility to health care for all Canadians. Care of patients should be integrated from the primary care level to highly specialised subspecialty care in regional and national centres. Based on this concept, a regional centre with specially trained cardiologists should satisfy patient demands extending beyond basic medical care. These regional centres will transfer patients, who have highly specialised problems, to a national centre.

The Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults is the largest centre with more than 3500 patient visits in 2009. Adult and paediatric cardiologists, nurse practitioners and congenital heart surgeons, who have expert knowledge and experience with this patient group, provide care for the growing population of adults with congenital heart defects, with special outpatient clinics (for example, for Marfan's syndrome, pregnancy clinic, genetics). Staff is able to perform all the necessary tests and interventions/operations for congenital heart defects in a national centre and there is also close co-operation and collaboration with specialists of other disciplines, which are integrated into patient medical care (counselling services). Psychologists and social workers support these specialists. Consensus conferences on patient management take place weekly and the centre takes on a coordinating role in the co-operation of different levels of ACHD medical care. Finally, it offers a fellowship programme for advanced training/education and scientific co-operation and participation in multi-centric studies is also carried out. This report is a summary of experiences from Canada for the medical care of ACHD patients. It will certainly not be easy to apply these Canadian concepts and requirements to Andalusia conditions. It is particularly difficult at the moment to determine the number of facilities either available or required

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las cardiopatías congénitas del adulto (CCA) constituyen una población cardiovascular nueva. Son las malformaciones más frecuentes al nacimiento, y el pronóstico de estos niños ha cambiado sustancialmente durante las últimas décadas. Los avances en cardiología pediátrica, medicina intensiva, técnicas de imagen y cirugía cardíaca e intervencionismo terapéutico han permitido que más del 85% sobrevivan hasta la vida adulta¹.

Éste es uno de los programas de recuperación de vidas más impresionante de la medicina cardiovascular contemporánea, y muy pronto la población de CCA será más numerosa que la pediátrica. Algunos sobreviven espontáneamente, pero la mayoría llegan a adulto gracias a intervenciones muy costosas realizadas durante los primeros meses o años de vida. Sin embargo, «intervención» no es sinónimo de «curación», y los adultos con una cardiopatía congénita van a requerir asistencia médica de por vida. La evolución viene determinada por la anatomía original de la cardiopatía y/o por el tipo de tratamiento o intervención realizada al paciente durante la infancia. La mayoría de los pacientes tienen una expectativa de vida menor que la población general y existe la posibilidad de secuelas, recurrencias, lesiones residuales o complicaciones nuevas a largo plazo. Aún más, las

cardiopatías más complejas van a requerir re-intervenciones muchas veces a lo largo de su vida. Todo esto constituye un problema sanitario de primer orden: se trata de una población en edad escolar o laboralmente activa y/o en edad fértil y presentan complicaciones que amenazan potencialmente su esperanza y su calidad de vida, les incapacitan para trabajar y tienen un fuerte impacto en su autoestima.

Además, existen otros problemas médicos muy frecuentes en esta población, generalmente relacionados con el corazón derecho y con el lecho vascular pulmonar: insuficiencia cardíaca y trasplante, arritmias, muerte súbita, endocarditis, cardiopatías adquiridas a lo largo de la vida del paciente, asociadas a su cardiopatía congénita nativa o reparada, enfermedad vascular pulmonar, complicaciones neurológicas, emocionales e intelectuales e, incluso, problemas hematológicos derivados de la cianosis y de la necesidad de anticoagulación de por vida en muchos casos. Algunos de estos pacientes con CCA requieren también asesoramiento en temas sociolegales (seguros de vida, incapacidades y minusvalías...), educación, empleo, resistencia física (p. ej., capacidad de rendimiento, actividad deportiva), adquisición del permiso de conducir, recomendaciones en temas de viajes y transporte aéreo y, muchas veces, cuestiones relacionadas con el embarazo y la herencia de los defectos². Por todo esto podemos decir que una «ola» de adultos con cardiopatías congénitas está «sacudiendo» nuestro sistema sanitario, es decir,

Tabla 1 – Requerimientos de una unidad cardiopatías congénitas del adulto (UCCA).

- Una UCCA de referencia debe contar con al menos uno o preferentemente dos cardiólogos específicamente formados y educados para la asistencia del adulto con cardiopatía congénita
- Una UCCA debe prestar asistencia manteniendo una estrecha relación con una unidad de cardiología pediátrica y/o un servicio de cirugía cardíaca con un programa activo de cardiopatías congénitas
- Una UCCA debe tratar una masa crítica de pacientes y realizar un número de procedimientos mínimo para ser efectiva y para mantener el nivel de calidad y entrenamiento adecuados
- Los centros de Cardiología General deberían referir estas patologías a una UCCA especializada
- Equipamiento:
 - Diagnóstico: ECG, monitorización electrocardiográfica Holter, monitorización ambulatoria de tensión arterial o de eventos, ergometría y test de esfuerzo cardiopulmonar, ecocardiografía, radiología convencional, tomografía computarizada y resonancia magnética
 - Laboratorio de hemodinámica, para diagnóstico y tratamiento
 - Laboratorio de electrofisiología, para diagnóstico e intervención (sistemas de mapeo) — Implantación de marcapasos/desfibriladores y consulta de seguimiento
 - Programa de cirugía cardíaca de cardiopatías congénitas

Modificado del Informe del grupo de trabajo de la Sociedad Británica de Cardiología^{7,8}.

que actualmente tenemos una población nueva y creciente de CCA pero probablemente no estemos adecuadamente preparados para atender a sus necesidades específicas.

Enfoque epidemiológico. Estimaciones y proyección del problema en Andalucía

Aunque no hay estudios sistemáticos, datos publicados en el Plan de Atención Integral a las Cardiopatías en Andalucía 2005-2009 (publicación disponible en www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosAcc.asp?pagina=pr.CalidadAsistencial) aportan información respecto al alcance del problema en nuestra comunidad. Dos registros sobre la frecuencia de cardiopatías congénitas realizados por el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla entre los años 1992-1995 y 1998-2002 muestran una prevalencia de 8,4 y 7,9 por 1.000 nacidos vivos, dato comparable a la prevalencia posnatal publicada en otras series europeas y americanas. De éstos, el 1,5 por 1.000 nacidos vivos son cardiopatías complejas, el 2,5/1.000 son de complejidad moderada, y aproximadamente 4/1.000 se consideran defectos congénitos simples. Por lo tanto, considerando una incidencia en Andalucía de 660 a 700 nuevos casos anuales de cardiopatías congénitas, el número global de nuevos pacientes entre 2004 y 2008 se acerca 3.500, de los que casi el 50% (1.695) serían cardiopatías simples, 1.060 moderadas y 636 complejas³.

En cuanto a los adultos, las estimaciones se basan tanto en la prevalencia de cardiopatías congénitas entre los nacidos vivos como en el cambio estimado en la supervivencia de las diferentes categorías en las distintas décadas. Si asumimos que los datos demográficos, la distribución de edades (niños vs. adultos), la prevalencia entre los nacidos vivos y la tasa de supervivencia es similar a la publicada por Marelli et al, podríamos también extrapolar a otros países la prevalencia medida en la provincia de Quebec de CCA en la población general (0,38/1.000 con lesiones complejas vs. 3,71/1.000 con lesiones simples y moderadas)⁴. Según datos procedentes del censo de 2001 del Instituto de Estadística de Andalucía, (<http://www.juntadeandalucia.es:9002/censo2001>), en nuestra comunidad existe un ratio de 1 niño por cada 3 a 5 adultos. Por lo tanto, aunque la prevalencia de cardiopatías congénitas es mayor en niños que en adultos, actualmente el número

global de adultos con una cardiopatía congénita supera al número de niños. Si en nuestra comunidad hay una población de 7.357.558, es probable que en el año 2001 casi 24.000 adultos vs. 10.132 niños tengan una cardiopatía congénita de cualquier grado de complejidad y 2.312 adultos vs. 1.850 niños tengan una cardiopatía congénita compleja⁵. A pesar de este desplazamiento de la masa crítica de población de pacientes con cardiopatías congénitas desde las edades pediátricas a la edad adulta y del impacto tan importante que esto tiene en nuestro sistema público de salud, la atención de estos pacientes se diluye en la práctica general de los hospitales y de los cardiólogos de adultos, donde la arteriosclerosis ocupa un papel predominante.

Desafíos en la atención del paciente con cardiopatía congénita del adulto

Actualmente, tanto los pacientes adultos con cardiopatías congénitas como los profesionales que los atienden se enfrentan con varios desafíos.

Deficiencias en la infraestructura y abordaje multidisciplinario

Todos los países se enfrentan con problemas similares en cuanto a infraestructura cuando empiezan a organizar la asistencia a las cardiopatías congénitas. En España hay actualmente 17 hospitales infantiles (16 públicos y uno privado) con actividad significativa en materia de cardiopatías congénitas. Según el Registro de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular del año 2008, los resultados globales de la cirugía cardíaca en esta patología son comparables con los resultados publicados en el resto de Europa y Norteamérica (mortalidad global: España, 4,8%; Europa, 5,4%, Norteamérica, 4,4%)⁶. Mientras que la asistencia a las cardiopatías congénitas es excelente en las edades pediátricas y en la adolescencia, en la mayor parte de los países no existe la tradición de crear unidades dedicadas a la atención de las CCA y una proporción importante de los pacientes «se pierde» en el seguimiento o es atendida indefinidamente en un ambiente pediátrico⁴.

Según las recomendaciones del grupo de trabajo de Cardiopatías Congénitas de la Sociedad Británica de Cardiología⁷,

estas unidades de CCA (UCCA) deben reunir unas condiciones básicas que se resumen en la *tabla 1*. Su actividad se basa en la colaboración interdisciplinaria con otras especialidades como imagen cardiaca, hemodinámica, cirugía cardiaca y anestesia, insuficiencia cardiaca, trasplante, electrofisiología, obstetricia y ginecología, genética, hematología y muchos otros. Por otro lado, se requieren un mínimo de 50 intervenciones quirúrgicas al año en adultos en un servicio que quiera tener resultados óptimos⁸.

Ninguna de estas condiciones está disponible fácilmente. Además, el rango estimado del número de UCCA regionales necesarias para atender adecuadamente las necesidades de esta población oscila ampliamente según las publicaciones. Las recomendaciones internacionalmente aceptadas son que debería existir un centro nacional por cada 5-10 millones de habitantes. Por otra parte, Marelli et al extrapolaron una prevalencia en la población de 4,09/1.000 adultos, revisaron la información actualmente disponible sobre el número de centros con UCCA de cualquier tipo indexados para la población en Norteamérica, exploraron los diferentes escenarios de pautas de derivación a centros regionales/nacionales y examinaron su repercusión en el número de centros⁹. Llegaron a la conclusión de que se requiere un centro regional cada 2,0 millones de adultos. Por lo tanto, si extrapolamos los datos a Andalucía, según nuestra población de 7.357.558, se requerirían 2-3 centros regionales de referencia para las cardiopatías congénitas de complejidad moderada o grave.

Los pacientes «abandonados»

Según las recomendaciones de la 32.^a Conferencia de Bethesda, todos los adultos con una cardiopatía congénita de complejidad moderada o grave deberían ser vistos en una UCCA regional al menos una o dos veces al año¹⁰. Un estudio muy reciente también recomienda que la atención, tanto médica como quirúrgica, de los pacientes adultos con una cardiopatía congénita se lleve a cabo en instalaciones de adultos por cardiólogos de adultos. Las razones principales por las que se aboga por esta práctica son la mayor habilidad para manejar los problemas adquiridos y las comorbilidades asociadas a la vida adulta en este ambiente y, lo que es más importante, la mayor facilidad de acceso desde estos centros a la atención primaria orientada al adulto¹¹. No obstante, hemos de reconocer que nuestro país aún no está en condiciones de ofrecer a muchos de los pacientes con una cardiopatía congénita un acceso adecuado a prestaciones en UCCA regionales. Algunos de estos pacientes son dados de alta en algún punto de la adolescencia o la juventud de las unidades de cardiología pediátrica y son transferidos a un ambiente de atención cardiológica para adultos sin haber sido educados, preparados o sin un plan organizado de atención. Por ejemplo, antes de las transferencias en materia de salud desde el gobierno central a las comunidades autónomas, muchos niños de Andalucía habían sido operados fuera de nuestra comunidad y han quedado sin seguimiento en UCCA especializadas después de haber sido dados de alta en los hospitales pediátricos en Madrid, Barcelona o Valencia. E igualmente, otros fueron tratados dentro de nuestra comunidad en centros que actualmente no disponen de instalaciones para la atención a las cardiopatías congénitas. Y, realmente, puede llegar a ser

fatal para un adulto con una cardiopatía congénita ser tratado por un cardiólogo general sin experiencia en la complejidad de su cardiopatía o en las intervenciones que le hayan sido realizadas en la infancia. Además, en muchos casos ni el paciente ni su familia comprenden la necesidad ni saben cómo acceder a esta atención especializada.

En este marco, la transición y la transferencia adecuadas desde las edades pediátricas a las UCCA son críticas y reflejan perfectamente la filosofía de la atención centrada en el paciente y la continuidad asistencial que imperan en las directrices de nuestro sistema sanitario¹². Se requiere como condición indispensable para el éxito de un programa de estas características una colaboración estrecha entre la UCCA y las unidades de cardiología pediátrica. De hecho, la participación de miembros de ambos equipos en la atención del adulto con una cardiopatía congénita sería lo ideal y expresaría adecuadamente la continuidad asistencial que requiere una enfermedad crónica como es una cardiopatía congénita.

A pesar de que existen directrices respecto a cómo llevar a cabo una adecuada transición, los datos disponibles en Norteamérica sobre la utilización del sistema sanitario revelan que existe una gran dispersión en el cuidado durante esos años del paciente. Estudios poblacionales de 22.096 pacientes con CCA muestran que el 68% acuden a urgencias de un centro hospitalario al menos una vez a lo largo de un periodo de seguimiento de 5 años⁴. Por otra parte, Gurvitz et al analizan los patrones de hospitalización durante los años de transición entre la adolescencia y la edad adulta de 9.017 hospitalizaciones en el estado de California entre los años 2000 y 2003¹³. Aunque entre los 17 y los 23 años la tasa global de hospitalización era menor que en otras edades, la proporción de ingresos realizados a través del Servicio de Urgencias era significativamente superior en estas edades. Lo que estos datos sugieren es que la mayoría de los adultos con una cardiopatía compleja se han perdido en el seguimiento o son atendidos enteramente por cardiólogos sin formación adecuada, siendo la ausencia de programas adecuados de transición la primera causa de estos hallazgos.

Formación de especialistas

Actualmente existe un número escaso de cardiólogos pediátricos y de adultos, tanto en nuestro país como en otros, con conocimientos suficientes en el campo de las cardiopatías congénitas del adulto, y la mayor parte de ellos son autodidactas y se han formado con la práctica de la actividad asistencial. No obstante, sería altamente recomendable que las CCA fuesen tratadas por profesionales que tengan un conocimiento profundo de la anatomía y la hemodinámica de las cardiopatías congénitas, de cómo han sido tratadas, de las posibles complicaciones que es necesario anticipar en cada paciente individual y de las técnicas quirúrgicas o percutáneas de tratamiento disponibles en la actualidad y sus indicaciones. A pesar de estas recomendaciones, son muy pocos los cardiólogos que han recibido el entrenamiento básico mínimo en cardiopatías congénitas. Hasta la fecha, no ha existido un programa adecuado para la formación de cardiólogos en esta materia. Puesto que el número de pacientes es relativamente pequeño, sólo es posible adquirir conocimientos y habilidades suficientes en algunos centros hospitalarios que asisten a

una «masa crítica» de pacientes con cardiopatías congénitas⁸. Por lo tanto, los cardiólogos generales, con poca experiencia en esta materia, deberían referir estos pacientes a unidades especializadas.

Se recomienda que los cardiólogos que quieran especializarse en la asistencia del paciente con CCA reciban una formación de al menos dos años. Durante este tiempo se debe atender durante 6 meses una unidad de cardiología pediátrica y, durante el resto de este primer año, una consulta externa monográfica de CCA. El segundo año puede completarse con la formación en una de las cuatro áreas de las subespecialidad, dedicándose a ello de manera monográfica (consulta externa, técnicas de imagen aplicadas a las cardiopatías congénitas, cateterismo cardiaco e intervencionismo terapéutico o electrofisiología aplicada al manejo de arritmias en las CCA)⁷.

Los requerimientos esperados para un especialista en CCA⁷ son:

- Conocimiento de las cardiopatías congénitas y sus tratamientos quirúrgicos y percutáneos durante la infancia y la niñez.
- Conocimientos en medicina general.
- Conocimientos en cardiopatías adquiridas, incluyendo enfermedad arterial coronaria, ecocardiografía, hemodinámica, marcapasos, electrofisiología y cuidados posquirúrgicos.
- Especial capacitación en la realización e interpretación de ecocardiografía transtorácica y transesofágica, resonancia magnética y cateterismo cardiaco en el adulto con cardiopatía congénita y en el manejo postoperatorio de estos pacientes.

Los especialistas en formación pueden provenir tanto del ámbito de la cardiología pediátrica como de la cardiología de adultos. De hecho, en una UCCA, puede ser una ventaja contar con miembros procedentes de ambos ambientes. Esto permite garantizar el cuidado de los adolescentes en el periodo de transición y de los adultos con cardiopatías congénitas y adquiridas. Por lo tanto, somos de la opinión de que es más importante la calidad de la formación que el punto de origen del individuo, a pesar de que hasta la fecha la estructura para obtener una certificación como especialista en CCA en el futuro sea todavía inadecuada.

La mayoría de las directrices norteamericanas y europeas consideran que existen tres niveles de formación^{8,14,15}:

- Nivel 1. Aprendizaje básico de los problemas que afectan a los pacientes con cardiopatías congénitas en el marco de la educación necesaria del residente de cardiología general, a fin de que le permitan reconocer de forma adecuada los problemas de estos pacientes y ser consciente de cuándo derivarlos a la atención especializada. La formación del nivel 1 no capacita para prestar asistencia a los pacientes con una complejidad moderada o alta sin la colaboración y la asistencia de un cardiólogo con nivel 2 o 3 de formación.
- Nivel 2. Formación adicional en CCA para adquirir experiencia en el manejo de toda la gama de pacientes. La duración del aprendizaje varía entre los 6 meses y 1 año como mínimo.
- Nivel 3. Especialista plenamente formado en CCA, con el grado de conocimiento necesario para adoptar compromisos en investigación clínica y académica. No es sólo competente en la asistencia de estos pacientes, sino que

también participa en la enseñanza y la investigación; este nivel requiere al menos 2 años de formación.

Los niveles de competencia 2 y 3 sólo se pueden obtener en un centro terciario en el que exista una UCCA nacional y, en condiciones ideales, los cardiólogos que proceden de la cardiología de adultos recibirán formación en ambos ambientes: cardiología pediátrica y de adultos.

Una reciente encuesta realizada en 15 UCCA distribuidas por todo Estados Unidos (datos no publicados, <http://achavision2020.wordpress.com>) estima que se necesitaría un equipo de un cardiólogo a tiempo completo y una enfermera especializada para atender una población de unos 750 pacientes (rango, 250 a 1.500 pacientes). Para un equipo de dos médicos y dos enfermeras especializadas, la carga de trabajo podría incrementarse hasta 1.800 pacientes. Aunque estos datos requerirán una estimación más apropiada, reflejan que la mano de obra existente actualmente dista todavía de ser suficiente para atender a la población de pacientes con CCA, cuyo número está creciendo de manera exponencial.

Red canadiense de atención integral al paciente con cardiopatías congénitas del adulto

La legislación canadiense en materia de salud ha evolucionado desde el primer programa público, promulgado en 1947, hasta el Acta de Salud Canadiense, que data de 1984. Esta Acta estableció una legislación federal basada en los principios de universalidad y accesibilidad de todos los canadienses a una asistencia sanitaria razonable. La atención sanitaria se contempla de manera integrada desde la atención primaria a la atención altamente especializada en centros regionales y nacionales. Además, el sistema de salud es mayoritariamente público, la inversión privada supone menos de un 30% de la financiación y no existe restricción alguna al acceso a la atención médica para el paciente individual.

Precisamente entre 1947 y 1984 ocurre el mayor progreso en el diagnóstico y el tratamiento de las cardiopatías congénitas. Por lo tanto, la mayoría de los niños y adolescentes con una cardiopatía congénita recibieron, y todavía reciben, una asistencia sanitaria de alta calidad, resultando en un aumento de la supervivencia y en un desplazamiento de esta población con cardiopatías congénitas hacia la vida adulta. Incluso actualmente, estos adultos no tienen las limitaciones que se dan en otros países de habla inglesa para tener cobertura sanitaria¹⁶.

Quizás por este motivo, hasta el momento, solamente en Canadá se ha desarrollado un modelo sanitario que, englobando diferentes hospitales en una red común (CACH Network), atiende al paciente con una CCA. Este modelo canadiense identifica dos tipos de centros: regionales o nacionales y locales. Una UCCA nacional es aquel centro equipado con todas las instalaciones necesarias para la atención integral del paciente con CCA, mientras que una UCCA local tiene el objetivo de ofrecer la atención médica que necesitan estos pacientes y que se extiende más allá del cuidado médico básico. Los centros locales requieren dos cardiólogos formados específicamente en el campo de las CCA y un equipo con experiencia y con los medios técnicos adecuados para llevar a cabo el diagnóstico no invasivo (particularmente, técnicas de imagen)¹⁷. Desde estos centros regionales los

pacientes se transfieren a centros nacionales cuando requieren intervenciones altamente especializadas (p. ej., cirugía cardíaca, intervenciones percutáneas, estudios electrofisiológicos o ablaciones en pacientes complejos, como los pacientes con cirugía de Fontan, etc.). En este sistema cabe, en lo posible, que un centro regional termine por convertirse en un centro acreditado para la asistencia integral del adulto con cardiopatía congénita, e igualmente es posible que un centro nacional se convierta en un centro regional si las condiciones preexistentes cambiasen y dejase de reunir criterios para serlo. Las recomendaciones actuales son un centro regional por cada 2 millones de habitantes y un centro nacional para una población de 10 millones. En Canadá, 10 centros regionales y 5 centros nacionales integrados en la red CACH cumplen los requisitos para atender a los 31 millones de habitantes que tiene el país¹⁶.

Como en Canadá, también en Andalucía existen, desde hace más de tres décadas, centros de excelencia en cardiología pediátrica, que tienen o han tenido una actividad muy importante en el tratamiento de las cardiopatías congénitas y excelentes resultados. Nuestra población de CCA también está aumentando, y en el momento actual excede al número de niños. A pesar de estas similitudes en lo que respecta a la cardiología pediátrica, no es fácil aplicar el modelo canadiense de atención al adulto a nuestra comunidad. En primer lugar, es difícil en el momento actual determinar cuántos centros se requieren y dónde, y no disponemos de suficiente número de profesionales específicamente formados ni tampoco de centros terciarios de referencia en los que se estén llevando a cabo programas de formación de especialistas en CCA.

Canadian Adult Congenital Heart Network (CACH Network) se fundó en 1991 (www.cachnet.ca). Sus objetivos eran compartir los conocimientos y la experiencia de los profesionales, fortalecer e incrementar su número y crear una comunidad de personas comprometidas en la calidad de la asistencia sanitaria de estos pacientes, que tienen un enorme impacto social. En 1996 se estableció un Plan Nacional de Asistencia para las Cardiopatías Congénitas del Adulto y se definieron cinco regiones geopolíticas, en cada una de las cuales se organizó la asistencia alrededor de un centro nacional: Vancouver, Edmonton, Toronto, Montreal y Halifax¹⁸. Otros diez centros prestan asistencia regional, pero todos ellos se mantienen en estrecha colaboración con su centro nacional de referencia, adonde refieren los pacientes que requieren procedimientos complejos. En 1996, miembros de CACH Network, en colaboración con un panel de expertos internacionales, elaboraron las primeras guías de práctica clínica publicadas para el manejo de las CCA, actualizadas en 2001 y, muy recientemente, en 2010¹⁶.

Experiencia de un centro nacional de atención especializada. Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults

En Toronto, Ontario (Canadá), la atención a las CCA empezó en 1959 en Toronto General Hospital (TGH) bajo el liderazgo de John Evans y John Keith, y desde que este programa se oficializó, en 1982, más de 13.000 pacientes se han incluido en la base de datos. Actualmente, Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults (TCCCA),

situado en Peter Munk Cardiac Centre, en TGH, es el mayor centro de Canadá, con más de 3.500 consultas en 2009 (https://www.achaheart.org/for_members/clinicdirectory), y es el responsable de mantener la calidad de la asistencia y la investigación clínica en el campo de las CCA en la región de Ontario.

TCCCA es también parte integral de la Facultad de Medicina de la Universidad de Toronto y, junto con Toronto Western Hospital y Princess Margaret Hospital, forma la University Health Network. Además, el centro está afiliado a Mount Sinai Hospital y a Hospital for Sick Children, este último pionero en cardiología pediátrica.

¿Qué pacientes deben ser atendidos en un centro nacional?

Tanto las cardiopatías congénitas diagnosticadas en la vida adulta como los pacientes transferidos desde los hospitales infantiles deben ser examinados, al menos una vez, en una consulta especializada de CCA. En TCCCA, la carga de trabajo de la consulta externa se ha incrementado en un 268% desde 1987 a 1997, y en la actualidad cuenta con unas 3.000-3.500 visitas/año en más de 10 consultas semanales de media jornada. El paciente que acude en primera visita requiere un análisis exhaustivo de todos los informes clínicos en los que figuran los diagnósticos previos y los detalles de los tratamientos aplicados. Además, esta visita incluye una evaluación no invasiva, diseñada a la medida de cada uno de los casos según protocolos establecidos para cada patología. Finalmente, se «educa» al paciente, explicándole la naturaleza de su cardiopatía, las posibles complicaciones que pueden anticiparse según su historia natural o posquirúrgica, y cuándo y cómo debe solicitar en el futuro asistencia especializada. En la mayor parte de los casos, todas las exploraciones complementarias y la visita clínica se realizan el mismo día.

Después de esta valoración, las cardiopatías congénitas simples se envían al médico de familia o al cardiólogo general para su seguimiento en el futuro, y los pacientes con cardiopatías de complejidad moderada o severa o aquellos con lesiones residuales, secuelas o complicaciones continúan un seguimiento, específico para cada lesión, en las unidades especializadas. En este grupo, la atención del paciente es compartida entre el médico de familia/cardiólogo general y la Unidad especializada en algunas circunstancias especiales (p. ej., si el paciente tiene que viajar grandes distancias). Finalmente, el paciente inestable o complicado es atendido exclusivamente en el TCCCA.

Al contrario que la atención a las consultas externas, la asistencia de pacientes hospitalizados está completamente centralizada, así como la cirugía cardíaca y no cardíaca de los pacientes adultos con una cardiopatía congénita, las intervenciones percutáneas, los estudios electrofisiológicos o intervenciones y el trasplante cardíaco. Todos estos procedimientos se realizan exclusivamente en el centro, y para ello los pacientes son transferidos desde los restantes centros de la provincia de Ontario.

Número «crítico» de procedimientos

Concentrar la atención especializada en unidades de CCA permite que estas unidades tengan un importante volumen de

pacientes y procedimientos. Esto ayuda a mantener la habilidad y capacitación del equipo y mejora la calidad de la asistencia. Obviamente, una UCCA también debe asistir un número suficiente de pacientes y llevar a cabo un número mínimo de procedimientos diagnósticos y terapéuticos para cumplir las exigencias de un programa de formación de especialistas. En el año 2008, en el TCCCA se llevaron a cabo 796 intervenciones quirúrgicas, 68 de ellas en mayores de 18 años; 75 estudios electrofisiológicos diagnósticos y terapéuticos (incluyendo implantación de marcapasos y desfibriladores); 30 trasplantes cardiacos, y 303 intervencionismos percutáneos en hemodinámica en pacientes con CCA (https://www.achaheart.org/for_members/clinicdirectory/index.php).

Personal y equipamiento

En el TCCCA existe un equipo multidisciplinario dedicado a la atención del paciente con CCA: 4 cardiólogos pediatras y 8 cardiólogos de adultos con formación especializada en CCA, 3 hemodinamistas, 3 electrofisiólogos, 4 anestesiistas de cirugía cardiaca y 3 cirujanos cardiacos pediátricos (que realizan más de 75 intervenciones anuales en instalaciones de adulto). Todos ellos reúnen extenso conocimiento y experiencia en CCA para llevar a cabo todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios en cardiopatías congénitas. En cuanto al director del programa médico, tiene 14 años de experiencia en CCA y dedica al programa el 85% de su actividad hospitalaria.

Especialistas afiliados al programa

Estos cardiólogos, con formación específica en CCA, cuentan con el apoyo de psicólogos y trabajadores sociales, puesto que las CCA conllevan problemas sociolegales y emocionales importantes. Existen otras consultas monográficas especiales dedicadas a problemas clínicos concretos (p. ej., síndrome de Marfan, embarazo y consejo pre-gestacional en colaboración con obstetras altamente experimentados, consejo genético, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca), que constituyen un complemento a la asistencia en consultas externas.

Particularmente notable es la participación de 3 especialistas de enfermería en la atención del paciente con CCA (una en CCA general, una en cirugía cardiovascular y una en cardiología intervencionista). Realizan un importante número de actividades: exploración física, consulta telefónica, educación del paciente, coordinación de la atención interdisciplinaria, seguimiento inmediato después de la hospitalización y la titulación de la medicación, junto con la vigilancia de los niveles de anticoagulación, profilaxis de la endocarditis y otros temas relacionados con la educación de los pacientes.

Equipamiento

El centro está dotado de equipamiento cardiológico completo, como se resume en la [tabla 1](#). Las técnicas de imagen son realizadas por técnicos especializados e interpretadas por cardiólogos y/o radiólogos con experiencia en CCA. Finalmente, sólo personal adecuadamente formado en el diagnóstico y tratamiento de CCA realiza la actividad en el laboratorio de hemodinámica.

Grupo de trabajo en la transición

Los pacientes deben abandonar la asistencia pediátrica en Ontario, Canadá, a la edad de 18 años, y por lo tanto son dados de alta de los hospitales infantiles. Para minimizar las pérdidas en el seguimiento es crítico realizar una transición sin brusquedad y transferir la atención de estos pacientes al sistema de adultos. En TCCCA existe un grupo de trabajo dedicado a la transición, compuesto por miembros tanto de TGH como de Hospital for Sick Children (HSC). Esta consulta de transición se localiza en el HSC y la atienden exclusivamente enfermeras especializadas y pediatras, que tienen como objetivos:

- Preparar a los jóvenes para abandonar HSC, enseñándoles a gestionar sus problemas de salud y a vivir con éxito como adultos que padecen una cardiopatía congénita.
- Enseñarles a conocer su cardiopatía y sus posibles complicaciones.
- Enseñarles el estilo de vida que pueden llevar.

Actualmente, está en curso la elaboración de material educativo específico desarrollado para este proceso de transición. Este material fue diseñado para poner de relieve la continuidad asistencial que requiere un individuo con una enfermedad crónica, que se desplaza en el sistema sanitario desde la edad pediátrica a la autogestión, como un adulto mayor.

Centros asociados

El papel de TCCCA es coordinar la colaboración en la actividad de diferentes hospitales y diferentes niveles de asistencia sanitaria en el cuidado de las CCA. Hay una colaboración estrecha con otros centros regionales en Ontario (Hamilton, Kingston, London y Ottawa) en el cuidado y educación de los pacientes. Esta colaboración se extiende a las provincias de Atlántico y a Saskatchewan/Manitoba, cuando estos centros lo necesitan.

Obviamente, la separación geográfica del centro de atención especializada resulta incómoda para los pacientes y para los profesionales sanitarios responsables de su atención, que se encuentran en lugares diferentes. La coordinación de la actividad de centros nacionales y regionales intenta garantizar la mejor combinación entre las necesidades del paciente y la oferta de la mejor atención médica disponible dentro de la comunidad. Las condiciones específicas de los pacientes dirigen la selección de un hospital particular. Otros factores considerados incluyen la preferencia del paciente debido a consideraciones geográficas o los requisitos de las pólizas de seguros.

Programas afiliados

El abordaje multidisciplinario es clave para atender de manera adecuada a los pacientes con CCA. Los informes de las consultas se envían a todo un equipo multidisciplinario, compuesto por especialistas en CCA de los centros regionales, cardiólogos generales o médico de atención primaria, y al propio paciente.

- Servicio de Obstetricia de Alto riesgo en Mount Sinai Hospital. Ofrece atención especializada al embarazo de alto riesgo durante la gestación y el parto, consejo pre-gestacional y contracepción. Existe una clínica conjunta atendida por

obstetras y cardiólogos especializados en CCA y en embarazo de alto riesgo.

- Programa de hipertensión pulmonar, al que se envían los pacientes con CCA e hipertensión pulmonar.
- Programa de Rehabilitación Cardíaca en Toronto Western Hospital, excelente en la evaluación de la discapacidad, tratamiento y educación del paciente.
- TCCCA es el líder del equipo en la región geopolítica de Ontario, y sus centros regionales adscritos (Hamilton, Kingston, Londres, Ottawa y Halifax) remiten a los pacientes para las intervenciones o las hospitalizaciones y asisten a las conferencias clínicas semanales

En la actualidad, TCCCA también ofrece atención especializada y los procedimientos necesarios a algunas instituciones de regiones geográficamente diferentes, concretamente las provincias occidentales y en el Atlántico (y también a Saskatchewan y Manitoba), cuando éstas lo requieren.

Sesiones clínicas

Clave para el manejo óptimo del paciente individual son la presentación de casos y la discusión de las decisiones clínicas en sesiones multidisciplinarias. A estas sesiones asisten todos los especialistas afiliados e implicados en la atención de los pacientes individuales, se celebran semanalmente y son retransmitidas por televideoconferencia a los centros adscritos. Los profesionales de estas instituciones pueden también presentar sus casos y recibir otras opiniones profesionales.

Pacientes hospitalizados

La situación clínica de los pacientes ingresados, la gestión de su problema clínico y la necesidad de intervención o de realizar más pruebas complementarias se revisa cada viernes, antes del fin de semana. Los casos son presentados por el equipo de guardia a cargo de cuidar a estos pacientes durante la semana.

Programa de formación de especialistas

El centro ofrece un programa estructurado de formación especializada para cardiólogos procedentes de cardiología de adultos o pediátrica, cirujanos cardíacos, internistas, pediatras generales, anestelistas, etc., en las diferentes áreas de diagnóstico, tratamiento y cuidados posquirúrgicos en las CCA. Esto incluye, sobre todo, proporcionar un conocimiento especial sobre la clínica, hemodinámica, electrofisiología y el tratamiento de los defectos congénitos, así como adquirir habilidades en la realización e interpretación de técnicas diagnósticas (p. ej., ecocardiografía, test cardiopulmonar, cateterismo diagnóstico...). Los puntos fuertes del programa en el TCCCA son el enfoque multidisciplinario, con acceso de los especialistas en formación al servicio de embarazo de alto riesgo del Mount Sinai Hospital, la Unidad de Hipertensión Pulmonar y al programa de Rehabilitación Cardíaca de Toronto Western Hospital, y la estrecha relación con cardiología pediátrica a través del grupo de trabajo en transición.

Los profesionales en formación procedentes de la Cardiología de adultos se forman durante un periodo de entre 1-2 años, mientras que los procedentes de hospitales pediátricos se forman entre 12 y 18 meses (hasta un máximo de 24

meses) para alcanzar una formación de nivel 3. Durante este tiempo se ocupan de la consulta externa, la clínica de embarazo de alto riesgo, la ecocardiografía y el laboratorio de hemodinámica.

Investigación

Esenciales para mantener la calidad y la competencia profesional del centro son los programas de cooperación científica y la participación en estudios multicéntricos, cuyo objetivo es obtener datos basados en la evidencia sobre el manejo clínico y el tratamiento de los pacientes con CCA. Todos los profesionales involucrados en la atención de estos pacientes están obligados, en mayor o menor grado, a participar en proyectos de investigación clínica.

Cuestiones sin resolver

A pesar de estos logros, existen limitaciones y barreras, y algunas de ellas hacen difícil la aplicabilidad a nuestro sistema de salud del modelo canadiense.

Financiación

El gasto derivado de la asistencia a las cardiopatías congénitas es elevado, incluso para un país con un importante desarrollo económico como Canadá. Por eso, a pesar de que es necesario crear programas de CCA, la contratación de especialistas cualificados sigue siendo un reto para la administración en nuestro país.

Hay dos factores que contribuyen mayoritariamente al soporte económico de las UCCAs en Canadá:

- El sistema cuenta con una financiación privada al 30% y la participación pública en los gastos sanitarios es menor en las dos últimas décadas de la vida⁹, cuando la carga que el paciente supone para el sistema es mayor.
- El sistema dispone de centros de referencia y cuenta con numerosos profesionales en formación, participando activamente en las labores asistenciales.

En los términos en que está organizada la asistencia sanitaria en el modelo canadiense, el sistema resultaría ineficiente para la economía española. Habría que desarrollar un modelo financiero que lograra resultados similares con los mínimos gastos posibles o que adecue las contribuciones del programa de atención a las CCA a los ingresos generales del centro, para proyectar la asignación de recursos y de personal.

Formación de especialistas

Como en otros países, en España todavía son pocos los cardiólogos adecuadamente cualificados para atender a la numerosa población de pacientes con CCA. Está claro que adquirir los conocimientos necesarios para obtener esta cualificación exclusivamente sobre la base de la experiencia clínica durante años de trabajo depende del volumen de casos y de la casuística individual. Por eso, se requieren programas de formación. No obstante, los fondos dedicados a ellos, tanto en centros españoles como internacionales de referencia, son aún limitados y no garantizan que dispongamos en un

futuro próximo de un número suficiente de profesionales cualificados para atender a esta población emergente.

Déficit de personal especializado en las UCCA

Existe déficit de personal cualificado, no sólo entre los cardiólogos. También otros miembros de los equipos que deben componer una UCCA (enfermeras, técnicos de ecocardiografía, cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardiacos...) tienen que formarse e incorporarse a la actividad asistencial a medida que crece el número de pacientes con CCA. Sin embargo, las UCCA no resultan rentables a la administración. La complejidad de estos pacientes hace que el consumo de recursos por caso sea muy elevado, tanto en tiempo como en gasto económico, y existen grandes dificultades para la contratación de personal suficiente para atender el volumen real de pacientes, particularmente cuando el personal dedicado a ello a tiempo completo es escaso.

Escaso plan de atención regional

Ontario, con una población de 12 millones de habitantes, cuenta con un centro nacional o regional y cuatro centros locales afiliados. Por el contrario, en España la organización regional de la asistencia todavía no es óptima. Algunos pacientes se ven obligados a viajar grandes distancias para ser evaluados y tratados en un centro especializado. Esto supone un gasto adicional de tiempo y dinero que apoya la necesidad de difundir la experiencia en este campo para permitir una mejor distribución geográfica de los programas.

Listas de espera

Las listas de espera siguen siendo un problema importante, sobre todo si se compara el tiempo de retraso en la asistencia con el de otros problemas de salud del adulto. A pesar de que no existen otros centros en Ontario con capacitación específica para realizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios en esta población (como RM cardíaca, TC cardíaca, cateterismo, cirugía), la asignación de tiempos para estas exploraciones en el centro no es suficiente para atender las necesidades de toda la región.

División de la asistencia

La atención se organiza de manera multidisciplinaria, y para ello existen programas de consulta con otros especialistas (insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, electrofisiología, etc.). Sin embargo, el grado requerido de especialización con frecuencia da lugar a la compartimentación excesiva de la atención médica, con la consiguiente pérdida de la responsabilidad primaria del cardiólogo especialista en CCA (que con frecuencia asume el papel del médico de familia) en el tratamiento de los pacientes.

Interfase cardiología pediátrica/cardiología de adultos

Coordinar las responsabilidades de la atención pediátrica con la atención de adultos en los centros regionales y nacionales requiere aún un mayor esfuerzo. Aunque Canadá también

está liderando la creación de programas de transición, integrar los sistemas pediátricos y adultos sigue siendo un reto, y en Toronto el pediatra aún no comparte su actividad en la clínica de transición con el cardiólogo de adultos. Probablemente, la actividad conjunta facilitaría la confianza del paciente en sus futuros cuidadores y supondría una experiencia tranquilizadora para el paciente y para las familias.

Conclusiones

Los pacientes adultos con cardiopatías congénitas son una nueva población en continuo crecimiento y con características especiales que difieren del resto de los pacientes. Actualmente no hay suficientes cardiólogos de adultos suficientemente formados en el manejo de enfermedades cardíacas congénitas, y los centros para adultos no disponen de los recursos humanos y del equipamiento necesario para atender la demanda. Hay que validar la inversión realizada en estos pacientes durante la infancia y que les permitió sobrevivir hasta la edad adulta. La mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita sólo han sido reparados y requieren de la atención permanente, integral y especializada de un equipo multidisciplinario con experiencia en CCA. Canadá, con un sistema de salud financiado con fondos principalmente públicos y accesibilidad universal a la salud para todos los canadienses, fue pionera en el desarrollo de una red de atención integral a las cardiopatías congénitas que agrupa el conocimiento y la experiencia de las instituciones en equipos multidisciplinarios de trabajo. Convendría valorar de qué manera este modelo de asistencia sanitaria podría aplicarse en Andalucía.

Financiación

Beca para estancia en el Extranjero de la Sociedad Andaluza de Cardiología, Beca de Formación Continuada de la Asociación Sanitaria Virgen Macarena, de Sevilla.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reid GJ, Webb GD, Barzel M, et al. Estimates of life expectancy by adolescents and young adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:349-55.
2. American College of Cardiology. 32nd Bethesda Conference: Care of the Adult with Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1161-98.
3. Vazquez R, Alvarez JM, Alvarez A, et al. *Plan integral de asistencia a las cardiopatías.* Junta de Andalucía: Consejería de Salud; 2005. p. 90.
4. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115:163-72.

5. Instituto Nacional de Estadística de Andalucía. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es:9002/censo2001>. (acceso, junio de 2010).
6. Registros de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular sobre cirugía cardiaca de cardiopatías congénitas: 2004-2008. Disponible en: <http://www.seccv.es>. (acceso, junio de 2010).
7. Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart*. 2002; 88 Suppl 1:i1-14.
8. Moons P, Engelfriet P, Kaemmerer H, Meijboom FJ, Oechslin E, Mulder BJ. Delivery of care for adult patients with congenital heart disease in Europe: results from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J*. 2006;27:1324-30.
9. Marelli AJ, Therrien J, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Pilote L. Planning the specialized care of adult congenital heart disease patients: from numbers to guidelines; an epidemiologic approach. *Am Heart J*. 2009;157:1-8.
10. Skorton DJ, Garson Jr A, Allen HD, et al. Task Force 5: Adults with congenital heart disease: Access to care. 32nd Bethesda Conference: Care of adults with Congenital heart disease. *JACC*. 2001;37:1161-98.
11. Kogon B, Plattner C, Leong T, et al. Adult congenital heart surgery: adult or pediatric facility? Adult or pediatric surgeon? *Ann Thorac Surg*. 2009;87:833-40.
12. Saidi A, Kovacs AH. Developing a transition program from pediatric to adult focused cardiology care. Practical considerations. *Congenit Heart Dis*. 2009;4:204-15.
13. Gurvitz MZ, Inkelas M, Lee M, Stout K, Escarce J, Chang RK. Changes in hospitalization patterns among patients with congenital heart disease during the transition from adolescence to adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49: 875-82.
14. Child JS, Collins-Nakai RL, Alpert JS, et al. Task force 3: workforce description and educational requirements for the care of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1183-7.
15. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1035-84.
16. Marelli AJ, Beauchesne L, Mital S, Therrien J, Silversides CK. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease. *Can J Cardiol*. 2010;26:e65-9.
17. Therrien J, Dore A, Gersony W, et al., Canadian Cardiovascular Society. CCS Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part I. *Can J Cardiol*. 2001;17:940-59.
18. Oechslin EN. Modelos de asistencia sanitaria en Europa y América del Norte. *Rev Esp Cardiol*. 2009;9:3E-12E.



Artículo especial

¿Está bien valorada la cardiología de los hospitales comarcales?

Is Cardiology reasonably appreciated in district hospitals?

Ángela María Montijano Cabrera

Servicio de Cardiología, Hospital de Montilla, Montilla, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de abril de 2010

Aceptado el 30 de abril de 2010

Introducción

Las ventajas de disponer de hospitales comarcales son indiscutibles, pues para los usuarios resultan cómodos, accesibles y suficientes para atender la mayoría de sus problemas de salud. Sin embargo, aún subyace cierta valoración negativa, no por parte de estos como, sobre todo, del propio personal sanitario que no pocas veces rechaza formar parte de ellos. ¿Por qué están desprestigiados los hospitales comarcales? ¿Existen razones que expliquen esta paradoja?

Este manuscrito trata de hacer prevalecer el papel de muchos cardiólogos que trabajamos en hospitales comarcales en colaboración con nuestros correspondientes hospitales de referencia, y al servicio de aquellos ciudadanos con dificultad para acceder a los grandes centros hospitalarios.

¿Inferioridad o falta de proyección?

No es una falacia que los hospitales comarcales son relegados con frecuencia desde los hospitales de mayor nivel y las sociedades científicas. Otra cosa es que esté o no justificado.

Llama la atención que las aportaciones científicas realizadas por los comarcales son casi anecdóticas, tanto en términos de publicaciones –que se reducen a experiencias

concretas o a comunicaciones aisladas de casos peculiares–, como de participaciones en reuniones científicas. Del mismo modo, escasean las referencias a aspectos menos clínicos como su organización, la estimación de recursos necesarios o la definición de la labor concreta desempeñada por sus especialistas.

¿Está justificada esta exclusión? ¿Acaso no hay nada que aportar desde este tipo de hospitales? ¿Nos falta motivación? ¿Es nuestro trabajo de calidad inferior? ¿Se nos conoce lo suficiente para poder opinar? La respuesta es compleja y seguramente la culpa es compartida. Quizá subyacen cierto complejo de inferioridad y la autopercepción de que nuestro trabajo importa menos, solo porque nuestra labor no es original ni requiere tecnología sofisticada. Puede que desde los hospitales de nivel I-II o desde las asociaciones científicas no interese nuestra participación (oral o escrita) porque no resulta novedosa. Quizá es que no nos conocen suficientemente porque no nos proyectamos. Pero todo es cardiología y todo se complementa. Saber cómo trabajamos, qué perfil tienen nuestros pacientes, cómo se manejan o cómo se arquitecta nuestra relación con los hospitales de referencia puede ser interesante, y conocerlo ayudaría a mejorar nuestro trabajo y quizá el de otros, porque al fin y al cabo es una estructura que se repite. Y porque todos integramos la misma cadena sanitaria y en ella todos los eslabones somos

igualmente importantes y debemos estar adecuadamente ensamblados.

Cierto es que el variopinto perfil de los hospitales comarcales impide definir sus características de forma individualizada, pero sí se pueden conocer aspectos generales como la situación en la que se encuentran, qué se hace en ellos, o qué lugar ocupan en la red sanitaria. Ello ayudará a desmitificar la milonga de que la cardiología de los comarcales es de segunda línea, e incrementará el interés y la participación de estos cardiólogos en diferentes actividades científicas.

Expansión de los hospitales comarcales

Las necesidades y exigencias sanitarias de los pacientes cardiológicos crecen continuamente. Lógicamente, esta demanda difiere en cantidad y calidad de unas áreas a otras. Por fortuna, no solo hay conciencia sino actuaciones para afrontar esta cambiante situación, como son la reciente apertura de nuevos hospitales y la optimización del trabajo a través de la mayor dotación tecnológica y de personal, la superespecialización o la mejor gestión del acceso al sistema sanitario y del proceso asistencial¹.

En Andalucía, la extensión territorial y las condiciones orográficas suponían un escollo importante que salvar en determinadas zonas. Por ello, se propuso el objetivo de romper las barreras físicas que a muchos ciudadanos restringían el acceso a la asistencia sanitaria. En los últimos años se pretende acercar la sanidad al ciudadano y se están creando nuevos hospitales. A día de hoy, nuestra comunidad autónoma cuenta con más de 40 centros hospitalarios públicos², registrándose una marcada preferencia por inaugurar hospitales comarcales y CHARE dispersos por todo el territorio, que dan cobertura a poblaciones reducidas en enclaves concretos y distantes de los ya existentes. Podemos decir, pues, que estos centros se encuentran en expansión. Su cartera de servicios suele ser limitada pero todos incluyen cardiología. Apenas existen estudios de satisfacción, aunque sin duda, esta iniciativa es valorada positivamente por la población, pues se facilita el acceso al sistema sanitario, además de que se ahorran los costes económicos y personales del potencial desplazamiento hasta los hospitales de referencia³. Del mismo modo, si la administración apuesta por centros de estas características, asumimos que su perspectiva de los mismos es también favorable.

Adecuación de recursos humanos

En Andalucía trabajamos unos 300 cardiólogos. Se estima que las medias provinciales de cardiólogos oscilan entre 3-4 por 100.000 habitantes, siendo mayor en hospitales nivel I-II donde se desempeñan tareas que exigen una especialización adicional (como hemodinámica o electrofisiología)². Aunque cuantitativamente somos menos los cardiólogos que trabajamos en hospitales pequeños, representamos a día de hoy al grupo más numeroso de centros.

Si es o no adecuada la cifra de cardiólogos en hospitales comarcales y CHARE es difícil de determinar, pues son muy heterogéneos entre sí y además tal estimación depende de numerosas variables⁴. Las necesidades están condicionadas

por factores como la población atendida, la complejidad de las patologías asistidas, la tarea concreta de los cardiólogos o la colaboración con otros servicios.

Por otro lado, aún existiendo déficit de cardiólogos, podría ser una cuestión de compleja solución, ya que puede ser costoso encontrar candidatos dispuestos a trabajar con poca tecnología, a veces con la ingratitud de los servicios unipersonales y siempre sin practicar esa cardiología «galáctica» de los centros de nivel superior que a tantos seduce. Quizá es inmovilismo después de años asentados otro centro. Puede que incomodidad ante la necesidad de mantener y demostrar siempre un firme criterio, sin vacilaciones y con pocas opciones a tomar decisiones consensuadas. Existen, seguramente, tantas razones como cardiólogos rechacen la oferta, pero ninguna de ellas puede ni debe justificar el desprestigio de esta labor clínica extraordinaria y esencial, que no es una cardiología incompleta o «por defecto» y mutilada de las tecnologías más sofisticadas, sino capaz del llevar a cabo el manejo global de los pacientes cardiovasculares¹.

Pero además, puede existir una falsa percepción de infradotación de personal que no sea tal sino una cuestión organizativa, bien por una inadecuada definición del papel del cardiólogo y/o de un subóptimo esquema funcional. La solución viene aquí de la mano de nuevas fórmulas que mejoran el rendimiento y rentabilizan el trabajo³.

Funciones del cardiólogo en un hospital comarcal

Dentro de los hospitales comarcales y CHARE se incluyen unos con capacidad de hospitalización de algunos cientos de pacientes, y otros con camas casi virtuales. Y entre ambos extremos, todo un abanico de posibilidades, tamaños y estructuras, siempre con el cardiólogo inmerso en ellas. Por ello, quizá lo más sensato es definir las funciones primordiales y esenciales que debe ejercer un cardiólogo en estos centros y no deben ni pueden ser realizadas por otros facultativos¹. A partir de aquí, se abriría el espectro de actividades de acuerdo con la idiosincrasia de cada hospital.

En los comarcales, básicamente trabajamos como cardiólogos clínicos, pero progresivamente aumenta la complejidad de nuestras tareas¹. Hoy día es inconcebible prescindir de un ecocardiógrafo, un ergómetro o la posibilidad de realizar registros Holter-ECG en algún hospital, exploraciones que son llevadas a cabo por cardiólogos. En cuando a otras hay más variabilidad² no siempre explicada por el tamaño del centro sino, quizá a veces, por las inquietudes de sus profesionales.

Las mayores diferencias entre hospitales suelen referirse más bien a aspectos organizativos. El cardiólogo del comarcal resulta muchas veces polivalente. Tiene su actividad repartida entre hospitalización, consulta externa y exploraciones complementarias, en proporción y con fórmulas diferentes según las características de cada servicio. En la asistencia ambulatoria es donde más cambios evolutivos se observan. En ella, la adaptación de nuevos modelos gestión, más fácil aquí que en hospitales mayores, permite innovadoras mejoras. Se han propuesto diferentes fórmulas alternativas o complementarias a la consulta tradicional aún vigente, aunque la que ha demostrado eficacia y eficiencia y, de hecho tiende a

implementarse en mayor número de centros es la asistencia de alta resolución, que además es valorada muy positivamente por todos los estamentos³.

Pero mientras que la asistencia ambulatoria siempre corre a cargo del cardiólogo, no parece existir un criterio unánime para la asistencia a enfermos ingresados. La escasa literatura disponible en este sentido se centra en dilucidar quién debe atender a los pacientes cardiológicos, y la conclusión extraída es que lo debe hacer quien esté capacitado para ello y tenga los recursos para hacerlo⁵. Lógicamente un cardiólogo dispone de conocimientos y exploraciones específicos, pero en los hospitales más pequeños es imprescindible recurrir a la colaboración con otras especialidades y servicios¹ (en especial medicina interna o medicina intensiva), relegando al cardiólogo a funciones que ningún otro especialista puede realizar. Solo en los comarcales mayores, los cardiólogos pueden gestionarse de forma más o menos independiente y atienden sus propias camas.

En los comarcales se exige una tarea adicional. Al cardiólogo le corresponde decidir qué pacientes precisan otras pruebas diagnósticas o intervenciones y, consecuentemente, quiénes deben ser derivados a centros de referencia desde donde posteriormente regresarán para continuar seguimiento clínico. Así se puede decir, que se actúa de cara al paciente resolviendo su problema de salud y al mismo tiempo como ayuda al hospital de nivel superior.

Conclusiones

Los hospitales comarcales están en expansión para mejorar cuantitativa y cualitativamente la asistencia sanitaria,

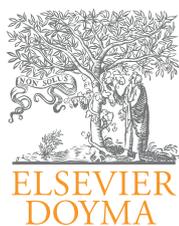
facilitando el acceso de un amplio número de usuarios. En ellos, los cardiólogos realizamos una labor clínica soportada por exploraciones básicas, lo que nos permite tanto resolver un alto porcentaje de los problemas de consulta, como determinar qué pacientes necesitan ser derivados a centros de referencia. Esta labor es importante, debe ser reconocida, proyectada, y nunca minusvalorada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escaned J, Rydén L, Zamorano JL, Poole-Wilson P, Fuster V, Gitt A, et al. Tendencias y contextos en la práctica de la cardiología de los próximos 15 años. La Declaración de Madrid: un documento de la Conferencia Europea sobre el Futuro de la cardiología, Madrid, 2-3 de junio de 2006. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:294-8.
2. *Plan Integral de Atención a las Cardiopatías en Andalucía (2005-2009)*. Sevilla: Conserjería de Salud; 2007.
3. Montijano A, Caballero J. La consulta de acto único en cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2007;7(Supl C): 30C-6C.
4. De Teresa E, Alonso-Pulpón LA, Barber A, Bover R, Castro A, Cruz JM, et al. Desequilibrio entre la oferta y las necesidades de cardiólogos en España. Análisis de la situación actual, previsiones futuras y propuestas de solución. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:703-17.
5. Anguita M, Vallés F. ¿Quién debe tratar la insuficiencia cardiaca? *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:815-8.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Artículo especial

Homocisteína y cardiopatía isquémica: ¿marcador pronóstico o diana terapéutica?

Homocysteine and ischaemic heart disease: prognostic marker or therapeutic target

José Manuel García-Pinilla* y Eduardo de Teresa Galván

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2010

Aceptado el 30 de abril de 2010

Antecedentes

La descripción de las homocistinurias, una serie de enfermedades originadas por mutaciones genéticas en los enzimas implicados en la degradación de los aminoácidos azufrados, y caracterizadas por una arteriosclerosis severa y precoz junto a fenómenos tromboembólicos sistémicos, motivó un interés creciente por la posible relación entre la elevación de la homocisteína plasmática y el desarrollo y evolución de las enfermedades cardiovasculares. Fruto de ello, varios estudios epidemiológicos pusieron de manifiesto que la elevación moderada de las concentraciones de homocisteína en plasma parecía relacionarse con la aterogénesis de manera independiente de los factores de riesgo clásicos.

Discusión

¿Marcador pronóstico?

El papel de la hiperhomocisteinemia en el desarrollo de la arteriosclerosis está bien establecido. Si bien la hiperhomocisteinemia moderada se relacionó con un aumento

del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular, esta asociación ha sido sistemáticamente mayor en los estudios retrospectivos que en los prospectivos. Así, en el primero de los estudios epidemiológicos se objetivó una fuerte asociación, mientras que modelos prospectivos más recientes encontraron una asociación más débil, estimándose que una reducción de 3 $\mu\text{mol/l}$ se asociaba a una reducción del riesgo relativo de enfermedad coronaria del 11% y de ictus del 19%. Todos los grandes metaanálisis realizados en la última década han mostrado resultados consistentes, de manera que hoy en día se puede considerar a la hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, de manera que por cada elevación de 5 $\mu\text{mol/l}$ el riesgo de eventos cardiovasculares se incrementa un 9%, de manera independiente de los factores de riesgo clásicos¹.

Otro aspecto más polémico es su posible relación con el pronóstico de los pacientes que han presentado un evento cardiovascular. Sin embargo, a pesar de que algunos estudios prospectivos hayan encontrado una asociación entre la concentración plasmática de homocisteína y la recurrencia de eventos en pacientes tras un síndrome coronario agudo^{2,3}, que los niveles de homocisteína parecieran relacionarse con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pinilla@secardiologia.es (J.M. García-Pinilla).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.04.005

la mortalidad cardiaca en pacientes con enfermedad coronaria, y que en estudios experimentales y pequeños ensayos de intervención hayan objetivado un beneficio clínico tras la reducción de la homocisteína plasmática, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han evidenciado un efecto beneficioso del tratamiento reductor de la homocisteína plasmática sobre el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica manifiesta.

Por tanto, sigue sin estar claro que la hiperhomocisteinemia leve-moderada sea un factor de riesgo modificable de la arteriosclerosis y su papel causal con esta solo podría demostrarse en caso de que su reducción se asocie a una disminución del riesgo cardiovascular en estudios prospectivos.

Además, varios estudios han confirmado que algunos polimorfismos de enzimas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína se relacionan con un aumento de la homocisteína plasmática pero no con el pronóstico de la enfermedad coronaria, probablemente por la necesidad de que otros factores, probablemente el déficit de folatos, se produzca de manera concomitante, hecho que no ha sido objeto de análisis hasta el momento⁴.

¿Diana terapéutica?

El ácido fólico y las vitaminas B6 y B12 son cofactores esenciales en el metabolismo de la homocisteína. Por tanto, los procesos que se relacionan con un déficit de folatos, B6 y/o B12 se asocian a un incremento en los niveles circulantes de homocisteína y, de igual manera, el suplemento de estos cofactores se asocia a una disminución de homocisteína incluso en individuos sanos. Numerosos estudios experimentales han objetivado que la disminución de la homocisteína basada en la administración de estos cofactores, provocaría un incremento en la biodisponibilidad vascular del óxido nítrico de manera indirecta (al disminuir prooxidantes) y de manera directa (mejoría de la función endotelial).

El conocimiento de la relación de la hiperhomocisteinemia con las enfermedades cardiovasculares fue la base para el desarrollo de la hipótesis de que su reducción mediante suplementos de fólico y vitaminas, podría reducir el riesgo cardiovascular en estrategias de prevención primaria y secundaria.

Así, tras una estrategia poblacional realizada en Estados Unidos y Canadá, consistente en fortificar la harina utilizada en alimentación con ácido fólico, se objetivó una reducción de la concentración plasmática de homocisteína en la población general. De manera concomitante se objetivó una reducción de la mortalidad por ictus en el mismo periodo de tiempo. Y, además, esta tendencia no se observó en otros países donde no se iniciaron los programas de fortificación. Por ello, la hipótesis sobre una posible influencia del suplemento de folatos sobre la mortalidad cardiovascular cobró fuerza.

Los resultados negativos en términos de pronóstico de varios estudios de intervención, consistentes en la administración de suplementos de folatos y complejos vitamínicos del grupo B de manera indiscriminada a individuos de alto riesgo cardiovascular y/o a pacientes que han sufrido un episodio isquémico cardiovascular previo, han echado por tierra el entusiasmo inicial de los estudios epidemiológicos.

Así, en el estudio VISP se comparó la influencia de la disminución de la homocisteína plasmática mediante el tratamiento con dosis altas o bajas de estos suplementos en la reducción de ictus recurrente, eventos coronarios y muerte total en pacientes con accidente cerebrovascular leve previo, sin encontrar beneficio en un seguimiento a 36 meses; si bien no se trató de un estudio controlado con placebo⁵.

En el estudio NORVIT⁶ se incluyeron más de 3.500 pacientes con infarto agudo de miocardio que se siguieron durante algo más de 3 años, sin encontrar mejoría en la supervivencia; aunque se debe tener en cuenta la posible existencia de confusores: la mayor parte de los eventos se produjeron en el primer año (un periodo en el cual incluso las estatinas confieren una menor protección) y se inició el tratamiento con otros fármacos con efectos pleiotrópicos directos como las propias estatinas y los IECA, que podrían haber enmascarado un hipotético efecto de la terapia reductora de homocisteína.

Finalmente, en el estudio HOPE-2⁷ se estudió la aparición de eventos cardiovasculares en una población de más de 5.000 individuos con enfermedad cardiovascular clínica o diabetes, en un seguimiento de 5 años. En él se evidenció una reducción del riesgo de ictus pero no se asoció a reducción de la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, no se determinó el nivel de folatos basal a la hora de la inclusión. Además, una posible explicación a los resultados negativos de este estudio podría residir en que en áreas donde se ha realizado fortificación con folatos en la dieta, el efecto de éste ya se encuentra presente (de hecho existe evidencia experimental de que el efecto del folato en la pared vascular tiene un máximo que se alcanza con dosis muy bajas de suplemento, por lo que el empleo de dosis elevadas no tendría interés ni beneficio adicional).

Los estudios de intervención con suplementos de ácido fólico y complejos vitamínicos realizados hasta la fecha, que no han demostrado eficacia de estas medidas, se han basado en estrategias poblacionales amplias e indiscriminadas, dirigidas a pacientes con cardiopatía isquémica pero sin analizar el estado de la concentración de folatos previa a su inclusión. Es posible que estrategias de intervención basadas en el suplemento vitamínico de pacientes con cardiopatía isquémica y déficit basal de folatos arrojasen otro tipo de resultados. Sin embargo, la prevalencia del déficit de folatos en países de nuestro entorno es rara, por lo que un hipotético estudio en este sentido sería complicado ya que implicaría la necesidad de un cribado poblacional grande en busca de pacientes que reunieran ambos requisitos.

Posteriormente, un metaanálisis que incluye los 9 grandes estudios de intervención realizados en este campo⁸ demuestra que el tratamiento con folatos permite reducir la concentración plasmática de homocisteína pero no tiene efecto alguno en la prevención secundaria de eventos, desconociéndose su efecto en prevención primaria. De hecho, concluye que la evidencia actual no sostiene su determinación rutinaria en la estratificación de riesgo de individuos con riesgo cardiovascular moderado. El último de los metaanálisis realizados tampoco objetiva influencia pronóstica de los suplementos de B12-B6-folatos en individuos con/sin enfermedad cardiovascular⁹.

¿Cuándo se debe pensar en la intervención farmacológica para reducir la homocisteína plasmática? En primer lugar,

hemos de tener en cuenta que la dieta mediterránea es de por sí rica en vitaminas del grupo B; por lo que en países de nuestro entorno, los niveles poblacionales medios de homocisteína son sistemáticamente bajos. En primer lugar se debe identificar y revertir una hipotética causa de la hiperhomocisteinemia. Los cuadros leves (homocisteína plasmática 15–30 $\mu\text{mol/l}$) se suelen asociar a carencias nutricionales (típicamente asociados a regímenes vegetarianos), hipotiroidismo, fármacos... Los casos de hiperhomocisteinemia moderada (30–100 $\mu\text{mol/l}$) generalmente se relacionan con carencias moderadas-severas de B12 y/o fólico y/o insuficiencia renal. La presencia de una concentración plasmática de homocisteína superior a 100 $\mu\text{mol/l}$ se suele asociar a un déficit severo de B12 o trastornos genéticos enzimáticos del tipo de las homocistinurias. En estos casos se deben utilizar suplementos aunque existen no respondedores¹⁰.

Conclusión

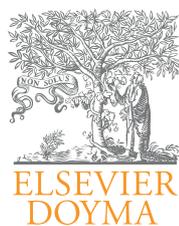
La hiperhomocisteinemia moderada y severa es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterioclerótica vascular general y coronaria particular. Su papel como marcador pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria no está claro, y su determinación sistemática con este fin no se recomienda.

En casos seleccionados, particularmente jóvenes y mujeres con enfermedad cardiovascular, sin otros factores de riesgo cardiovasculares concomitantes, o en presencia de eventos aterotrombóticos de repetición y ausencia de factores de riesgo, su determinación podría tener interés diagnóstico, con el fin de identificar pacientes con alto riesgo de recurrencias clínicas que puedan beneficiarse de un tratamiento específico asociado al convencional.

Del mismo modo, las estrategias terapéuticas basadas en los suplementos de ácido fólico y vitaminas B12 y B6, tampoco se aceptan de manera generalizada a todos los pacientes con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo de eventos cardiovasculares. En casos de hiperhomocisteinemia moderada o severa, es prioritario la identificación de una causa modificable de esta, y de manera coadyuvante iniciar el tratamiento con dichos suplementos.

BIBLIOGRAFÍA

- Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1203–12.
- García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro M, Gaitán MJ, Muñoz-Morán E, et al. Influence of high homocysteine and low folate plasmatic levels in médium-term prognosis after acute coronary síndromes. *Int J Cardiol.* 2007;118:220–6.
- García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro MF, Cabrera-Bueno F, Muñoz Morán E, et al. Hiperhomocisteinemia moderada, déficit basal de folatos y pronóstico del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Med Clin (Barc).* 2007;129:281–6.
- García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, Reyes-Engel A, et al. Influence of 677 C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase on medium-term prognosis after acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:142–7.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomised controlled trial. *JAMA.* 2004;291:565–75.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1578–88.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1567–77.
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:496–507.
- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD006612.
- Antoniades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J.* 2009;30:6–15.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Carta al Editor

Eventos cardiovasculares asociados a consumo de cocaína. Un estudio retrospectivo

Cocaine-related cardiovascular events. A retrospective study

Sr. Director:

Según los datos del EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction), alrededor del 3,7% de la población adulta europea consume cocaína, cifra que alcanza el 7% en España¹.

El consumo de cocaína, esporádico o habitual, se asocia a toxicidad cardiovascular tanto crónica como aguda y constituye un factor de riesgo a considerar en la valoración de los pacientes cardiológicos.

Con el objetivo de valorar el impacto de este tóxico en nuestro centro, analizamos retrospectivamente los pacientes ingresados por eventos cardiovasculares agudos con consumo reconocido de cocaína en las 24 horas previas a su ingreso. Desde enero del 2003 hasta diciembre del 2008 fueron incluidos un total de 41 casos en 36 pacientes diferentes. El 89% de los eventos ocurrió en varones, con edad media global de $41 \pm 11,4$ años. Los factores de riesgo cardiovascular más frecuentemente asociados fueron el tabaquismo (86%), la hipertensión arterial y la dislipemia (ambas presentes en el 47%). El tiempo medio transcurrido desde el inicio del hábito fue de 13,3 años y el síntoma que más frecuentemente provocó la consulta fue el dolor torácico (35 casos).

En cuanto a los diagnósticos finales asociados, un total de 24 casos (55%) presentaron síndrome coronario agudo (SCA) con ascenso del ST; de ellos 4 fueron sometidos a fibrinólisis y 16 a angioplastia primaria, diagnosticándose finalmente en todos ellos enfermedad aterosclerótica asociada a trombosis y en uno de ellos trombosis aguda de stent previamente implantado. En 16 casos fue preciso el implante de al menos un stent. La fracción de eyección media al alta en estos 24 casos fue del 52,3%, y un total de 22 presentaron trastornos de contractilidad segmentaria.

El resto de ingresos se produjeron por SCA sin elevación de ST (8 casos, 4 de ellos con diagnóstico de enfermedad multivaso), fibrilación auricular con respuesta ventricular rápida (2 casos), dolor torácico no isquémico (2

casos), arritmias ventriculares malignas (1 caso) e insuficiencia cardiaca descompensada con disfunción sistólica severa (2 casos).

En el seguimiento medio de la cohorte completa de 2,2 años no detectamos fallecimientos, y el 11% de los pacientes reconocían haber seguido consumiendo cocaína.

Las repercusiones cardiovasculares del consumo de cocaína están mediadas en parte por la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Pero además, la cocaína tiene efecto protrombótico (mediante activación plaquetaria, estimulación de la agregabilidad y de la producción de tromboxano) y efecto proarritmogénico. Estos mecanismos explican su asociación a eventos cardiovasculares, entre los que destaca la isquemia miocárdica aguda. En el caso concreto del SCA se han propuesto 3 mecanismos de isquemia inducidos por cocaína: aumento de la demanda de oxígeno, vasoespasmo y trombosis en el interior de las arterias coronarias. No existe evidencia de que la enfermedad arterial coronaria sea un prerrequisito para el desarrollo de isquemia tras el consumo de la droga². Aunque no está descrita la relación entre la dosis o la frecuencia de consumo de cocaína y la aparición del SCA, sí se ha observado que en la mayoría de los casos éste ocurre en los primeros 60 minutos tras el consumo³.

Independientemente de sus efectos coronarios, la cocaína puede deprimir la función sistólica a través de una acción tóxica directa provocando la destrucción de miofibrillas y la aparición de fibrosis intersticial. Igualmente, el estado hiperadrenérgico provocado por la cocaína puede conducir a necrosis y otros cambios estructurales en el miocardio².

Al igual que los antiarrítmicos de clase I, la cocaína bloquea los canales de sodio, lo que justifica en parte su efecto proarritmogénico, que se potencia mediante la alteración del automatismo, el aumento de catecolaminas en plasma, la isquemia y la aparición de mecanismos de reentrada asociados a fibrosis. Entre los trastornos del ritmo asociados a cocaína destaca la taquicardia sinusal, aunque también puede provocar distintos trastornos de la conducción auriculovent-

tricular e interventricular, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular⁴.

A pesar del sesgo de nuestra cohorte, ésta confirma que el consumo de cocaína está detrás de un importante y variado número de eventos cardiovasculares, generalmente coronarios, en población joven y con tabaquismo asociado. Su consumo debería ser sospechado en este contexto y el uso del test de identificación del tóxico en orina debería aumentar en los servicios de urgencias hospitalarios, puesto que su consumo casi nunca es reconocido.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Cocaine and crack cocaine: a growing public health issue. Issue 2007 No 3. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/selected-issues/cocaine>.
2. Maraj S, Figueredo VM, Morris L. Cocaine and the heart. *Clin Cardiol.* 2010;33:264-9.
3. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation.* 1999;99:2737-41.
4. Afonso L, Mohammad T, Thatai D. Crack whips the heart: a review of the cardiovascular toxicity of cocaine. *Am J Cardiol.* 2007;100:1040-3.

Juan Acosta Martínez*, Nieves Romero Rodríguez y Ángel Martínez Martínez

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

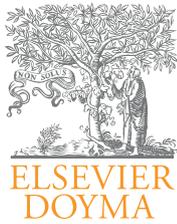
* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juan.acostamartinez@yahoo.es (J. Acosta Martínez).

doi:10.1016/j.carcor.2010.09.003

1889-898X/\$ – see front matter

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Carta científica

¿Qué es una célula madre? Aplicaciones de la terapia reparativa en las enfermedades cardiovasculares

What is a stem cell? Stem cell therapy applications in cardiovascular diseases

Sr. Editor,

La regeneración de los tejidos animales es un fenómeno muy corriente en la naturaleza, que ocurre en numerosos organismos inferiores. No es de extrañar que cuando cortamos un miembro a una estrella de mar o a ciertos anfibios, éstos son capaces de regenerar el miembro amputado. En nuestra especie se suceden procesos regenerativos a una menor escala, como es el caso de la regeneración del tejido endometrial tras cada ciclo menstrual, la regeneración de las células sanguíneas de la línea roja (las cuales tienen una vida media de ciento veinte días) y la regeneración cotidiana de la piel (cuya duración es de siete días) o la regeneración de ésta tras una herida. Estos fenómenos naturales invitan a pensar que debe existir un tipo de célula especial que tenga la capacidad de convertirse en «aquello que se necesite en cada momento» o, en otras palabras, *de diferenciarse en respuesta a un estímulo*. En esta idea se enmarca el concepto de célula madre, como aquella célula que no se encuentra «diferenciada ni especializada», pero que puede llegar a diferenciarse o especializarse en un tejido u otro, a través de su potencialidad, dependiendo de las señales que la estimulen.

Las células madre y la cardiología: «la terapia reparativa cardiovascular»

Hasta ahora, la mayoría de los tratamientos utilizados en cardiología se han basado en terapias farmacológicas y quirúrgicas, que han contribuido a una mejoría de los síntomas y de la supervivencia de los pacientes. Estas terapias han sido dirigidas a prevenir la progresión y revertir las consecuencias de la enfermedad cardiovascular. El único tratamiento que reemplazaría completamente el tejido dañado, recobrando así la función del miocardio, sería un trasplante de corazón, pero debido entre otras causas a la baja disposición de donantes e inmunorrechazos, se considera un tratamiento

limitado¹. La búsqueda de nuevas alternativas para la regeneración del miocardio ha llevado a la necesidad de impulsar la investigación básica, basándose en las múltiples evidencias de que células madres procedentes de orígenes dispares podrían diferenciarse hacia cardiomiocitos, vasos sanguíneos o tejido conectivo, potenciando la capacidad regenerativa del tejido cardíaco, con el fin de algún día solventar dicho problema. Para ello es necesario conocer algunas nociones básicas sobre las propiedades y características que les confiere el significado de célula madre o *stem cell*.

Las características propias que definen a una célula madre son:

- I. *Capacidad de autorrenovación*, definida como la capacidad que tiene la célula de dividirse, dando lugar a dos células completamente iguales, sin modificarse durante largos períodos de tiempo, es decir, divisiones celulares sucesivas manteniéndose de manera indiferenciada.
- II. *Capacidad de diferenciación* hacia células especializadas en respuesta a un estímulo.

Las células madre se clasifican atendiendo a su potencial de transformación. Esto se refiere a su capacidad de originar pocos o muchos tipos celulares funcionales, clasificándolas en células totipotentes, pluripotentes y multipotentes² (fig. 1).

1. Las *células madre totipotentes* son las células que participan inicialmente en el desarrollo embrionario, incluyendo el cigoto y las células resultantes de las sucesivas divisiones celulares (fase de mórula); son células madre con capacidad de generar un organismo entero originando tanto las células somáticas (células que no transmiten la herencia génica) como las células germinales (células que transmiten la herencia génica), así como todas las membranas necesarias para el desarrollo (placenta, saco vitelino). La totipotencialidad es una característica que se pierde gradualmente mediante las sucesivas divisiones mitóticas³.
2. Las *células madre pluripotentes* son células con capacidad de diferenciarse en cualquier tipo de célula, de cualquier línea germinal. En la fase de blastocisto se desarrolla la masa

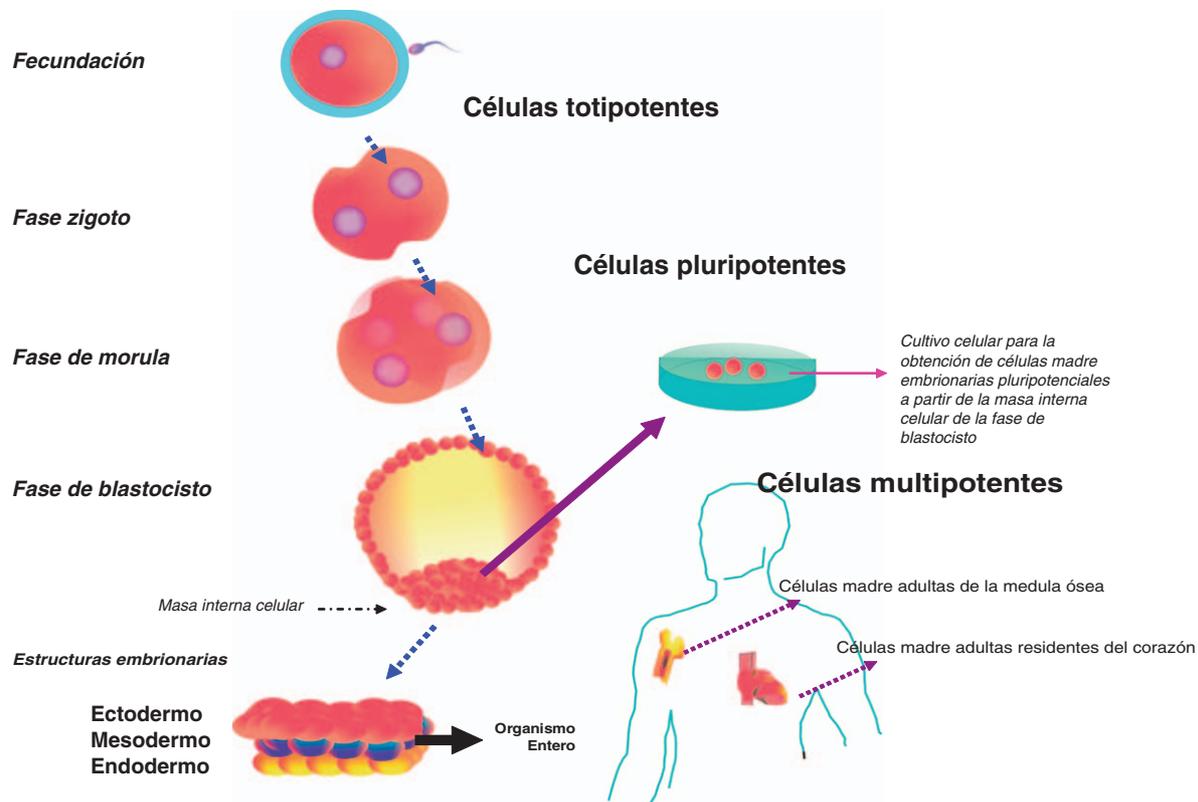


Figura 1 – Tipos de células madre acorde con las diferentes etapas del desarrollo.

interna celular, formada por unas doscientas células. De estas doscientas células derivan las tres capas germinales, denominadas endodermo (p. ej., células del páncreas, tiroides y células alveolares del pulmón), mesodermo (p. ej., células del músculo cardíaco, esquelético y sanguíneas) y ectodermo (p. ej., células neuronales y epidermis). A partir de estas tres capas germinales se originarán todas las demás células, órganos y tejidos del cuerpo, creando un organismo completo³.

- Las células madre multipotentes son las que sólo pueden diferenciarse en células especializadas de la misma línea germinal; por ejemplo, las células madre mesenquimales sólo se pueden especializar en células propias del mesénquima: células del hueso, corazón o grasa. A este grupo pertenecen la gran mayoría de tipos de células madre posnatales².

Otra clasificación utilizada se basa en el origen o procedencia de las células madre, refiriéndose al estadio embrionario o post-natal:

- Las células madre embrionarias son las que derivan de la masa interna del blastocisto (etapa del desarrollo del embrión), y de ellas se obtienen todos los tipos celulares del cuerpo.
- Las células madre no embrionarias o adultas (posnatales) se han identificado en ciertos órganos y tejidos como en el cerebro, la médula ósea, la sangre periférica, los vasos sanguíneos, la piel, los dientes, el músculo esquelético y el corazón. Se piensa que residen en áreas específicas de cada tejido conocidas como «nichos» y que se mantienen de forma quiescente (sin división celular) durante largos

periodos de tiempo, hasta que son activadas para participar en la renovación y regeneración de tejidos tanto para su mantenimiento como para la reparación de los tejidos lesionados. Dentro de los diferentes tipos de células madre adultas se engloban las células madre hematopoyéticas, que darán lugar a todas las células sanguíneas; las células madre mesenquimales, que se pueden diferenciar hacia células de hueso, cartilago, adipocitos o corazón; las células madre neurales y las células madre de la piel. Éstas podrían ser consideradas como unidades de generación de tejidos⁴.

¿Es posible una terapia reparativa con células madre?

La característica fisiopatológica de la isquemia cardíaca es la pérdida de cardiomiocitos debida a la necrosis celular, que da lugar a un deterioro de la capacidad de la función del miocardio y que afecta a la función del ventrículo izquierdo. Hasta ahora se pensaba que el corazón era un órgano con una naturaleza terminalmente diferenciada (posmitótico), es decir, una vez que los cardiomiocitos mueren el corazón es incapaz de reemplazarlos. Sin embargo, actualmente se ha observado que en el corazón pueden existir células cardíacas formadas de novo, como se muestra en el estudio realizado por el grupo de Hocht-Zeisberg⁵. Estos investigadores observaron, que cuando se trasplantaban corazones procedentes de donantes femeninos a receptores masculinos, existían células en el corazón cuya procedencia no era del donante sino del huésped, hallándose células miocárdicas generadas de novo. Estos hallazgos

Tabla 1 – Tipos de células madre no residentes y residentes de tejido cardíaco, con potencial regenerativo.

Células no residentes de tejido cardíaco	Procedencia	Aplicaciones
Células madre hematopoyéticas	Medula ósea	Diferenciación a cardiomiocitos
Células madre endoteliales	Medula ósea	Contribuye a la revascularización
Células madre mesenquimales	Medula ósea Tejido adiposo	Diferenciación a cardiomiocitos
Células pluripotentes inducidas	Células somáticas de fibroblastos embriogénicos	Transformación hacia células madre pluripotentes
Células de mioblastos esqueléticos	Medula ósea	Similitud estructural con cardiomiocitos
Células residentes de tejido cardíaco	Procedencia	Aplicaciones
Células progenitoras vasculares	Corazón	Formadoras de vasos coronarios Diferenciación a células endoteliales
Células progenitoras de miocitos	Corazón	Diferenciación a músculo liso
Células progenitoras cardíacas o cardioesferas	Corazón	Diferenciación a cardiomiocitos

abrieron una brecha en la investigación de las células madre y en la búsqueda del tipo de célula «ideal», que potencialmente pudiese reparar el tejido cardíaco.

Para el uso de una terapia con células madre, la pregunta más trascendente sería: ¿cuál es el tipo de célula madre capaz de dar a lugar una mayor variedad de tejidos; dónde se podrían aplicar y de qué forma? La utilización de las *células madres embrionarias humanas* tiene como ventaja principal su capacidad de diferenciación en cualquier tipo de tejido, aunque poseen la capacidad de formación de teratomas. Los teratomas son tumores sólidos que contienen una mezcla de tejidos diferenciados como neuronas, músculo cardíaco y epitelio secretor. Un problema añadido de la utilización de las células madre embrionarias en la terapia reparativa son los inmunorrechazos, debido a que las células que se trasplantan proceden de un donante diferente al receptor. Otro inconveniente que limita su utilización es el debido a cuestiones ético-morales y legales. Las *células madre adultas humanas* no presentan problemas ético-morales ni legales, ya que se obtienen de tejido adulto. Este tipo de células tienen una baja producción de teratomas debido a su baja capacidad de proliferación. Sin embargo, poseen limitaciones tanto en la multiplicación celular como en su capacidad de diferenciación hacia una amplia variedad de tejidos. Se sabe que las células de médula ósea adulta tienen una remarcada plasticidad y pluripotencialidad, señalándolas como células madre adultas universales. Se conoce también la existencia de células madre residentes en tejidos adultos similares a las células madre de médula ósea, que pueden proporcionar una fuente de células autólogas sanas evitando los procesos de inmunorrechazo⁴.

Se han citado al menos 2 posibles fuentes de células madre o progenitoras que podrían dar a lugar nuevos cardiomiocitos en la vida posnatal. Se clasifican como *fuentes endógenas*, que incluirían a los *cardiomiocitos con capacidad replicativa limitada*, las *células progenitoras cardíacas* y las *células derivadas del epicardio* que dan a lugar a cardiomiocitos en roedores, y las *fuentes exógenas*, que incluirían las *células madre embrionarias*, las *células pluripotentes inducidas (iPS)* y las *células madre mesenquimales*⁶.

El proceso biológico por el cual las células madre adultas acuden al tejido infartado tras una isquemia se denomina *homing*. Lo realizan las células procedentes de médula ósea

desde sus nichos biológicos hacia los tejidos dianas lesionados. Este proceso se encuentra dirigido por una serie de moléculas implicadas en la atracción y en la migración de ciertos tipos de células hacia tejidos isquémicos. Algunas de las moléculas implicadas en este proceso son el factor derivado del estroma 1 (SDF-1), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Sin embargo, a pesar de conocer algunas de las moléculas implicadas en estos procesos, se piensa que este mecanismo es aún más complejo de lo hasta ahora descrito y que en este proceso probablemente participan un gran abanico de moléculas implicadas en la quimioatracción y en los mecanismos de interacción entre las células, todavía sin esclarecer.

Aplicaciones de la terapia reparativa en enfermedades cardiovasculares

Ciertos autores clasifican las diferentes células con potencial regenerativo para el corazón en dos grupos: las *células residentes en el tejido cardíaco* y las *no residentes*⁷.

1. Las *células no residentes del tejido cardíaco* incluyen las células madre derivadas de médula ósea, siendo las células madre hematopoyéticas una de las poblaciones mejor definidas, ya que partir de ellas se origina el linaje sanguíneo. Éstas fueron las primeras donde quedó demostrado in vitro la capacidad de diferenciación hacia cardiomiocitos. Otro tipo son las células progenitoras endoteliales, caracterizadas por un aumento de su número en sangre periférica tras un infarto de miocardio, pudiendo contribuir a la revascularización⁸. Las células madre mesenquimales, procedentes tanto de médula ósea como de tejido adiposo, pueden diferenciarse a cardiomiocitos y son uno de los mejores candidatos para terapias celulares, ya que no producen inmunorrechazos. Las células pluripotentes inducidas (iPS) son células procedentes de células somáticas de fibroblastos embriogénicos de ratón, que se transforman en células madre pluripotenciales mediante técnicas de ingeniería genética. Estas células poseen la capacidad de diferenciarse hacia cardiomiocitos y desarrollar autolocalización. Los mioblastos esqueléticos fueron elegidos como candidatos para la regeneración de tejido cardíaco por su

similitud estructural con los cardiomiocitos. Sin embargo, se observó que tras el implante de los mioblastos se producían arritmias cardíacas malignas^{2,3} (tabla 1).

2. En cuanto a las células madre residentes en el tejido cardíaco, se ha sugerido que hay dos tipos de células progenitoras en el corazón⁹: las células progenitoras vasculares, que formarán los vasos coronarios, y las células progenitoras de miocitos, que se diferenciarán hacia cardiomiocitos. Se ha comprobado que las células progenitoras vasculares son capaces de migrar dentro del miocardio y diferenciarse a células endoteliales y músculo liso y de organizarse en vasos coronarios. Las células progenitoras cardíacas, también denominadas cardioesferas, se aíslan directamente de tejido cardíaco adulto y se caracterizan porque al co-cultivarlas con cardiomiocitos pueden desarrollar un potencial de acción y contraerse¹⁰ (tabla 1).

Fuentes de financiación

Este manuscrito se ha realizado con la ayuda de una Beca de Investigación de la Sociedad Andaluza de Cardiología, Beca 2009, y de la Red Cardiovascular RECAVA-ISCIII.

Agradecimientos

Al Dr. Eduardo de Teresa Galván, Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Virgen de la Victoria, y al Dr. Borja Fernández Corujo, Profesor del Departamento de Biología Animal de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga, por la discusión y revisión científica del manuscrito, y a Beatriz Segura, Técnico de Laboratorio, por su esfuerzo constante y ayuda a este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perino MG, Yamanaka S, Li J, Wobus AM, Boheler KR. Cardiomyogenic stem and progenitor cell plasticity and the dissection of cardiopoiesis. *J Mol Cell Cardiol.* 2008;45:475-94.

2. Zimmet H, Krum H. Using adult stem cells to treat heart failure—fact or fiction? *Heart Lung Circ.* 2008;17 Suppl. 14:S48-54.
3. Mitalipov S, Wolf D. Totipotency, pluripotency and nuclear reprogramming. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2009;114:185-99.
4. Rosenthal N. Prometheus's vulture and the stem-cell promise. *N Engl J Med.* 2003;349:267-74.
5. Hocht-Zeisberg E, Kahnert H, Guan K, et al. Cellular repopulation of myocardial infarction in patients with sex-mismatched heart transplantation. *Eur Heart J.* 2004;25:749-58.
6. Parmacek MS, Epstein JA. Cardiomyocyte renewal. *N Engl J Med.* 2009;361:86-8.
7. Rodríguez-Losada N, Jiménez-Navarro MF, Fernández B, et al. Resident and non resident stem cells in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2010;10(3):202-215(in press).
8. Jiménez-Navarro MF, Caballero-Borrego J, Rodríguez-Losada N, et al. Influence of preinfarction angina on the release kinetics of endothelial progenitor cells and cytokines during the week after infarction. *Cells Tissues Organs.* 2010 (in press).
9. Bearzi C, Leri A, Lo Monaco F, et al. Identification of a coronary vascular progenitor cell in the human heart. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:15885-90.
10. Torella D, Ellison GM, Nadal-Ginard B, Indolfi C. Cardiac stem and progenitor cell biology for regenerative medicine. *Trends Cardiovasc Med.* 2005;15:223-9.

Carmen Rueda-Martínez*, Noela Rodríguez-Losada y Manuel F Jiménez-Navarro

Laboratorios de Investigación, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Fundación IMABIS, Málaga, España

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: carmenruedamartinez@gmail.com (C. Rueda-Martínez).

Published on line 22 de febrero de 2011

doi:10.1016/j.carcor.2010.07.005

1889-898X/\$ – see front matter

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Artículo especial

Atención especializada en las cardiopatías congénitas del adulto: experiencias y recomendaciones basadas en el modelo de asistencia sanitaria en Canadá

Pastora Gallego García de Vinuesa^{a,*} y Erwin N. Oechslin^b

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b The Bitove Family Professor of Adult Congenital Heart Disease and Director of Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults, University Health Network/Toronto General Hospital, Peter Munk Cardiac Centre, Toronto, Canadá

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de julio de 2010

Aceptado el 13 de julio de 2010

Published on line 20 de febrero de

2011

Palabras clave:

Cardiopatías congénitas

Cardiopatías congénitas del adulto

Organización de la asistencia

sanitaria

R E S U M E N

Los adultos con cardiopatías congénitas se enfrentan a una esperanza de vida reducida y a numerosos problemas clínicos y requieren asistencia médica especializada de por vida. Los canadienses han sido pioneros en el desarrollo de una red de asistencia sanitaria integral para las cardiopatías congénitas del adulto: Canadian Adult Congenital Heart Network. La demanda asistencial de estos pacientes es atendida en centros, regionales o nacionales y locales, por cardiólogos que han adquirido capacitación específica para ello. Desde los centros locales los pacientes se transfieren a centros nacionales cuando requieren intervenciones altamente especializadas.

Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults es el mayor centro nacional en Canadá, con más de 3.500 pacientes atendidos en 2009. Cardiólogos y pediatras especializados en cardiopatías congénitas, enfermeras y cirujanos cardiacos, psicólogos y trabajadores sociales, con conocimiento y experiencia en la materia, atienden a esta población, las consultas monográficas especializadas en problemas clínicos concretos (síndrome de Marfan, embarazo y consejo pregestacional, genética...) y están capacitados para realizar los estudios no invasivos, procedimientos e intervenciones que pueden requerir las cardiopatías congénitas durante su historia natural y posquirúrgica. Existe una estrecha colaboración con otros especialistas (servicios consultores) y reuniones multidisciplinarias semanales dedicadas a las decisiones clínicas con respecto a los pacientes individuales. El centro coordina los diferentes niveles asistenciales, desde atención primaria a especializada, y ofrece un programa de formación y educación de especialistas, así como líneas de investigación clínica avanzada. Este artículo pretende resumir la experiencia del modelo canadiense para la asistencia sanitaria de las cardiopatías congénitas del adulto. Obviamente, aplicar el modelo canadiense a nuestro sistema sanitario no es sencillo y requeriría un análisis detallado de los recursos humanos y materiales necesarios y disponibles.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pastoragallego@teleline.es (P. Gallego García de Vinuesa).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.07.007

Specialised care in adult congenital heart diseases: experiences and recommendations based on a Canadian health care model

A B S T R A C T

Keywords:

Congenital heart disease
Adult congenital heart disease
Health care delivery

Adults with congenital heart defects are confronted with long-term morbidity and mortality (heart failure, arrhythmias, pulmonary hypertension...) and require lifelong medical care. This population also has many unique issues and needs. The Canadians pioneered the development of a functioning, comprehensive network for the medical care of ACHD patients: Canadian Adult Congenital Heart Network. Canada's federal insurance legislation ensures accessibility to health care for all Canadians. Care of patients should be integrated from the primary care level to highly specialised subspecialty care in regional and national centres. Based on this concept, a regional centre with specially trained cardiologists should satisfy patient demands extending beyond basic medical care. These regional centres will transfer patients, who have highly specialised problems, to a national centre.

The Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults is the largest centre with more than 3500 patient visits in 2009. Adult and paediatric cardiologists, nurse practitioners and congenital heart surgeons, who have expert knowledge and experience with this patient group, provide care for the growing population of adults with congenital heart defects, with special outpatient clinics (for example, for Marfan's syndrome, pregnancy clinic, genetics). Staff is able to perform all the necessary tests and interventions/operations for congenital heart defects in a national centre and there is also close co-operation and collaboration with specialists of other disciplines, which are integrated into patient medical care (counselling services). Psychologists and social workers support these specialists. Consensus conferences on patient management take place weekly and the centre takes on a coordinating role in the co-operation of different levels of ACHD medical care. Finally, it offers a fellowship programme for advanced training/education and scientific co-operation and participation in multi-centric studies is also carried out. This report is a summary of experiences from Canada for the medical care of ACHD patients. It will certainly not be easy to apply these Canadian concepts and requirements to Andalusia conditions. It is particularly difficult at the moment to determine the number of facilities either available or required

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las cardiopatías congénitas del adulto (CCA) constituyen una población cardiovascular nueva. Son las malformaciones más frecuentes al nacimiento, y el pronóstico de estos niños ha cambiado sustancialmente durante las últimas décadas. Los avances en cardiología pediátrica, medicina intensiva, técnicas de imagen y cirugía cardíaca e intervencionismo terapéutico han permitido que más del 85% sobrevivan hasta la vida adulta¹.

Éste es uno de los programas de recuperación de vidas más impresionante de la medicina cardiovascular contemporánea, y muy pronto la población de CCA será más numerosa que la pediátrica. Algunos sobreviven espontáneamente, pero la mayoría llegan a adulto gracias a intervenciones muy costosas realizadas durante los primeros meses o años de vida. Sin embargo, «intervención» no es sinónimo de «curación», y los adultos con una cardiopatía congénita van a requerir asistencia médica de por vida. La evolución viene determinada por la anatomía original de la cardiopatía y/o por el tipo de tratamiento o intervención realizada al paciente durante la infancia. La mayoría de los pacientes tienen una expectativa de vida menor que la población general y existe la posibilidad de secuelas, recurrencias, lesiones residuales o complicaciones nuevas a largo plazo. Aún más, las

cardiopatías más complejas van a requerir re-intervenciones muchas veces a lo largo de su vida. Todo esto constituye un problema sanitario de primer orden: se trata de una población en edad escolar o laboralmente activa y/o en edad fértil y presentan complicaciones que amenazan potencialmente su esperanza y su calidad de vida, les incapacitan para trabajar y tienen un fuerte impacto en su autoestima.

Además, existen otros problemas médicos muy frecuentes en esta población, generalmente relacionados con el corazón derecho y con el lecho vascular pulmonar: insuficiencia cardíaca y trasplante, arritmias, muerte súbita, endocarditis, cardiopatías adquiridas a lo largo de la vida del paciente, asociadas a su cardiopatía congénita nativa o reparada, enfermedad vascular pulmonar, complicaciones neurológicas, emocionales e intelectuales e, incluso, problemas hematológicos derivados de la cianosis y de la necesidad de anticoagulación de por vida en muchos casos. Algunos de estos pacientes con CCA requieren también asesoramiento en temas sociolegales (seguros de vida, incapacidades y minusvalías...), educación, empleo, resistencia física (p. ej., capacidad de rendimiento, actividad deportiva), adquisición del permiso de conducir, recomendaciones en temas de viajes y transporte aéreo y, muchas veces, cuestiones relacionadas con el embarazo y la herencia de los defectos². Por todo esto podemos decir que una «ola» de adultos con cardiopatías congénitas está «sacudiendo» nuestro sistema sanitario, es decir,

Tabla 1 – Requerimientos de una unidad cardiopatías congénitas del adulto (UCCA).

- Una UCCA de referencia debe contar con al menos uno o preferentemente dos cardiólogos específicamente formados y educados para la asistencia del adulto con cardiopatía congénita
- Una UCCA debe prestar asistencia manteniendo una estrecha relación con una unidad de cardiología pediátrica y/o un servicio de cirugía cardíaca con un programa activo de cardiopatías congénitas
- Una UCCA debe tratar una masa crítica de pacientes y realizar un número de procedimientos mínimo para ser efectiva y para mantener el nivel de calidad y entrenamiento adecuados
- Los centros de Cardiología General deberían referir estas patologías a una UCCA especializada
- Equipamiento:
 - Diagnóstico: ECG, monitorización electrocardiográfica Holter, monitorización ambulatoria de tensión arterial o de eventos, ergometría y test de esfuerzo cardiopulmonar, ecocardiografía, radiología convencional, tomografía computarizada y resonancia magnética
 - Laboratorio de hemodinámica, para diagnóstico y tratamiento
 - Laboratorio de electrofisiología, para diagnóstico e intervención (sistemas de mapeo) — Implantación de marcapasos/desfibriladores y consulta de seguimiento
 - Programa de cirugía cardíaca de cardiopatías congénitas

Modificado del Informe del grupo de trabajo de la Sociedad Británica de Cardiología^{7,8}.

que actualmente tenemos una población nueva y creciente de CCA pero probablemente no estemos adecuadamente preparados para atender a sus necesidades específicas.

Enfoque epidemiológico. Estimaciones y proyección del problema en Andalucía

Aunque no hay estudios sistemáticos, datos publicados en el Plan de Atención Integral a las Cardiopatías en Andalucía 2005-2009 (publicación disponible en www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/principal/documentosAcc.asp?pagina=pr.CalidadAsistencial) aportan información respecto al alcance del problema en nuestra comunidad. Dos registros sobre la frecuencia de cardiopatías congénitas realizados por el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla entre los años 1992-1995 y 1998-2002 muestran una prevalencia de 8,4 y 7,9 por 1.000 nacidos vivos, dato comparable a la prevalencia posnatal publicada en otras series europeas y americanas. De éstos, el 1,5 por 1.000 nacidos vivos son cardiopatías complejas, el 2,5/1.000 son de complejidad moderada, y aproximadamente 4/1.000 se consideran defectos congénitos simples. Por lo tanto, considerando una incidencia en Andalucía de 660 a 700 nuevos casos anuales de cardiopatías congénitas, el número global de nuevos pacientes entre 2004 y 2008 se acerca 3.500, de los que casi el 50% (1.695) serían cardiopatías simples, 1.060 moderadas y 636 complejas³.

En cuanto a los adultos, las estimaciones se basan tanto en la prevalencia de cardiopatías congénitas entre los nacidos vivos como en el cambio estimado en la supervivencia de las diferentes categorías en las distintas décadas. Si asumimos que los datos demográficos, la distribución de edades (niños vs. adultos), la prevalencia entre los nacidos vivos y la tasa de supervivencia es similar a la publicada por Marelli et al, podríamos también extrapolar a otros países la prevalencia medida en la provincia de Quebec de CCA en la población general (0,38/1.000 con lesiones complejas vs. 3,71/1.000 con lesiones simples y moderadas)⁴. Según datos procedentes del censo de 2001 del Instituto de Estadística de Andalucía, (<http://www.juntadeandalucia.es:9002/censo2001>), en nuestra comunidad existe un ratio de 1 niño por cada 3 a 5 adultos. Por lo tanto, aunque la prevalencia de cardiopatías congénitas es mayor en niños que en adultos, actualmente el número

global de adultos con una cardiopatía congénita supera al número de niños. Si en nuestra comunidad hay una población de 7.357.558, es probable que en el año 2001 casi 24.000 adultos vs. 10.132 niños tengan una cardiopatía congénita de cualquier grado de complejidad y 2.312 adultos vs. 1.850 niños tengan una cardiopatía congénita compleja⁵. A pesar de este desplazamiento de la masa crítica de población de pacientes con cardiopatías congénitas desde las edades pediátricas a la edad adulta y del impacto tan importante que esto tiene en nuestro sistema público de salud, la atención de estos pacientes se diluye en la práctica general de los hospitales y de los cardiólogos de adultos, donde la arteriosclerosis ocupa un papel predominante.

Desafíos en la atención del paciente con cardiopatía congénita del adulto

Actualmente, tanto los pacientes adultos con cardiopatías congénitas como los profesionales que los atienden se enfrentan con varios desafíos.

Deficiencias en la infraestructura y abordaje multidisciplinario

Todos los países se enfrentan con problemas similares en cuanto a infraestructura cuando empiezan a organizar la asistencia a las cardiopatías congénitas. En España hay actualmente 17 hospitales infantiles (16 públicos y uno privado) con actividad significativa en materia de cardiopatías congénitas. Según el Registro de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular del año 2008, los resultados globales de la cirugía cardíaca en esta patología son comparables con los resultados publicados en el resto de Europa y Norteamérica (mortalidad global: España, 4,8%; Europa, 5,4%, Norteamérica, 4,4%)⁶. Mientras que la asistencia a las cardiopatías congénitas es excelente en las edades pediátricas y en la adolescencia, en la mayor parte de los países no existe la tradición de crear unidades dedicadas a la atención de las CCA y una proporción importante de los pacientes «se pierde» en el seguimiento o es atendida indefinidamente en un ambiente pediátrico⁴.

Según las recomendaciones del grupo de trabajo de Cardiopatías Congénitas de la Sociedad Británica de Cardiología⁷,

estas unidades de CCA (UCCA) deben reunir unas condiciones básicas que se resumen en la [tabla 1](#). Su actividad se basa en la colaboración interdisciplinaria con otras especialidades como imagen cardiaca, hemodinámica, cirugía cardiaca y anestesia, insuficiencia cardiaca, trasplante, electrofisiología, obstetricia y ginecología, genética, hematología y muchos otros. Por otro lado, se requieren un mínimo de 50 intervenciones quirúrgicas al año en adultos en un servicio que quiera tener resultados óptimos⁸.

Ninguna de estas condiciones está disponible fácilmente. Además, el rango estimado del número de UCCA regionales necesarias para atender adecuadamente las necesidades de esta población oscila ampliamente según las publicaciones. Las recomendaciones internacionalmente aceptadas son que debería existir un centro nacional por cada 5-10 millones de habitantes. Por otra parte, Marelli et al extrapolaron una prevalencia en la población de 4,09/1.000 adultos, revisaron la información actualmente disponible sobre el número de centros con UCCA de cualquier tipo indexados para la población en Norteamérica, exploraron los diferentes escenarios de pautas de derivación a centros regionales/nacionales y examinaron su repercusión en el número de centros⁹. Llegaron a la conclusión de que se requiere un centro regional cada 2,0 millones de adultos. Por lo tanto, si extrapolamos los datos a Andalucía, según nuestra población de 7.357.558, se requerirían 2-3 centros regionales de referencia para las cardiopatías congénitas de complejidad moderada o grave.

Los pacientes «abandonados»

Según las recomendaciones de la 32.^a Conferencia de Bethesda, todos los adultos con una cardiopatía congénita de complejidad moderada o grave deberían ser vistos en una UCCA regional al menos una o dos veces al año¹⁰. Un estudio muy reciente también recomienda que la atención, tanto médica como quirúrgica, de los pacientes adultos con una cardiopatía congénita se lleve a cabo en instalaciones de adultos por cardiólogos de adultos. Las razones principales por las que se aboga por esta práctica son la mayor habilidad para manejar los problemas adquiridos y las comorbilidades asociadas a la vida adulta en este ambiente y, lo que es más importante, la mayor facilidad de acceso desde estos centros a la atención primaria orientada al adulto¹¹. No obstante, hemos de reconocer que nuestro país aún no está en condiciones de ofrecer a muchos de los pacientes con una cardiopatía congénita un acceso adecuado a prestaciones en UCCA regionales. Algunos de estos pacientes son dados de alta en algún punto de la adolescencia o la juventud de las unidades de cardiología pediátrica y son transferidos a un ambiente de atención cardiológica para adultos sin haber sido educados, preparados o sin un plan organizado de atención. Por ejemplo, antes de las transferencias en materia de salud desde el gobierno central a las comunidades autónomas, muchos niños de Andalucía habían sido operados fuera de nuestra comunidad y han quedado sin seguimiento en UCCA especializadas después de haber sido dados de alta en los hospitales pediátricos en Madrid, Barcelona o Valencia. E igualmente, otros fueron tratados dentro de nuestra comunidad en centros que actualmente no disponen de instalaciones para la atención a las cardiopatías congénitas. Y, realmente, puede llegar a ser

fatal para un adulto con una cardiopatía congénita ser tratado por un cardiólogo general sin experiencia en la complejidad de su cardiopatía o en las intervenciones que le hayan sido realizadas en la infancia. Además, en muchos casos ni el paciente ni su familia comprenden la necesidad ni saben cómo acceder a esta atención especializada.

En este marco, la transición y la transferencia adecuadas desde las edades pediátricas a las UCCA son críticas y reflejan perfectamente la filosofía de la atención centrada en el paciente y la continuidad asistencial que imperan en las directrices de nuestro sistema sanitario¹². Se requiere como condición indispensable para el éxito de un programa de estas características una colaboración estrecha entre la UCCA y las unidades de cardiología pediátrica. De hecho, la participación de miembros de ambos equipos en la atención del adulto con una cardiopatía congénita sería lo ideal y expresaría adecuadamente la continuidad asistencial que requiere una enfermedad crónica como es una cardiopatía congénita.

A pesar de que existen directrices respecto a cómo llevar a cabo una adecuada transición, los datos disponibles en Norteamérica sobre la utilización del sistema sanitario revelan que existe una gran dispersión en el cuidado durante esos años del paciente. Estudios poblacionales de 22.096 pacientes con CCA muestran que el 68% acuden a urgencias de un centro hospitalario al menos una vez a lo largo de un periodo de seguimiento de 5 años⁴. Por otra parte, Gurvitz et al analizan los patrones de hospitalización durante los años de transición entre la adolescencia y la edad adulta de 9.017 hospitalizaciones en el estado de California entre los años 2000 y 2003¹³. Aunque entre los 17 y los 23 años la tasa global de hospitalización era menor que en otras edades, la proporción de ingresos realizados a través del Servicio de Urgencias era significativamente superior en estas edades. Lo que estos datos sugieren es que la mayoría de los adultos con una cardiopatía compleja se han perdido en el seguimiento o son atendidos enteramente por cardiólogos sin formación adecuada, siendo la ausencia de programas adecuados de transición la primera causa de estos hallazgos.

Formación de especialistas

Actualmente existe un número escaso de cardiólogos pediátricos y de adultos, tanto en nuestro país como en otros, con conocimientos suficientes en el campo de las cardiopatías congénitas del adulto, y la mayor parte de ellos son autodidactas y se han formado con la práctica de la actividad asistencial. No obstante, sería altamente recomendable que las CCA fuesen tratadas por profesionales que tengan un conocimiento profundo de la anatomía y la hemodinámica de las cardiopatías congénitas, de cómo han sido tratadas, de las posibles complicaciones que es necesario anticipar en cada paciente individual y de las técnicas quirúrgicas o percutáneas de tratamiento disponibles en la actualidad y sus indicaciones. A pesar de estas recomendaciones, son muy pocos los cardiólogos que han recibido el entrenamiento básico mínimo en cardiopatías congénitas. Hasta la fecha, no ha existido un programa adecuado para la formación de cardiólogos en esta materia. Puesto que el número de pacientes es relativamente pequeño, sólo es posible adquirir conocimientos y habilidades suficientes en algunos centros hospitalarios que asisten a

una «masa crítica» de pacientes con cardiopatías congénitas⁸. Por lo tanto, los cardiólogos generales, con poca experiencia en esta materia, deberían referir estos pacientes a unidades especializadas.

Se recomienda que los cardiólogos que quieran especializarse en la asistencia del paciente con CCA reciban una formación de al menos dos años. Durante este tiempo se debe atender durante 6 meses una unidad de cardiología pediátrica y, durante el resto de este primer año, una consulta externa monográfica de CCA. El segundo año puede completarse con la formación en una de las cuatro áreas de las subespecialidades, dedicándose a ello de manera monográfica (consulta externa, técnicas de imagen aplicadas a las cardiopatías congénitas, cateterismo cardiaco e intervencionismo terapéutico o electrofisiología aplicada al manejo de arritmias en las CCA)⁷.

Los requerimientos esperados para un especialista en CCA⁷ son:

- Conocimiento de las cardiopatías congénitas y sus tratamientos quirúrgicos y percutáneos durante la infancia y la niñez.
- Conocimientos en medicina general.
- Conocimientos en cardiopatías adquiridas, incluyendo enfermedad arterial coronaria, ecocardiografía, hemodinámica, marcapasos, electrofisiología y cuidados posquirúrgicos.
- Especial capacitación en la realización e interpretación de ecocardiografía transtorácica y transesofágica, resonancia magnética y cateterismo cardiaco en el adulto con cardiopatía congénita y en el manejo postoperatorio de estos pacientes.

Los especialistas en formación pueden provenir tanto del ámbito de la cardiología pediátrica como de la cardiología de adultos. De hecho, en una UCCA, puede ser una ventaja contar con miembros procedentes de ambos ambientes. Esto permite garantizar el cuidado de los adolescentes en el periodo de transición y de los adultos con cardiopatías congénitas y adquiridas. Por lo tanto, somos de la opinión de que es más importante la calidad de la formación que el punto de origen del individuo, a pesar de que hasta la fecha la estructura para obtener una certificación como especialista en CCA en el futuro sea todavía inadecuada.

La mayoría de las directrices norteamericanas y europeas consideran que existen tres niveles de formación^{8,14,15}:

- Nivel 1. Aprendizaje básico de los problemas que afectan a los pacientes con cardiopatías congénitas en el marco de la educación necesaria del residente de cardiología general, a fin de que le permitan reconocer de forma adecuada los problemas de estos pacientes y ser consciente de cuándo derivarlos a la atención especializada. La formación del nivel 1 no capacita para prestar asistencia a los pacientes con una complejidad moderada o alta sin la colaboración y la asistencia de un cardiólogo con nivel 2 o 3 de formación.
- Nivel 2. Formación adicional en CCA para adquirir experiencia en el manejo de toda la gama de pacientes. La duración del aprendizaje varía entre los 6 meses y 1 año como mínimo.
- Nivel 3. Especialista plenamente formado en CCA, con el grado de conocimiento necesario para adoptar compromisos en investigación clínica y académica. No es sólo competente en la asistencia de estos pacientes, sino que

también participa en la enseñanza y la investigación; este nivel requiere al menos 2 años de formación.

Los niveles de competencia 2 y 3 sólo se pueden obtener en un centro terciario en el que exista una UCCA nacional y, en condiciones ideales, los cardiólogos que proceden de la cardiología de adultos recibirán formación en ambos ambientes: cardiología pediátrica y de adultos.

Una reciente encuesta realizada en 15 UCCA distribuidas por todo Estados Unidos (datos no publicados, <http://achavision2020.wordpress.com>) estima que se necesitaría un equipo de un cardiólogo a tiempo completo y una enfermera especializada para atender una población de unos 750 pacientes (rango, 250 a 1.500 pacientes). Para un equipo de dos médicos y dos enfermeras especializadas, la carga de trabajo podría incrementarse hasta 1.800 pacientes. Aunque estos datos requerirán una estimación más apropiada, reflejan que la mano de obra existente actualmente dista todavía de ser suficiente para atender a la población de pacientes con CCA, cuyo número está creciendo de manera exponencial.

Red canadiense de atención integral al paciente con cardiopatías congénitas del adulto

La legislación canadiense en materia de salud ha evolucionado desde el primer programa público, promulgado en 1947, hasta el Acta de Salud Canadiense, que data de 1984. Esta Acta estableció una legislación federal basada en los principios de universalidad y accesibilidad de todos los canadienses a una asistencia sanitaria razonable. La atención sanitaria se contempla de manera integrada desde la atención primaria a la atención altamente especializada en centros regionales y nacionales. Además, el sistema de salud es mayoritariamente público, la inversión privada supone menos de un 30% de la financiación y no existe restricción alguna al acceso a la atención médica para el paciente individual.

Precisamente entre 1947 y 1984 ocurre el mayor progreso en el diagnóstico y el tratamiento de las cardiopatías congénitas. Por lo tanto, la mayoría de los niños y adolescentes con una cardiopatía congénita recibieron, y todavía reciben, una asistencia sanitaria de alta calidad, resultando en un aumento de la supervivencia y en un desplazamiento de esta población con cardiopatías congénitas hacia la vida adulta. Incluso actualmente, estos adultos no tienen las limitaciones que se dan en otros países de habla inglesa para tener cobertura sanitaria¹⁶.

Quizás por este motivo, hasta el momento, solamente en Canadá se ha desarrollado un modelo sanitario que, englobando diferentes hospitales en una red común (CACH Network), atiende al paciente con una CCA. Este modelo canadiense identifica dos tipos de centros: regionales o nacionales y locales. Una UCCA nacional es aquel centro equipado con todas las instalaciones necesarias para la atención integral del paciente con CCA, mientras que una UCCA local tiene el objetivo de ofrecer la atención médica que necesitan estos pacientes y que se extiende más allá del cuidado médico básico. Los centros locales requieren dos cardiólogos formados específicamente en el campo de las CCA y un equipo con experiencia y con los medios técnicos adecuados para llevar a cabo el diagnóstico no invasivo (particularmente, técnicas de imagen)¹⁷. Desde estos centros regionales los

pacientes se transfieren a centros nacionales cuando requieren intervenciones altamente especializadas (p. ej., cirugía cardíaca, intervenciones percutáneas, estudios electrofisiológicos o ablaciones en pacientes complejos, como los pacientes con cirugía de Fontan, etc.). En este sistema cabe, en lo posible, que un centro regional termine por convertirse en un centro acreditado para la asistencia integral del adulto con cardiopatía congénita, e igualmente es posible que un centro nacional se convierta en un centro regional si las condiciones preexistentes cambiasen y dejase de reunir criterios para serlo. Las recomendaciones actuales son un centro regional por cada 2 millones de habitantes y un centro nacional para una población de 10 millones. En Canadá, 10 centros regionales y 5 centros nacionales integrados en la red CACH cumplen los requisitos para atender a los 31 millones de habitantes que tiene el país¹⁶.

Como en Canadá, también en Andalucía existen, desde hace más de tres décadas, centros de excelencia en cardiología pediátrica, que tienen o han tenido una actividad muy importante en el tratamiento de las cardiopatías congénitas y excelentes resultados. Nuestra población de CCA también está aumentando, y en el momento actual excede al número de niños. A pesar de estas similitudes en lo que respecta a la cardiología pediátrica, no es fácil aplicar el modelo canadiense de atención al adulto a nuestra comunidad. En primer lugar, es difícil en el momento actual determinar cuántos centros se requieren y dónde, y no disponemos de suficiente número de profesionales específicamente formados ni tampoco de centros terciarios de referencia en los que se estén llevando a cabo programas de formación de especialistas en CCA.

Canadian Adult Congenital Heart Network (CACH Network) se fundó en 1991 (www.cachnet.ca). Sus objetivos eran compartir los conocimientos y la experiencia de los profesionales, fortalecer e incrementar su número y crear una comunidad de personas comprometidas en la calidad de la asistencia sanitaria de estos pacientes, que tienen un enorme impacto social. En 1996 se estableció un Plan Nacional de Asistencia para las Cardiopatías Congénitas del Adulto y se definieron cinco regiones geopolíticas, en cada una de las cuales se organizó la asistencia alrededor de un centro nacional: Vancouver, Edmonton, Toronto, Montreal y Halifax¹⁸. Otros diez centros prestan asistencia regional, pero todos ellos se mantienen en estrecha colaboración con su centro nacional de referencia, adonde refieren los pacientes que requieren procedimientos complejos. En 1996, miembros de CACH Network, en colaboración con un panel de expertos internacionales, elaboraron las primeras guías de práctica clínica publicadas para el manejo de las CCA, actualizadas en 2001 y, muy recientemente, en 2010¹⁶.

Experiencia de un centro nacional de atención especializada. Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults

En Toronto, Ontario (Canadá), la atención a las CCA empezó en 1959 en Toronto General Hospital (TGH) bajo el liderazgo de John Evans y John Keith, y desde que este programa se oficializó, en 1982, más de 13.000 pacientes se han incluido en la base de datos. Actualmente, Toronto Congenital Cardiac Centre for Adults (TCCCA),

situado en Peter Munk Cardiac Centre, en TGH, es el mayor centro de Canadá, con más de 3.500 consultas en 2009 (https://www.achaheart.org/for_members/clinicdirectory), y es el responsable de mantener la calidad de la asistencia y la investigación clínica en el campo de las CCA en la región de Ontario.

TCCCA es también parte integral de la Facultad de Medicina de la Universidad de Toronto y, junto con Toronto Western Hospital y Princess Margaret Hospital, forma la University Health Network. Además, el centro está afiliado a Mount Sinai Hospital y a Hospital for Sick Children, este último pionero en cardiología pediátrica.

¿Qué pacientes deben ser atendidos en un centro nacional?

Tanto las cardiopatías congénitas diagnosticadas en la vida adulta como los pacientes transferidos desde los hospitales infantiles deben ser examinados, al menos una vez, en una consulta especializada de CCA. En TCCCA, la carga de trabajo de la consulta externa se ha incrementado en un 268% desde 1987 a 1997, y en la actualidad cuenta con unas 3.000-3.500 visitas/año en más de 10 consultas semanales de media jornada. El paciente que acude en primera visita requiere un análisis exhaustivo de todos los informes clínicos en los que figuran los diagnósticos previos y los detalles de los tratamientos aplicados. Además, esta visita incluye una evaluación no invasiva, diseñada a la medida de cada uno de los casos según protocolos establecidos para cada patología. Finalmente, se «educa» al paciente, explicándole la naturaleza de su cardiopatía, las posibles complicaciones que pueden anticiparse según su historia natural o posquirúrgica, y cuándo y cómo debe solicitar en el futuro asistencia especializada. En la mayor parte de los casos, todas las exploraciones complementarias y la visita clínica se realizan el mismo día.

Después de esta valoración, las cardiopatías congénitas simples se envían al médico de familia o al cardiólogo general para su seguimiento en el futuro, y los pacientes con cardiopatías de complejidad moderada o severa o aquellos con lesiones residuales, secuelas o complicaciones continúan un seguimiento, específico para cada lesión, en las unidades especializadas. En este grupo, la atención del paciente es compartida entre el médico de familia/cardiólogo general y la Unidad especializada en algunas circunstancias especiales (p. ej., si el paciente tiene que viajar grandes distancias). Finalmente, el paciente inestable o complicado es atendido exclusivamente en el TCCCA.

Al contrario que la atención a las consultas externas, la asistencia de pacientes hospitalizados está completamente centralizada, así como la cirugía cardíaca y no cardíaca de los pacientes adultos con una cardiopatía congénita, las intervenciones percutáneas, los estudios electrofisiológicos o intervenciones y el trasplante cardíaco. Todos estos procedimientos se realizan exclusivamente en el centro, y para ello los pacientes son transferidos desde los restantes centros de la provincia de Ontario.

Número «crítico» de procedimientos

Concentrar la atención especializada en unidades de CCA permite que estas unidades tengan un importante volumen de

pacientes y procedimientos. Esto ayuda a mantener la habilidad y capacitación del equipo y mejora la calidad de la asistencia. Obviamente, una UCCA también debe asistir un número suficiente de pacientes y llevar a cabo un número mínimo de procedimientos diagnósticos y terapéuticos para cumplir las exigencias de un programa de formación de especialistas. En el año 2008, en el TCCCA se llevaron a cabo 796 intervenciones quirúrgicas, 68 de ellas en mayores de 18 años; 75 estudios electrofisiológicos diagnósticos y terapéuticos (incluyendo implantación de marcapasos y desfibriladores); 30 trasplantes cardiacos, y 303 intervencionismos percutáneos en hemodinámica en pacientes con CCA (https://www.achaheart.org/for_members/clinicdirectory/index.php).

Personal y equipamiento

En el TCCCA existe un equipo multidisciplinario dedicado a la atención del paciente con CCA: 4 cardiólogos pediatras y 8 cardiólogos de adultos con formación especializada en CCA, 3 hemodinamistas, 3 electrofisiólogos, 4 anestelistas de cirugía cardiaca y 3 cirujanos cardiacos pediátricos (que realizan más de 75 intervenciones anuales en instalaciones de adulto). Todos ellos reúnen extenso conocimiento y experiencia en CCA para llevar a cabo todos los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios en cardiopatías congénitas. En cuanto al director del programa médico, tiene 14 años de experiencia en CCA y dedica al programa el 85% de su actividad hospitalaria.

Especialistas afiliados al programa

Estos cardiólogos, con formación específica en CCA, cuentan con el apoyo de psicólogos y trabajadores sociales, puesto que las CCA conllevan problemas sociolegales y emocionales importantes. Existen otras consultas monográficas especiales dedicadas a problemas clínicos concretos (p. ej., síndrome de Marfan, embarazo y consejo pre-gestacional en colaboración con obstetras altamente experimentados, consejo genético, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca), que constituyen un complemento a la asistencia en consultas externas.

Particularmente notable es la participación de 3 especialistas de enfermería en la atención del paciente con CCA (una en CCA general, una en cirugía cardiovascular y una en cardiología intervencionista). Realizan un importante número de actividades: exploración física, consulta telefónica, educación del paciente, coordinación de la atención interdisciplinaria, seguimiento inmediato después de la hospitalización y la titulación de la medicación, junto con la vigilancia de los niveles de anticoagulación, profilaxis de la endocarditis y otros temas relacionados con la educación de los pacientes.

Equipamiento

El centro está dotado de equipamiento cardiológico completo, como se resume en la [tabla 1](#). Las técnicas de imagen son realizadas por técnicos especializados e interpretadas por cardiólogos y/o radiólogos con experiencia en CCA. Finalmente, sólo personal adecuadamente formado en el diagnóstico y tratamiento de CCA realiza la actividad en el laboratorio de hemodinámica.

Grupo de trabajo en la transición

Los pacientes deben abandonar la asistencia pediátrica en Ontario, Canadá, a la edad de 18 años, y por lo tanto son dados de alta de los hospitales infantiles. Para minimizar las pérdidas en el seguimiento es crítico realizar una transición sin brusquedad y transferir la atención de estos pacientes al sistema de adultos. En TCCCA existe un grupo de trabajo dedicado a la transición, compuesto por miembros tanto de TGH como de Hospital for Sick Children (HSC). Esta consulta de transición se localiza en el HSC y la atienden exclusivamente enfermeras especializadas y pediatras, que tienen como objetivos:

- Preparar a los jóvenes para abandonar HSC, enseñándoles a gestionar sus problemas de salud y a vivir con éxito como adultos que padecen una cardiopatía congénita.
- Enseñarles a conocer su cardiopatía y sus posibles complicaciones.
- Enseñarles el estilo de vida que pueden llevar.

Actualmente, está en curso la elaboración de material educativo específico desarrollado para este proceso de transición. Este material fue diseñado para poner de relieve la continuidad asistencial que requiere un individuo con una enfermedad crónica, que se desplaza en el sistema sanitario desde la edad pediátrica a la autogestión, como un adulto mayor.

Centros asociados

El papel de TCCCA es coordinar la colaboración en la actividad de diferentes hospitales y diferentes niveles de asistencia sanitaria en el cuidado de las CCA. Hay una colaboración estrecha con otros centros regionales en Ontario (Hamilton, Kingston, London y Ottawa) en el cuidado y educación de los pacientes. Esta colaboración se extiende a las provincias de Atlántico y a Saskatchewan/Manitoba, cuando estos centros lo necesitan.

Obviamente, la separación geográfica del centro de atención especializada resulta incómoda para los pacientes y para los profesionales sanitarios responsables de su atención, que se encuentran en lugares diferentes. La coordinación de la actividad de centros nacionales y regionales intenta garantizar la mejor combinación entre las necesidades del paciente y la oferta de la mejor atención médica disponible dentro de la comunidad. Las condiciones específicas de los pacientes dirigen la selección de un hospital particular. Otros factores considerados incluyen la preferencia del paciente debido a consideraciones geográficas o los requisitos de las pólizas de seguros.

Programas afiliados

El abordaje multidisciplinario es clave para atender de manera adecuada a los pacientes con CCA. Los informes de las consultas se envían a todo un equipo multidisciplinario, compuesto por especialistas en CCA de los centros regionales, cardiólogos generales o médico de atención primaria, y al propio paciente.

- Servicio de Obstetricia de Alto riesgo en Mount Sinai Hospital. Ofrece atención especializada al embarazo de alto riesgo durante la gestación y el parto, consejo pre-gestacional y contracepción. Existe una clínica conjunta atendida por

obstetras y cardiólogos especializados en CCA y en embarazo de alto riesgo.

- Programa de hipertensión pulmonar, al que se envían los pacientes con CCA e hipertensión pulmonar.
- Programa de Rehabilitación Cardíaca en Toronto Western Hospital, excelente en la evaluación de la discapacidad, tratamiento y educación del paciente.
- TCCCA es el líder del equipo en la región geopolítica de Ontario, y sus centros regionales adscritos (Hamilton, Kingston, Londres, Ottawa y Halifax) remiten a los pacientes para las intervenciones o las hospitalizaciones y asisten a las conferencias clínicas semanales

En la actualidad, TCCCA también ofrece atención especializada y los procedimientos necesarios a algunas instituciones de regiones geográficamente diferentes, concretamente las provincias occidentales y en el Atlántico (y también a Saskatchewan y Manitoba), cuando éstas lo requieren.

Sesiones clínicas

Clave para el manejo óptimo del paciente individual son la presentación de casos y la discusión de las decisiones clínicas en sesiones multidisciplinarias. A estas sesiones asisten todos los especialistas afiliados e implicados en la atención de los pacientes individuales, se celebran semanalmente y son retransmitidas por televideoconferencia a los centros adscritos. Los profesionales de estas instituciones pueden también presentar sus casos y recibir otras opiniones profesionales.

Pacientes hospitalizados

La situación clínica de los pacientes ingresados, la gestión de su problema clínico y la necesidad de intervención o de realizar más pruebas complementarias se revisa cada viernes, antes del fin de semana. Los casos son presentados por el equipo de guardia a cargo de cuidar a estos pacientes durante la semana.

Programa de formación de especialistas

El centro ofrece un programa estructurado de formación especializada para cardiólogos procedentes de cardiología de adultos o pediátrica, cirujanos cardíacos, internistas, pediatras generales, anestelistas, etc., en las diferentes áreas de diagnóstico, tratamiento y cuidados posquirúrgicos en las CCA. Esto incluye, sobre todo, proporcionar un conocimiento especial sobre la clínica, hemodinámica, electrofisiología y el tratamiento de los defectos congénitos, así como adquirir habilidades en la realización e interpretación de técnicas diagnósticas (p. ej., ecocardiografía, test cardiopulmonar, cateterismo diagnóstico...). Los puntos fuertes del programa en el TCCCA son el enfoque multidisciplinario, con acceso de los especialistas en formación al servicio de embarazo de alto riesgo del Mount Sinai Hospital, la Unidad de Hipertensión Pulmonar y al programa de Rehabilitación Cardíaca de Toronto Western Hospital, y la estrecha relación con cardiología pediátrica a través del grupo de trabajo en transición.

Los profesionales en formación procedentes de la Cardiología de adultos se forman durante un periodo de entre 1-2 años, mientras que los procedentes de hospitales pediátricos se forman entre 12 y 18 meses (hasta un máximo de 24

meses) para alcanzar una formación de nivel 3. Durante este tiempo se ocupan de la consulta externa, la clínica de embarazo de alto riesgo, la ecocardiografía y el laboratorio de hemodinámica.

Investigación

Esenciales para mantener la calidad y la competencia profesional del centro son los programas de cooperación científica y la participación en estudios multicéntricos, cuyo objetivo es obtener datos basados en la evidencia sobre el manejo clínico y el tratamiento de los pacientes con CCA. Todos los profesionales involucrados en la atención de estos pacientes están obligados, en mayor o menor grado, a participar en proyectos de investigación clínica.

Cuestiones sin resolver

A pesar de estos logros, existen limitaciones y barreras, y algunas de ellas hacen difícil la aplicabilidad a nuestro sistema de salud del modelo canadiense.

Financiación

El gasto derivado de la asistencia a las cardiopatías congénitas es elevado, incluso para un país con un importante desarrollo económico como Canadá. Por eso, a pesar de que es necesario crear programas de CCA, la contratación de especialistas cualificados sigue siendo un reto para la administración en nuestro país.

Hay dos factores que contribuyen mayoritariamente al soporte económico de las UCCAs en Canadá:

- El sistema cuenta con una financiación privada al 30% y la participación pública en los gastos sanitarios es menor en las dos últimas décadas de la vida⁹, cuando la carga que el paciente supone para el sistema es mayor.
- El sistema dispone de centros de referencia y cuenta con numerosos profesionales en formación, participando activamente en las labores asistenciales.

En los términos en que está organizada la asistencia sanitaria en el modelo canadiense, el sistema resultaría ineficiente para la economía española. Habría que desarrollar un modelo financiero que lograra resultados similares con los mínimos gastos posibles o que adecue las contribuciones del programa de atención a las CCA a los ingresos generales del centro, para proyectar la asignación de recursos y de personal.

Formación de especialistas

Como en otros países, en España todavía son pocos los cardiólogos adecuadamente cualificados para atender a la numerosa población de pacientes con CCA. Está claro que adquirir los conocimientos necesarios para obtener esta cualificación exclusivamente sobre la base de la experiencia clínica durante años de trabajo depende del volumen de casos y de la casuística individual. Por eso, se requieren programas de formación. No obstante, los fondos dedicados a ellos, tanto en centros españoles como internacionales de referencia, son aún limitados y no garantizan que dispongamos en un

futuro próximo de un número suficiente de profesionales cualificados para atender a esta población emergente.

Déficit de personal especializado en las UCCA

Existe déficit de personal cualificado, no sólo entre los cardiólogos. También otros miembros de los equipos que deben componer una UCCA (enfermeras, técnicos de ecocardiografía, cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardiacos...) tienen que formarse e incorporarse a la actividad asistencial a medida que crece el número de pacientes con CCA. Sin embargo, las UCCA no resultan rentables a la administración. La complejidad de estos pacientes hace que el consumo de recursos por caso sea muy elevado, tanto en tiempo como en gasto económico, y existen grandes dificultades para la contratación de personal suficiente para atender el volumen real de pacientes, particularmente cuando el personal dedicado a ello a tiempo completo es escaso.

Escaso plan de atención regional

Ontario, con una población de 12 millones de habitantes, cuenta con un centro nacional o regional y cuatro centros locales afiliados. Por el contrario, en España la organización regional de la asistencia todavía no es óptima. Algunos pacientes se ven obligados a viajar grandes distancias para ser evaluados y tratados en un centro especializado. Esto supone un gasto adicional de tiempo y dinero que apoya la necesidad de difundir la experiencia en este campo para permitir una mejor distribución geográfica de los programas.

Listas de espera

Las listas de espera siguen siendo un problema importante, sobre todo si se compara el tiempo de retraso en la asistencia con el de otros problemas de salud del adulto. A pesar de que no existen otros centros en Ontario con capacitación específica para realizar los procedimientos diagnósticos y terapéuticos necesarios en esta población (como RM cardíaca, TC cardíaca, cateterismo, cirugía), la asignación de tiempos para estas exploraciones en el centro no es suficiente para atender las necesidades de toda la región.

División de la asistencia

La atención se organiza de manera multidisciplinaria, y para ello existen programas de consulta con otros especialistas (insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, electrofisiología, etc.). Sin embargo, el grado requerido de especialización con frecuencia da lugar a la compartimentación excesiva de la atención médica, con la consiguiente pérdida de la responsabilidad primaria del cardiólogo especialista en CCA (que con frecuencia asume el papel del médico de familia) en el tratamiento de los pacientes.

Interfase cardiología pediátrica/cardiología de adultos

Coordinar las responsabilidades de la atención pediátrica con la atención de adultos en los centros regionales y nacionales requiere aún un mayor esfuerzo. Aunque Canadá también

está liderando la creación de programas de transición, integrar los sistemas pediátricos y adultos sigue siendo un reto, y en Toronto el pediatra aún no comparte su actividad en la clínica de transición con el cardiólogo de adultos. Probablemente, la actividad conjunta facilitaría la confianza del paciente en sus futuros cuidadores y supondría una experiencia tranquilizadora para el paciente y para las familias.

Conclusiones

Los pacientes adultos con cardiopatías congénitas son una nueva población en continuo crecimiento y con características especiales que difieren del resto de los pacientes. Actualmente no hay suficientes cardiólogos de adultos suficientemente formados en el manejo de enfermedades cardíacas congénitas, y los centros para adultos no disponen de los recursos humanos y del equipamiento necesario para atender la demanda. Hay que validar la inversión realizada en estos pacientes durante la infancia y que les permitió sobrevivir hasta la edad adulta. La mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita sólo han sido reparados y requieren de la atención permanente, integral y especializada de un equipo multidisciplinario con experiencia en CCA. Canadá, con un sistema de salud financiado con fondos principalmente públicos y accesibilidad universal a la salud para todos los canadienses, fue pionera en el desarrollo de una red de atención integral a las cardiopatías congénitas que agrupa el conocimiento y la experiencia de las instituciones en equipos multidisciplinarios de trabajo. Convendría valorar de qué manera este modelo de asistencia sanitaria podría aplicarse en Andalucía.

Financiación

Beca para estancia en el Extranjero de la Sociedad Andaluza de Cardiología, Beca de Formación Continuada de la Asociación Sanitaria Virgen Macarena, de Sevilla.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reid GJ, Webb GD, Barzel M, et al. Estimates of life expectancy by adolescents and young adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:349-55.
2. American College of Cardiology. 32nd Bethesda Conference: Care of the Adult with Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1161-98.
3. Vazquez R, Alvarez JM, Alvarez A, et al. *Plan integral de asistencia a las cardiopatías.* Junta de Andalucía: Consejería de Salud; 2005. p. 90.
4. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115:163-72.

5. Instituto Nacional de Estadística de Andalucía. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es:9002/censo2001>. (acceso, junio de 2010).
6. Registros de la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular sobre cirugía cardiaca de cardiopatías congénitas: 2004-2008. Disponible en: <http://www.seccv.es>. (acceso, junio de 2010).
7. Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart*. 2002; 88 Suppl 1:i1-14.
8. Moons P, Engelfriet P, Kaemmerer H, Meijboom FJ, Oechslin E, Mulder BJ. Delivery of care for adult patients with congenital heart disease in Europe: results from the Euro Heart Survey. *Eur Heart J*. 2006;27:1324-30.
9. Marelli AJ, Therrien J, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Pilote L. Planning the specialized care of adult congenital heart disease patients: from numbers to guidelines; an epidemiologic approach. *Am Heart J*. 2009;157:1-8.
10. Skorton DJ, Garson Jr A, Allen HD, et al. Task Force 5: Adults with congenital heart disease: Access to care. 32nd Bethesda Conference: Care of adults with Congenital heart disease. *JACC*. 2001;37:1161-98.
11. Kogon B, Plattner C, Leong T, et al. Adult congenital heart surgery: adult or pediatric facility? Adult or pediatric surgeon? *Ann Thorac Surg*. 2009;87:833-40.
12. Saidi A, Kovacs AH. Developing a transition program from pediatric to adult focused cardiology care. Practical considerations. *Congenit Heart Dis*. 2009;4:204-15.
13. Gurvitz MZ, Inkelas M, Lee M, Stout K, Escarce J, Chang RK. Changes in hospitalization patterns among patients with congenital heart disease during the transition from adolescence to adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49: 875-82.
14. Child JS, Collins-Nakai RL, Alpert JS, et al. Task force 3: workforce description and educational requirements for the care of adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1183-7.
15. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1035-84.
16. Marelli AJ, Beauchesne L, Mital S, Therrien J, Silversides CK. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease. *Can J Cardiol*. 2010;26:e65-9.
17. Therrien J, Dore A, Gersony W, et al., Canadian Cardiovascular Society. CCS Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part I. *Can J Cardiol*. 2001;17:940-59.
18. Oechslin EN. Modelos de asistencia sanitaria en Europa y América del Norte. *Rev Esp Cardiol*. 2009;9:3E-12E.



Artículo especial

¿Está bien valorada la cardiología de los hospitales comarcales?

Is Cardiology reasonably appreciated in district hospitals?

Ángela María Montijano Cabrera

Servicio de Cardiología, Hospital de Montilla, Montilla, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de abril de 2010

Aceptado el 30 de abril de 2010

Introducción

Las ventajas de disponer de hospitales comarcales son indiscutibles, pues para los usuarios resultan cómodos, accesibles y suficientes para atender la mayoría de sus problemas de salud. Sin embargo, aún subyace cierta valoración negativa, no por parte de estos como, sobre todo, del propio personal sanitario que no pocas veces rechaza formar parte de ellos. ¿Por qué están desprestigiados los hospitales comarcales? ¿Existen razones que expliquen esta paradoja?

Este manuscrito trata de hacer prevalecer el papel de muchos cardiólogos que trabajamos en hospitales comarcales en colaboración con nuestros correspondientes hospitales de referencia, y al servicio de aquellos ciudadanos con dificultad para acceder a los grandes centros hospitalarios.

¿Inferioridad o falta de proyección?

No es una falacia que los hospitales comarcales son relegados con frecuencia desde los hospitales de mayor nivel y las sociedades científicas. Otra cosa es que esté o no justificado.

Llama la atención que las aportaciones científicas realizadas por los comarcales son casi anecdóticas, tanto en términos de publicaciones –que se reducen a experiencias

concretas o a comunicaciones aisladas de casos peculiares–, como de participaciones en reuniones científicas. Del mismo modo, escasean las referencias a aspectos menos clínicos como su organización, la estimación de recursos necesarios o la definición de la labor concreta desempeñada por sus especialistas.

¿Está justificada esta exclusión? ¿Acaso no hay nada que aportar desde este tipo de hospitales? ¿Nos falta motivación? ¿Es nuestro trabajo de calidad inferior? ¿Se nos conoce lo suficiente para poder opinar? La respuesta es compleja y seguramente la culpa es compartida. Quizá subyacen cierto complejo de inferioridad y la autopercepción de que nuestro trabajo importa menos, solo porque nuestra labor no es original ni requiere tecnología sofisticada. Puede que desde los hospitales de nivel I-II o desde las asociaciones científicas no interese nuestra participación (oral o escrita) porque no resulta novedosa. Quizá es que no nos conocen suficientemente porque no nos proyectamos. Pero todo es cardiología y todo se complementa. Saber cómo trabajamos, qué perfil tienen nuestros pacientes, cómo se manejan o cómo se arquitecta nuestra relación con los hospitales de referencia puede ser interesante, y conocerlo ayudaría a mejorar nuestro trabajo y quizá el de otros, porque al fin y al cabo es una estructura que se repite. Y porque todos integramos la misma cadena sanitaria y en ella todos los eslabones somos

igualmente importantes y debemos estar adecuadamente ensamblados.

Cierto es que el variopinto perfil de los hospitales comarcales impide definir sus características de forma individualizada, pero sí se pueden conocer aspectos generales como la situación en la que se encuentran, qué se hace en ellos, o qué lugar ocupan en la red sanitaria. Ello ayudará a desmitificar la milonga de que la cardiología de los comarcales es de segunda línea, e incrementará el interés y la participación de estos cardiólogos en diferentes actividades científicas.

Expansión de los hospitales comarcales

Las necesidades y exigencias sanitarias de los pacientes cardiológicos crecen continuamente. Lógicamente, esta demanda difiere en cantidad y calidad de unas áreas a otras. Por fortuna, no solo hay conciencia sino actuaciones para afrontar esta cambiante situación, como son la reciente apertura de nuevos hospitales y la optimización del trabajo a través de la mayor dotación tecnológica y de personal, la superespecialización o la mejor gestión del acceso al sistema sanitario y del proceso asistencial¹.

En Andalucía, la extensión territorial y las condiciones orográficas suponían un escollo importante que salvar en determinadas zonas. Por ello, se propuso el objetivo de romper las barreras físicas que a muchos ciudadanos restringían el acceso a la asistencia sanitaria. En los últimos años se pretende acercar la sanidad al ciudadano y se están creando nuevos hospitales. A día de hoy, nuestra comunidad autónoma cuenta con más de 40 centros hospitalarios públicos², registrándose una marcada preferencia por inaugurar hospitales comarcales y CHARE dispersos por todo el territorio, que dan cobertura a poblaciones reducidas en enclaves concretos y distantes de los ya existentes. Podemos decir, pues, que estos centros se encuentran en expansión. Su cartera de servicios suele ser limitada pero todos incluyen cardiología. Apenas existen estudios de satisfacción, aunque sin duda, esta iniciativa es valorada positivamente por la población, pues se facilita el acceso al sistema sanitario, además de que se ahorran los costes económicos y personales del potencial desplazamiento hasta los hospitales de referencia³. Del mismo modo, si la administración apuesta por centros de estas características, asumimos que su perspectiva de los mismos es también favorable.

Adecuación de recursos humanos

En Andalucía trabajamos unos 300 cardiólogos. Se estima que las medias provinciales de cardiólogos oscilan entre 3-4 por 100.000 habitantes, siendo mayor en hospitales nivel I-II donde se desempeñan tareas que exigen una especialización adicional (como hemodinámica o electrofisiología)². Aunque cuantitativamente somos menos los cardiólogos que trabajamos en hospitales pequeños, representamos a día de hoy al grupo más numeroso de centros.

Si es o no adecuada la cifra de cardiólogos en hospitales comarcales y CHARE es difícil de determinar, pues son muy heterogéneos entre sí y además tal estimación depende de numerosas variables⁴. Las necesidades están condicionadas

por factores como la población atendida, la complejidad de las patologías asistidas, la tarea concreta de los cardiólogos o la colaboración con otros servicios.

Por otro lado, aún existiendo déficit de cardiólogos, podría ser una cuestión de compleja solución, ya que puede ser costoso encontrar candidatos dispuestos a trabajar con poca tecnología, a veces con la ingratitud de los servicios unipersonales y siempre sin practicar esa cardiología «galáctica» de los centros de nivel superior que a tantos seduce. Quizá es inmovilismo después de años asentados otro centro. Puede que incomodidad ante la necesidad de mantener y demostrar siempre un firme criterio, sin vacilaciones y con pocas opciones a tomar decisiones consensuadas. Existen, seguramente, tantas razones como cardiólogos rechacen la oferta, pero ninguna de ellas puede ni debe justificar el desprestigio de esta labor clínica extraordinaria y esencial, que no es una cardiología incompleta o «por defecto» y mutilada de las tecnologías más sofisticadas, sino capaz del llevar a cabo el manejo global de los pacientes cardiovasculares¹.

Pero además, puede existir una falsa percepción de infra-dotación de personal que no sea tal sino una cuestión organizativa, bien por una inadecuada definición del papel del cardiólogo y/o de un subóptimo esquema funcional. La solución viene aquí de la mano de nuevas fórmulas que mejoran el rendimiento y rentabilizan el trabajo³.

Funciones del cardiólogo en un hospital comarcal

Dentro de los hospitales comarcales y CHARE se incluyen unos con capacidad de hospitalización de algunos cientos de pacientes, y otros con camas casi virtuales. Y entre ambos extremos, todo un abanico de posibilidades, tamaños y estructuras, siempre con el cardiólogo inmerso en ellas. Por ello, quizá lo más sensato es definir las funciones primordiales y esenciales que debe ejercer un cardiólogo en estos centros y no deben ni pueden ser realizadas por otros facultativos¹. A partir de aquí, se abriría el espectro de actividades de acuerdo con la idiosincrasia de cada hospital.

En los comarcales, básicamente trabajamos como cardiólogos clínicos, pero progresivamente aumenta la complejidad de nuestras tareas¹. Hoy día es inconcebible prescindir de un ecocardiógrafo, un ergómetro o la posibilidad de realizar registros Holter-ECG en algún hospital, exploraciones que son llevadas a cabo por cardiólogos. En cuando a otras hay más variabilidad² no siempre explicada por el tamaño del centro sino, quizá a veces, por las inquietudes de sus profesionales.

Las mayores diferencias entre hospitales suelen referirse más bien a aspectos organizativos. El cardiólogo del comarcal resulta muchas veces polivalente. Tiene su actividad repartida entre hospitalización, consulta externa y exploraciones complementarias, en proporción y con fórmulas diferentes según las características de cada servicio. En la asistencia ambulatoria es donde más cambios evolutivos se observan. En ella, la adaptación de nuevos modelos gestión, más fácil aquí que en hospitales mayores, permite innovadoras mejoras. Se han propuesto diferentes fórmulas alternativas o complementarias a la consulta tradicional aún vigente, aunque la que ha demostrado eficacia y eficiencia y, de hecho tiende a

implementarse en mayor número de centros es la asistencia de alta resolución, que además es valorada muy positivamente por todos los estamentos³.

Pero mientras que la asistencia ambulatoria siempre corre a cargo del cardiólogo, no parece existir un criterio unánime para la asistencia a enfermos ingresados. La escasa literatura disponible en este sentido se centra en dilucidar quién debe atender a los pacientes cardiológicos, y la conclusión extraída es que lo debe hacer quien esté capacitado para ello y tenga los recursos para hacerlo⁵. Lógicamente un cardiólogo dispone de conocimientos y exploraciones específicos, pero en los hospitales más pequeños es imprescindible recurrir a la colaboración con otras especialidades y servicios¹ (en especial medicina interna o medicina intensiva), relegando al cardiólogo a funciones que ningún otro especialista puede realizar. Solo en los comarcales mayores, los cardiólogos pueden gestionarse de forma más o menos independiente y atienden sus propias camas.

En los comarcales se exige una tarea adicional. Al cardiólogo le corresponde decidir qué pacientes precisan otras pruebas diagnósticas o intervenciones y, consecuentemente, quiénes deben ser derivados a centros de referencia desde donde posteriormente regresarán para continuar seguimiento clínico. Así se puede decir, que se actúa de cara al paciente resolviendo su problema de salud y al mismo tiempo como ayuda al hospital de nivel superior.

Conclusiones

Los hospitales comarcales están en expansión para mejorar cuantitativa y cualitativamente la asistencia sanitaria,

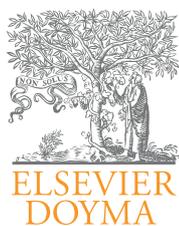
facilitando el acceso de un amplio número de usuarios. En ellos, los cardiólogos realizamos una labor clínica soportada por exploraciones básicas, lo que nos permite tanto resolver un alto porcentaje de los problemas de consulta, como determinar qué pacientes necesitan ser derivados a centros de referencia. Esta labor es importante, debe ser reconocida, proyectada, y nunca minusvalorada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escaned J, Rydén L, Zamorano JL, Poole-Wilson P, Fuster V, Gitt A, et al. Tendencias y contextos en la práctica de la cardiología de los próximos 15 años. La Declaración de Madrid: un documento de la Conferencia Europea sobre el Futuro de la cardiología, Madrid, 2-3 de junio de 2006. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:294-8.
2. *Plan Integral de Atención a las Cardiopatías en Andalucía (2005-2009)*. Sevilla: Conserjería de Salud; 2007.
3. Montijano A, Caballero J. La consulta de acto único en cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2007;7(Supl C): 30C-6C.
4. De Teresa E, Alonso-Pulpón LA, Barber A, Bover R, Castro A, Cruz JM, et al. Desequilibrio entre la oferta y las necesidades de cardiólogos en España. Análisis de la situación actual, previsiones futuras y propuestas de solución. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:703-17.
5. Anguita M, Vallés F. ¿Quién debe tratar la insuficiencia cardiaca? *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:815-8.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Artículo especial

Homocisteína y cardiopatía isquémica: ¿marcador pronóstico o diana terapéutica?

Homocysteine and ischaemic heart disease: prognostic marker or therapeutic target

José Manuel García-Pinilla* y Eduardo de Teresa Galván

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2010

Aceptado el 30 de abril de 2010

Antecedentes

La descripción de las homocistinurias, una serie de enfermedades originadas por mutaciones genéticas en los enzimas implicados en la degradación de los aminoácidos azufrados, y caracterizadas por una arteriosclerosis severa y precoz junto a fenómenos tromboembólicos sistémicos, motivó un interés creciente por la posible relación entre la elevación de la homocisteína plasmática y el desarrollo y evolución de las enfermedades cardiovasculares. Fruto de ello, varios estudios epidemiológicos pusieron de manifiesto que la elevación moderada de las concentraciones de homocisteína en plasma parecía relacionarse con la aterogénesis de manera independiente de los factores de riesgo clásicos.

Discusión

¿Marcador pronóstico?

El papel de la hiperhomocisteinemia en el desarrollo de la arteriosclerosis está bien establecido. Si bien la hiperhomocisteinemia moderada se relacionó con un aumento

del riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular, esta asociación ha sido sistemáticamente mayor en los estudios retrospectivos que en los prospectivos. Así, en el primero de los estudios epidemiológicos se objetivó una fuerte asociación, mientras que modelos prospectivos más recientes encontraron una asociación más débil, estimándose que una reducción de 3 $\mu\text{mol/l}$ se asociaba a una reducción del riesgo relativo de enfermedad coronaria del 11% y de ictus del 19%. Todos los grandes metaanálisis realizados en la última década han mostrado resultados consistentes, de manera que hoy en día se puede considerar a la hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, de manera que por cada elevación de 5 $\mu\text{mol/l}$ el riesgo de eventos cardiovasculares se incrementa un 9%, de manera independiente de los factores de riesgo clásicos¹.

Otro aspecto más polémico es su posible relación con el pronóstico de los pacientes que han presentado un evento cardiovascular. Sin embargo, a pesar de que algunos estudios prospectivos hayan encontrado una asociación entre la concentración plasmática de homocisteína y la recurrencia de eventos en pacientes tras un síndrome coronario agudo^{2,3}, que los niveles de homocisteína parecieran relacionarse con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pinilla@secardiologia.es (J.M. García-Pinilla).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.04.005

la mortalidad cardiaca en pacientes con enfermedad coronaria, y que en estudios experimentales y pequeños ensayos de intervención hayan objetivado un beneficio clínico tras la reducción de la homocisteína plasmática, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han evidenciado un efecto beneficioso del tratamiento reductor de la homocisteína plasmática sobre el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica manifiesta.

Por tanto, sigue sin estar claro que la hiperhomocisteinemia leve-moderada sea un factor de riesgo modificable de la arteriosclerosis y su papel causal con esta solo podría demostrarse en caso de que su reducción se asocie a una disminución del riesgo cardiovascular en estudios prospectivos.

Además, varios estudios han confirmado que algunos polimorfismos de enzimas relacionadas con el metabolismo de la homocisteína se relacionan con un aumento de la homocisteína plasmática pero no con el pronóstico de la enfermedad coronaria, probablemente por la necesidad de que otros factores, probablemente el déficit de folatos, se produzca de manera concomitante, hecho que no ha sido objeto de análisis hasta el momento⁴.

¿Diana terapéutica?

El ácido fólico y las vitaminas B6 y B12 son cofactores esenciales en el metabolismo de la homocisteína. Por tanto, los procesos que se relacionan con un déficit de folatos, B6 y/o B12 se asocian a un incremento en los niveles circulantes de homocisteína y, de igual manera, el suplemento de estos cofactores se asocia a una disminución de homocisteína incluso en individuos sanos. Numerosos estudios experimentales han objetivado que la disminución de la homocisteína basada en la administración de estos cofactores, provocaría un incremento en la biodisponibilidad vascular del óxido nítrico de manera indirecta (al disminuir prooxidantes) y de manera directa (mejoría de la función endotelial).

El conocimiento de la relación de la hiperhomocisteinemia con las enfermedades cardiovasculares fue la base para el desarrollo de la hipótesis de que su reducción mediante suplementos de fólico y vitaminas, podría reducir el riesgo cardiovascular en estrategias de prevención primaria y secundaria.

Así, tras una estrategia poblacional realizada en Estados Unidos y Canadá, consistente en fortificar la harina utilizada en alimentación con ácido fólico, se objetivó una reducción de la concentración plasmática de homocisteína en la población general. De manera concomitante se objetivó una reducción de la mortalidad por ictus en el mismo periodo de tiempo. Y, además, esta tendencia no se observó en otros países donde no se iniciaron los programas de fortificación. Por ello, la hipótesis sobre una posible influencia del suplemento de folatos sobre la mortalidad cardiovascular cobró fuerza.

Los resultados negativos en términos de pronóstico de varios estudios de intervención, consistentes en la administración de suplementos de folatos y complejos vitamínicos del grupo B de manera indiscriminada a individuos de alto riesgo cardiovascular y/o a pacientes que han sufrido un episodio isquémico cardiovascular previo, han echado por tierra el entusiasmo inicial de los estudios epidemiológicos.

Así, en el estudio VISP se comparó la influencia de la disminución de la homocisteína plasmática mediante el tratamiento con dosis altas o bajas de estos suplementos en la reducción de ictus recurrente, eventos coronarios y muerte total en pacientes con accidente cerebrovascular leve previo, sin encontrar beneficio en un seguimiento a 36 meses; si bien no se trató de un estudio controlado con placebo⁵.

En el estudio NORVIT⁶ se incluyeron más de 3.500 pacientes con infarto agudo de miocardio que se siguieron durante algo más de 3 años, sin encontrar mejoría en la supervivencia; aunque se debe tener en cuenta la posible existencia de confusores: la mayor parte de los eventos se produjeron en el primer año (un periodo en el cual incluso las estatinas confieren una menor protección) y se inició el tratamiento con otros fármacos con efectos pleiotrópicos directos como las propias estatinas y los IECA, que podrían haber enmascarado un hipotético efecto de la terapia reductora de homocisteína.

Finalmente, en el estudio HOPE-2⁷ se estudió la aparición de eventos cardiovasculares en una población de más de 5.000 individuos con enfermedad cardiovascular clínica o diabetes, en un seguimiento de 5 años. En él se evidenció una reducción del riesgo de ictus pero no se asoció a reducción de la mortalidad cardiovascular. Sin embargo, no se determinó el nivel de folatos basal a la hora de la inclusión. Además, una posible explicación a los resultados negativos de este estudio podría residir en que en áreas donde se ha realizado fortificación con folatos en la dieta, el efecto de éste ya se encuentra presente (de hecho existe evidencia experimental de que el efecto del folato en la pared vascular tiene un máximo que se alcanza con dosis muy bajas de suplemento, por lo que el empleo de dosis elevadas no tendría interés ni beneficio adicional).

Los estudios de intervención con suplementos de ácido fólico y complejos vitamínicos realizados hasta la fecha, que no han demostrado eficacia de estas medidas, se han basado en estrategias poblacionales amplias e indiscriminadas, dirigidas a pacientes con cardiopatía isquémica pero sin analizar el estado de la concentración de folatos previa a su inclusión. Es posible que estrategias de intervención basadas en el suplemento vitamínico de pacientes con cardiopatía isquémica y déficit basal de folatos arrojasen otro tipo de resultados. Sin embargo, la prevalencia del déficit de folatos en países de nuestro entorno es rara, por lo que un hipotético estudio en este sentido sería complicado ya que implicaría la necesidad de un cribado poblacional grande en busca de pacientes que reunieran ambos requisitos.

Posteriormente, un metaanálisis que incluye los 9 grandes estudios de intervención realizados en este campo⁸ demuestra que el tratamiento con folatos permite reducir la concentración plasmática de homocisteína pero no tiene efecto alguno en la prevención secundaria de eventos, desconociéndose su efecto en prevención primaria. De hecho, concluye que la evidencia actual no sostiene su determinación rutinaria en la estratificación de riesgo de individuos con riesgo cardiovascular moderado. El último de los metaanálisis realizados tampoco objetiva influencia pronóstica de los suplementos de B12-B6-folatos en individuos con/sin enfermedad cardiovascular⁹.

¿Cuándo se debe pensar en la intervención farmacológica para reducir la homocisteína plasmática? En primer lugar,

hemos de tener en cuenta que la dieta mediterránea es de por sí rica en vitaminas del grupo B; por lo que en países de nuestro entorno, los niveles poblacionales medios de homocisteína son sistemáticamente bajos. En primer lugar se debe identificar y revertir una hipotética causa de la hiperhomocisteinemia. Los cuadros leves (homocisteína plasmática 15–30 $\mu\text{mol/l}$) se suelen asociar a carencias nutricionales (típicamente asociados a regímenes vegetarianos), hipotiroidismo, fármacos... Los casos de hiperhomocisteinemia moderada (30–100 $\mu\text{mol/l}$) generalmente se relacionan con carencias moderadas-severas de B12 y/o fólico y/o insuficiencia renal. La presencia de una concentración plasmática de homocisteína superior a 100 $\mu\text{mol/l}$ se suele asociar a un déficit severo de B12 o trastornos genéticos enzimáticos del tipo de las homocistinurias. En estos casos se deben utilizar suplementos aunque existen no respondedores¹⁰.

Conclusión

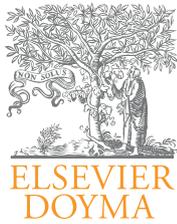
La hiperhomocisteinemia moderada y severa es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterioclerótica vascular general y coronaria particular. Su papel como marcador pronóstico en pacientes con enfermedad coronaria no está claro, y su determinación sistemática con este fin no se recomienda.

En casos seleccionados, particularmente jóvenes y mujeres con enfermedad cardiovascular, sin otros factores de riesgo cardiovasculares concomitantes, o en presencia de eventos aterotrombóticos de repetición y ausencia de factores de riesgo, su determinación podría tener interés diagnóstico, con el fin de identificar pacientes con alto riesgo de recurrencias clínicas que puedan beneficiarse de un tratamiento específico asociado al convencional.

Del mismo modo, las estrategias terapéuticas basadas en los suplementos de ácido fólico y vitaminas B12 y B6, tampoco se aceptan de manera generalizada a todos los pacientes con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo de eventos cardiovasculares. En casos de hiperhomocisteinemia moderada o severa, es prioritario la identificación de una causa modificable de esta, y de manera coadyuvante iniciar el tratamiento con dichos suplementos.

BIBLIOGRAFÍA

- Humphrey LL, Fu R, Rogers K, Freeman M, Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1203–12.
- García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro M, Gaitán MJ, Muñoz-Morán E, et al. Influence of high homocysteine and low folate plasmatic levels in médium-term prognosis after acute coronary síndromes. *Int J Cardiol.* 2007;118:220–6.
- García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Gómez-Doblas JJ, Jiménez-Navarro MF, Cabrera-Bueno F, Muñoz Morán E, et al. Hiperhomocisteinemia moderada, déficit basal de folatos y pronóstico del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Med Clin (Barc).* 2007;129:281–6.
- García-Pinilla JM, Espinosa-Caliani S, Jiménez-Navarro M, Gómez-Doblas JJ, Cabrera-Bueno F, Reyes-Engel A, et al. Influence of 677 C→T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase on medium-term prognosis after acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:142–7.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomised controlled trial. *JAMA.* 2004;291:565–75.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1578–88.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1567–77.
- Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009;151:496–507.
- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD006612.
- Antoniades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J.* 2009;30:6–15.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Editorial

Cardiocre: reflexiones editoriales de nuestro primer año

Cardiocre: Editorial reflections on our first year

CARDIOCORE, de la Sociedad Andaluza de Cardiología, comenzó su camino hace un año, y creemos que es el momento de hacer un alto en el singladura y analizar nuestra trayectoria editorial. Los tres objetivos principales que nos propusimos¹ fueron la revisión crítica de aspectos de patología cardiovascular de interés, fomentando la formación continuada de los socios; favorecer el conocimiento en la publicación biomédica, especialmente entre los más jóvenes, y lograr una mayor visibilidad de nuestros investigadores.

En relación con el primer objetivo propuesto, el primer año hemos tratado de forma pormenorizada la resincronización cardiaca, la valvulopatía aórtica, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardiaca. Durante este segundo año hemos completado la revisión de la insuficiencia cardiaca, y en este número tratamos en profundidad y desde una perspectiva multidisciplinar el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Es nuestro objetivo continuar con esta línea editorial, dedicando la mayor parte de la revista a la formación continuada a través de la revisión crítica directa por parte de diversos profesionales expertos y en muchos casos líderes de opinión, siempre desde una perspectiva multidisciplinar que nos acerque a otros profesionales que tratan enfermos con patología cardiovascular. Por el momento, en todos los temas tratados hemos contado con nuestros compañeros más implicados en el tratamiento de la patología cardiaca, los cirujanos cardiovasculares, aunque también con la visión de internistas, intensivistas, enfermeras e investigadores básicos del área cardiovascular. Es nuestra intención continuar con esta línea editorial y fomentar el intercambio de conocimientos con estos profesionales con el objetivo final de ayudar a conseguir una atención de excelencia para la población con enfermedades cardiovasculares.

Este primer objetivo ha sido reforzado tras la reciente aprobación por parte del Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) a nuestra revista CARDIOCORE la posibilidad de conseguir créditos oficiales a través de la misma, para todos los socios y suscriptores de la revista. Es sin duda un gran servicio para los socios de la Sociedad Andaluza de Cardiología y nos complace enormemente

la consecución de los mismos gracias al equipo editorial de CARDIOCORE.

En relación con el segundo objetivo propuesto —favorecer la formación en publicaciones biomédicas especialmente entre los más jóvenes—, estamos especialmente satisfechos. Desde la apertura el 1 de marzo del 2010 del sistema de envío electrónico de manuscritos recibimos durante el año 95 manuscritos que fueron siempre revisados por al menos dos evaluadores, salvo los manuscritos por encargo tipo Preguntas y Respuestas, base de la formación continuada de la revista. La respuesta, especialmente de los más jóvenes, ha sido excelente no sólo por el elevado número de manuscritos enviados, sino por su rapidez en la contestación a la revisión solicitada. Este trabajo no hubiera sido posible sin todos los revisores de CARDIOCORE (tabla 1), y nos gustaría agradecerlo en este momento a todos ellos. Este trabajo de formación a los autores más jóvenes con explicaciones pormenorizadas de detalles de su trabajo de investigación consiguiendo en muchos casos el ánimo del autor para completar el proceso editorial. Estamos pendientes de conseguir créditos del Comité de Acreditación de la Sociedad Española de Cardiología (CASEC) como reconocimiento de su inestable labor para los investigadores más jóvenes.

El equipo editorial ha realizado cursos de formación continuada en los últimos congresos anuales de nuestra sociedad. El año pasado tratamos la Preparación de Publicaciones Biomédicas, y en este reciente congreso el taller se centró en la preparación de proyectos de investigación. Asimismo, el apartado de formación continuada de la revista que ha conseguido un mayor número de descargas a través de la página web de la misma es el manuscrito que trata sobre la búsqueda de información biomédica en Pubmed². La página web de la Sociedad Andaluza, coordinada desde hace poco tiempo por el Dr. Candel, se constituye como un buen impulso para potenciar la formación de los socios con ideas que se apoyen en las nuevas tecnologías.

Por último, en relación con el tercer objetivo propuesto —favorecer la visibilidad de los trabajos de nuestros investigadores—, hemos conseguido desde el inicio de nuestra andadura incluir nuestra revista en EMBASE, Science Direct

Tabla 1 – Listado de revisores

Juan H. Alonso Briales
 Miguel Álvarez
 Jose María Arizón de Prado
 José María Arque y Gibernau
 Rafael Barba Pichardo
 Gonzalo Baron-Esquivias
 Alberto Barrera
 José Miguel Borrego Domínguez
 Manuela Bujalance
 Fernando Cabrera Bueno
 Antonio Castro Fernández
 Aurelio Cayuela Domínguez
 José María Cubero Gómez
 Luis Díaz de la Llera
 José Francisco Díaz Fernández
 Antonio Domínguez Franco
 Juan Carlos Fernández Guerrero
 Juan Antonio Fournier Andray
 José Manuel Franco Zapata
 Pastora Gallego García de Vinuesa
 Rocío García Orta
 José Manuel García-Pinilla
 Rocío Gil Pérez
 Emilio González Cocina
 Julio Gutiérrez de Loma
 Norberto Herrera
 Rafael Hidalgo Urbano
 Manuel F. Jiménez Navarro
 Manuel Lagares Carballo
 José López Haldón
 Félix Malpartida Torres
 Dolores Mesa Rubio
 Manuel de Mora-Martín
 Francisco J. Morales Ponce
 Eduardo Moreno Escobar
 Javier Muñoz García
 Soledad Ojeda Pineda
 Antonio Ordóñez Fernández
 Ricardo Pavón Jiménez
 Valle Pedrosa
 Alonso Pedrote Martínez
 Carlos Porras Martín
 Antonio Ramírez Moreno
 Alejandro Recio Mayoral
 Juan Robledo Carmona
 Isabel Rodríguez-Bailón
 Adolfo Romero
 Miguel Romero Moreno
 Nieves Romero-Rodríguez
 Luis Ruiz del Fresno
 Francisco Ruiz Mateas
 Martín Ruiz Ortiz
 Manuel Sancho Jaldón
 Jose Segura Saints-Gerons
 Luis Tercedor Sánchez
 Miguel Angel Ulecia Martínez
 Pedro Valdivielso Felices
 Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviejo
 Ricardo Vivancos Delgado
 Ricardo de Zayas Rueda

y Scopus. A través de estas amplias bases de revistas hemos tenido acceso a grandes bibliotecas virtuales, como la Biblioteca Virtual de Andalucía, y creemos que la visibilidad de nuestros investigadores ha crecido. También los enlaces desde la *Revista Española de Cardiología* han sido muy utilizados y hemos dado a conocer la revista a la Junta Directiva de la Sociedad Española de Cardiología, al Comité Editorial de la *Revista Española de Cardiología*, a las diferentes secciones de la Sociedad Española de Cardiología y sociedades científicas iberoamericanas.

Por toda esta actividad realizada, nos hemos visto obligados a aumentar el número de páginas de la revista *CARDIOCORE*: concretamente pasamos de 48 a 64 páginas, a través de 16 páginas electrónicas adicionales descritas en el sumario y con la misma validez que las páginas escritas pero con un ahorro económico para la sociedad. Esperamos con esta medida disminuir el tiempo entre la aceptación del manuscrito y su inclusión en un número de la revista. De todas maneras, cada manuscrito aceptado estará disponible en el apartado Avance Online con su número de identificación (doi) correspondiente, y puede ser consultado por otros investigadores.

Obviamente, mucha labor realizada es opaca y no bien cuantificable en estos momentos, pero fomentar la formación de los profesionales es siempre una labor destacable. La calidad de las revistas biomédicas no sólo se mide por índices bibliométricos, sino por su calidad y por el acercamiento a sus lectores³, y creemos sinceramente que todos los cambios de *CARDIOCORE* no sólo la han acercado a sus lectores, sino que ha aumentado el interés hacia ella. Las sociedades científicas deben fomentar las revistas biomédicas e «invertir» en ello como medio de alcanzar una atención de excelencia a la población en el área de enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez-Navarro MF, Cabrera-Bueno F, Recio-Mayoral A, et al. *Cardiocore*: una nueva revista biomédica. *Cardiocore*. 2010;45:1-2.
2. Marín-Martínez M, Romero-Cuevas M. Búsqueda de información biomédica. Recursos en la nueva interfaz de PubMed. *Cardiocore*. 2010;45:72-8.
3. Alfonso F. La apuesta de las sociedades científicas por las revistas biomédicas: *Cardiocore*, una revista de cardiología de calidad. *Cardiocore*. 2010;45:43-7.

Manuel F. Jiménez-Navarro*, Fernando Cabrera-Bueno,
 Nieves Romero-Rodríguez, Alejandro Recio-Mayoral y
 Antonio J. Muñoz-García
 Editores de *CARDIOCORE* de la Sociedad Andaluza de Cardiología

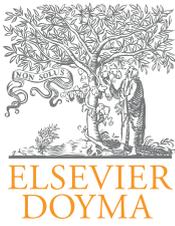
* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jimeneznavarro@secardiologia.es
 (M.F. Jiménez-Navarro).

doi:10.1016/j.carcor.2011.03.003

1889-898X/\$ – see front matter

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Editorial

Situación actual del manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del ST

The current status of management of acute myocardial infarction with ST elevation

El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) es un problema de salud pública en los países desarrollados, y actualmente afecta a más de tres millones de personas cada año. Las mejoras introducidas en el manejo del síndrome coronario agudo, tanto en la estratificación de riesgo como en el tratamiento de reperusión, el empleo de los nuevos fármacos adyuvantes de prevención secundaria, etc., han logrado reducir notablemente la morbimortalidad. Sin embargo, las tasas de mortalidad observadas en los registros son mucho más elevadas, lo que indica que los pacientes incluidos en los estudios aleatorizados presentan un riesgo menor que los que se encuentran en el mundo real. En este número, Ruiz del Fresno et al¹ analizan la situación epidemiológica del síndrome coronario agudo en Andalucía, presentando los datos aportados por el registro ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio). La mayoría de los pacientes con IAMCEST presentan una edad comprendida entre los 45 y los 75 años, y solamente el 10% son ancianos. Infraestimada por la exclusión de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos por la comorbilidad asociada, esta práctica sin embargo se irá modificando, dado que la expectativa de vida en los países desarrollados es mayor y, por tanto, posiblemente suponga un 40% de los pacientes con IAM. El 30% de los pacientes no reciben tratamiento de reperusión, y la mortalidad hospitalaria se sitúa en el 7,5%.

El punto clave del tratamiento de los pacientes con IAMCEST con menos de 12 h de evolución es restaurar el flujo coronario y reperfundir el tejido miocárdico, de forma farmacológica, administrando un fibrinolítico ya sea en el ámbito extrahospitalario u hospitalario, o bien de forma mecánica, con angioplastia coronaria percutánea primaria. En este número de CARDIOCORE se analizan mutuamente las estrategias a seguir desde el comienzo de los síntomas, el tratamiento óptimo de reperusión dependiendo del escenario clínico, la implementación de los programas de atención precoz y de

reperusión, el material terapéutico adyuvante que intenta mejorar los resultados de la reperusión; además se revisa el papel que representa la cirugía en el IAMCEST y cómo podemos mejorar el pronóstico con los avances aportados con el tratamiento de la terapia celular.

Todo paciente con un IAMCEST debe ser evaluado rápidamente con vistas a una terapia de reperusión que debe ponerse en marcha de forma precoz una vez haya tenido contacto con el sistema sanitario. Es importante tener presente que la terapia de reperusión ha de ser proporcionada con carácter urgente, de la forma más precoz posible; dado que el retraso en su administración se relaciona con peor evolución clínica, mayor tamaño del infarto y mayor mortalidad a corto y a largo plazo, nuestra actuación ha de ir encaminada a proporcionar una terapia de reperusión urgente con la finalidad de conseguir la reapertura de la arteria coronaria ocluida de la forma más rápida, efectiva y definitiva posible y conseguir la restauración del flujo epicárdico y microvascular. Y para lograr el tratamiento óptimo se debe comenzar a nivel extrahospitalario (Rosell-Ortiz et al² nos exponen la necesidad de la implementación de un servicio médico de emergencias integrado que permita una mejor accesibilidad del paciente con IAM al sistema sanitario y poder reducir el tiempo de retraso del paciente, que en Andalucía se sitúa en torno a los 60 min), conocer los recursos disponibles y aplicarlos, administrar el tratamiento de soporte y fundamental al paciente y proporcionar una red de atención médica coordinada entre los hospitales con distintos niveles de tecnología y capacidad para atender correctamente el paciente con infarto según la terapia de reperusión elegida.

Hay dos formas de tratamiento bien establecidas para conseguir restaurar de forma precoz la perfusión epicárdica y miocárdica tras un IAMCEST: la administración de fármacos fibrinolíticos intravenosos y la realización de una angioplastia primaria. Ambas tienen ventajas e inconvenientes, expuestas

de forma clara por Reina et al³. En condiciones óptimas, la angioplastia primaria parece ser más eficaz que la fibrinólisis en el objetivo de restaurar el flujo coronario y mejorar la evolución clínica de los pacientes con IAMCEST. Sin embargo, debido a las limitaciones logísticas y técnicas inherentes a la angioplastia, este tratamiento solamente se aplica en el 15 al 25% de los pacientes con IAM, a pesar del incremento suscitado en la última década, y que ha logrado aplicarse a mayor número de pacientes, superando el 4% que existía a principios de la década. Sin embargo, aún continúa siendo insatisfactorio si tenemos en cuenta las directrices marcadas por las diferentes sociedades científicas (Sociedad Europea de Cardiología), cuyo objetivo sería la aplicación de la angioplastia primaria al menos al 70% de los pacientes con infarto. La experiencia más conocida en nuestra comunidad la presenta el Hospital Virgen del Rocío, que dispone de un programa de angioplastia primaria, tras haber realizado una planificación y coordinación adecuada, y cuyos resultados, comunicados por Sánchez et al⁴, son satisfactorios tanto en tiempos (desde 61 hasta 110 min del tiempo puerta-balón) como en mortalidad (inferior al 5%).

Efectivamente, el tratamiento fibrinolítico constituye la terapia de reperusión mayoritariamente elegida en nuestro medio, a pesar de la superioridad de la angioplastia primaria, como nos comenta Reina et al³. El tratamiento fibrinolítico debe aplicarse precozmente y por personal experto. En los pacientes tratados rápidamente tras el comienzo de los síntomas, la fibrinólisis y la angioplastia primaria se asocian a resultados similares. El beneficio del tratamiento fibrinolítico en términos de mortalidad es mayor cuanto más precozmente se aplique, y cuando la fibrinólisis se realiza extrahospitalariamente se asocia a retrasos más cortos y a una menor mortalidad que cuando es realizada hospitalariamente.

La Dra. Martínez et al⁵ revisan en profundidad el amplio material terapéutico adyuvante, los pros y contras; su objetivo primordial en los pacientes con infarto de miocardio ha de ser restablecer el flujo coronario, y la correcta administración del tratamiento adyuvante, tanto anticoagulante como antiplaquetario, nos va a permitir unos resultados mejores, tanto macro como microvasculares, y esto se traduce en una menor tasa de complicaciones isquémicas y mayor preservación del miocardio.

En la actualidad, el papel de la cirugía en el IAMCEST es limitado, y sus indicaciones son analizadas por Aranda-Granados et al⁶. Los pacientes a los que se practica cirugía coronaria urgente constituyen un subgrupo muy seleccionado con fracaso de la trombólisis o la angioplastia, en los casos de anatomía desfavorable para angioplastia primaria, cuando existe un área miocárdica en riesgo muy extensa y siempre que pueda realizarse en las 3-4 h iniciales, y en el tratamiento de las temidas complicaciones mecánicas, cuya incidencia ha disminuido en los últimos 30 años debido a la estandarización de la revascularización precoz, aunque no de forma tan significativa como cabría esperar.

El pronóstico de los pacientes con IAM podemos mejorarlo en el seguimiento, según algunos estudios iniciales como los descritos en este número por Romero et al⁷, intentado sustituir el tejido necrótico por tejido cardiaco normal con capacidad contráctil, con la perfusión en la arteria responsable del infarto a partir del sexto día, fundamentalmente en pacientes con

infarto extenso, con función ventricular deprimida y médula ósea rica en progenitores hematopoyéticos, aunque los resultados presentados son todavía algo preliminares.

El manejo óptimo del IAMCEST requiere una coordinación sincronizada entre los diferentes profesionales que atienden el IAM, estableciendo redes de contacto, y la aplicación precoz del tratamiento de reperusión dependerá de los recursos disponibles. Sin embargo, ofrecer el mejor tratamiento no solamente va a depender de los profesionales, sino también de la aplicación de programas integrados por la administración. El amplio conocimiento abarcado con las nuevas investigaciones y las nuevas terapias antiplaquetarias y/o anticoagulantes, aunque con las limitaciones actuales, permitirá obtener mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz del Fresno L, García Alcántara A, Hernández Bayo A, en nombre del grupo ARIAM. Epidemiología del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST en Andalucía. *Cardiocre*. 2011;46:45-8.
2. Rosell-Ortiz F, Mellado-Vergel FJ. ¿Cómo podemos mejorar el tratamiento del Síndrome Coronario Agudo con elevación del ST desde la atención extrahospitalaria? *Cardiocre*. 2011;46:53-6.
3. Reina Total A, Maza B, Manzano F. ¿Cuál es el escenario actual de la reperusión en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del ST? *Cardiocre*. 2011;46:49-52.
4. Sánchez González A, Díaz de la Llera L, Villa Gil-Ortega M. Angioplastia de primaria en el infarto agudo de miocardio. Resultados de un hospital de tercer nivel en Andalucía. *Cardiocre*. 2011;46:57-60.
5. Martínez Santos P, Núñez Gil IJ, Fernández Ortiz A. Actualización en el tratamiento coadyuvante del síndrome coronario agudo con elevación del ST. *Cardiocre*. 2011;46:65-8.
6. Aranda-Granados P, González-López MT, Gutiérrez-de Loma J. Infarto agudo de miocardio y sus complicaciones. ¿Cuáles son las indicaciones quirúrgicas actuales? *Cardiocre*. 2011;46:61-4.
7. Romero Moreno M, Pan M, Suárez de Lezo J. Terapia celular en la regeneración miocárdica. *Cardiocre*. 2011;46:69-71.

Antonio J. Muñoz-García^{a,*}, Fernando Cabrera-Bueno^a,
Nieves Romero-Rodríguez^b, Alejandro Recio-Mayoral^c
y Manuel F. Jiménez Navarro^a

^a Área del Corazón, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España

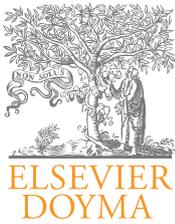
* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajmunozgarcia@secardiologia.es
(A.J. Muñoz-García).

doi:10.1016/j.carcor.2011.04.003

1889-898X/\$ – see front matter

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.



Preguntas y respuestas

Epidemiología del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST en Andalucía

Epidemiology of the acute coronary syndrome with ST segment elevation in Andalusia

Luis Ruiz del Fresno*, Ángel García-Alcántara y Agustín Hernández-Bayo, en nombre del Grupo ARIAM

Unidad de Medicina Intensiva, Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de marzo de 2011

Aceptado el 6 de marzo de 2011

La enfermedad coronaria es una enfermedad importante en los países desarrollados. Valga de ejemplo saber que, de los que estamos leyendo estas notas y tenemos alrededor de cuarenta años, la mitad desarrollaremos alguna manifestación de enfermedad coronaria a lo largo de nuestra vida (y una de cada tres lectoras)¹. En estas líneas resumimos la epidemiología del síndrome coronario agudo (SCA) con elevación del segmento ST (SCACEST) en la actualidad en Andalucía, pero a diferencia de otros artículos sobre epidemiología de la enfermedad coronaria, queremos describir la situación a un nivel más clínico que social, es decir, centrarnos más en las características de la fase aguda que tienen un impacto directo sobre el manejo clínico (perfil del paciente, forma en la que se presenta, cómo funciona el sistema sanitario y resultados que obtiene), y menos en las de impacto social o poblacional (incidencias o mortalidad por 100.000 habitantes...).

Fuente principal de información: proyecto ARIAM

Nuestra fuente principal de información es el proyecto ARIAM (Análisis del Retraso en el Infarto Agudo de Miocardio), un registro de enfermedad coronaria aguda multidisciplinario, centrado en problemas directamente asistenciales y con la orientación totalmente práctica de detectar puntos de mejora (inicialmente en el retraso hasta el tratamiento, y posteriormente en otros aspectos)². Se lleva realizando desde 1994, y el criterio de inclusión básico es tener un SCA e ingresar en una unidad de medicina intensiva. Los centros que aportan datos participan voluntariamente. En Andalucía, en los últimos 8 años han participado una media de 31 centros, lo que supone más del 90% de los hospitales del sistema sanitario público

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ruiz.jimenez@terra.es (L. Ruiz del Fresno).

1889-898X/\$ - see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2011.03.001

de Andalucía. La calidad de los datos recogidos en ARIAM-Andalucía se evaluó en 2004, en una auditoria realizada por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía (evaluada a su vez por otro revisor independiente) sobre los pacientes de 2002³. La conclusión es que «ARIAM y PEFEEX (Proyecto de Evaluación de la Fibrinólisis Extrahospitalaria) son representativos de la actividad asistencial para la zona y patología estudiada, por lo que deben ser reconocidos como buenos estimadores del manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del ST en Andalucía».

En el último informe elaborado sobre ARIAM-Andalucía se analiza el bienio 2008-2009 y se compara la situación actual con la de los años anteriores⁴. Desde 2002 hasta ahora ha aumentado el número de hospitales participantes y se han incorporado algunos de tercer nivel que habían dejado de aportar datos, por lo que pensamos que la representación de la muestra de SCACEST se ha mantenido o mejorado.

¿Cuántos SCACEST hay en Andalucía?

Durante el periodo 2002 a 2008 se han registrado en ARIAM-Andalucía una media de 3.454 SCA al año, de los que aproximadamente el 65% son SCACEST, lo que es coherente con las estimaciones de incidencia en nuestro medio de otros autores⁵.

En cuanto a la evolución en el tiempo, la tendencia en ARIAM-Andalucía a lo largo de este periodo es horizontal. En general, en los países desarrollados se está produciendo un descenso en la incidencia de cardiopatía isquémica.

¿Cómo son los pacientes con SCACEST en Andalucía?

- **Edad.** La edad media es de 65 años. En la distribución por grupos de edad, llama la atención que el 90% de nuestros pacientes con SCA tienen menos de 75 años, y el 20% menos de 45 años. Probablemente de edad media superior, ya que uno de los criterios de inclusión en el proyecto ARIAM es «haber ingresado en la UCI», lo que puede infrarrepresentar a pacientes más mayores, con más comorbilidad, etc. En las estimaciones de Marrugat et al, los mayores de 75 años padecen el 40% de los SCA. No se observa una tendencia temporal clara en cuanto a la edad.
- **Sexo.** El 75% de los pacientes con SCA incluidos en ARIAM-Andalucía son hombres, y sólo el 25% mujeres. Aquí también es posible que la distribución real sea algo distinta, por la concentración de cardiopatía isquémica en las mujeres en edades avanzadas, y por tanto más comorbilidad y posiblemente menos ingresos en la UCI. Las estimaciones de Marrugat et al dan un porcentaje mayor pero no muy diferente: aproximadamente un tercio de los infartos en España se producirían en mujeres.
- **Otros factores de riesgo.** Por orden de prevalencia, la mitad de los SCACEST en ARIAM-Andalucía tiene antecedentes de hipertensión arterial; el 40%, de tabaquismo y de dislipidemia, y el 30%, de diabetes mellitas. En comparación con los SCA sin elevación del segmento ST (SCASEST), los pacientes con SCACEST tienen más tabaquismo (41 vs 29%)

y menos hipertensión (49 vs 63%). No se ha estudiado ningún score de riesgo cardiovascular que permita un abordaje de los factores de riesgo más individualizado.

- **Retraso dependiente de paciente.** En el SCACEST el tiempo es un factor clave en el resultado. El beneficio de reperfundir disminuye de forma exponencial en las primeras horas: cuando se fibrinolisa en la primera hora, el NNT para evitar una muerte es de 15 aproximadamente (un 25% de las veces se aborta el infarto), a las 6 h el NNT es de 50, y va cayendo hasta hacerse clínicamente no significativo a partir de las 12 h de evolución⁶.

Este retraso total (inicio de síntomas a reperusión: S-R) se descompone en un primer tramo dependiente del paciente: desde el inicio de los síntomas al primer contacto con el sistema sanitario (S-PCM), y un segundo tramo dependiente del sistema sanitario desde PCM a reperusión (fibrinólisis o angioplastia). En Andalucía la mediana de S-PCM es de 60 min, y se ha mantenido constante a lo largo de estos años.

¿Qué hace el sistema sanitario en las primeras horas de evolución del SCACEST?

- **AAS.** En el conjunto de dispositivos sanitarios extrahospitalarios (centros de salud, dispositivos de cuidados críticos y urgencias, 112, etc.) se administra AAS a casi el 75% de los pacientes con SCACEST, y en las urgencias de los hospitales a un 86%. Estos valores, aun siendo buenos, deben mejorarse, ya que el AAS tiene el mismo impacto sobre la mortalidad que la fibrinólisis.
- **Tratamiento de reperusión,** mediante fibrinolíticos o coronariografía (inervenciónismo coronario percutáneo primario [ICPP]). En la figura 1 se muestra el porcentaje de pacientes con SCACEST en los que se intenta reperfundir y cómo. En la actualidad se hace un tratamiento de reperusión en casi las tres cuartas partes de los pacientes con SCACEST, y este porcentaje ha crecido más del 10% a lo largo de los últimos 8 años (60 vs 72%). De ellos, el porcentaje de pacientes que se fibrinolisa se ha mantenido estable (alrededor del 58% de los SCACEST), y el porcentaje de ICPP se ha multiplicado por 3 o por 4, pasando de aplicarse a menos del 4% en el periodo 2002-2003 a casi el 15% de los SCACEST en el bienio 2008-2009. Respecto a los pacientes con SCACEST que no reciben un tratamiento de reperusión, en el 80% se consideró que tenían contraindicaciones para la fibrinólisis. A lo largo de los 8 años anteriores este porcentaje ha bajado sustancialmente. Sin embargo, el porcentaje real de SCACEST no reperfundidos probablemente sea mayor, ya que los pacientes no reperfundidos suelen tener características que también se asocian a no ingreso en la UCI, y por tanto no inclusión en ARIAM (p. ej., mala situación funcional o comorbilidad importante), pero la tendencia a bajar probablemente sí es real. Las razones de no reperusión necesitan un estudio más detallado para identificar puntos de mejora, como intentar ICPP cuando la fibrinólisis esté contraindicada.
- **Retrasos dependientes del sistema sanitario:** desde el primer contacto médico a fibrinólisis (Aguja) o a inflado de Balón (PCM-A y PCM-B).

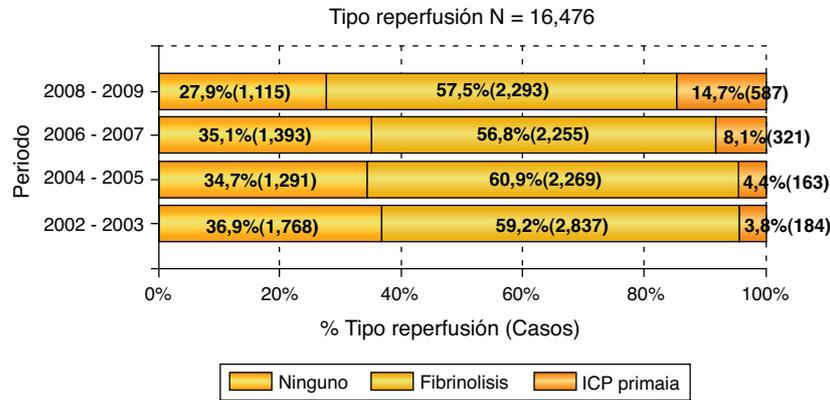


Figura 1 – Porcentaje de SCACEST que se intentan reperfundir y modalidad. Evolución por bienios. Fuente: ARIAM-Andalucía².

– PCM-A. La mediana en Andalucía es de 38 min, que es un valor bastante bueno si tenemos en cuenta el cambio de referencias en los últimos años en el establecimiento de objetivos: se ha pasado de pensar en el retraso desde la llegada al hospital hasta fibrinólisis/ICPP, a desde primer contacto médico a fibrinólisis/ICPP (incorporando en el mismo tramo el tiempo que se consume en el sistema sanitario extrahospitalario, que es donde empiezan realmente las oportunidades de reperfundir); en el primer caso se hablaba de retraso puerta-aguja y se estableció como objetivo el que fuera menor de 30 min. Éste es el retraso donde más mejoras se han realizado; en los primeros años de ARIAM se identificaron oportunidades para ahorrar tiempo dentro del hospital y se adoptaron diversas estrategias exitosas. Básicamente todas tenían en común: a) protocolizar el manejo del paciente con dolor torácico, y b) acercar la fibrinólisis a la puerta del hospital⁷. Ahora parece lógico hacer lo mismo fuera del hospital: protocolizar el manejo del dolor torácico y acercar más la reperusión al paciente, es decir, desarrollar la fibrinólisis extrahospitalaria.

La fibrinólisis extrahospitalaria se ha multiplicado por 4 (del 6% de las fibrinólisis en el 2002-2003 al 24% en 2008-2009); la fibrinólisis en urgencias también va creciendo, aunque más lentamente, y la fibrinólisis en la UCI se ha quedado prácticamente en la mitad que hace 8 años.

– PCM-B. Desde el primer contacto con el sistema sanitario al inflado del balón, la mediana en el registro ARIAM-Andalucía es de 140 min, sin que haya cambiado significativamente en el periodo estudiado. El PCM-B siempre es más largo que el PCM-A, ya que el ICPP necesita trasladar al paciente a un centro capacitado para ICPP, activar al equipo de ICPP, etc., pero dentro de unos límites, este inconveniente se compensa con creces por su mayor eficacia. Cuáles son esos límites, y qué otras características de los pacientes influyen en la elección de un método de reperusión u otro, es un tema controvertido, pero por ahora el estándar más aceptado es el retraso del PCM a inflado de balón (PCM-B) debe ser menor de 90 a 120 min⁸. La elección correcta entre fibrinólisis o ICPP depende mucho de las características del sistema sanitario fuera (fibrinólisis) y dentro (ICPP) del hospital, así

Tabla 1 – Mortalidad intrahospitalaria (%) de los pacientes con SCACEST, por bienios, desde 2002 a 2009

	2002-2003	2004-2005	2006-2007	2008-2009
UCI	6,39	6,07	5,57	6,03
Planta	2,38	1,93	1,96	1,61
Total	8,77	8	7,53	7,64

como de las características del paciente, por lo que está en debate mientras se hace una recomendación general a favor de ICPP si es posible en ese plazo.

- Otros fármacos importantes en fase aguda. El porcentaje de pacientes con SCACEST que al alta de la UCI están tomando beta-bloqueantes, IECA o estatinas en la actualidad es del 70% en los dos primeros casos, con un aumento de 10 puntos porcentuales a lo largo de los 8 años analizados, y del 90% en el caso de las estatinas, que se han doblado desde 2002 a 2008.

¿Cuáles son los resultados a corto plazo?

• **Mortalidad.** La mortalidad intra-UCI de los pacientes con SCACEST en Andalucía es en la actualidad del 6%, a la que hay que sumar otro 1,5% en los días siguientes en planta. La tendencia de ambas a lo largo del periodo estudiado es a disminuir (tabla 1). La mortalidad cruda de las mujeres con SCACEST es algo mayor que la de los hombres, al igual que en otros estudios, pero esa diferencia desaparece cuando se ajustan la mortalidad a las diferencias en factores pronóstico al ingreso¹.

La mediana de la estancia en UCI es de 2 días y en planta de 4, y en ambos casos ha mejorado con respecto a 2002 (fecha en que eran de 3 y 6 días, respectivamente).

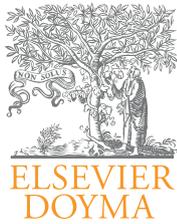
Conclusiones

El perfil de factores de riesgo y retraso dependiente del paciente en Andalucía se mantiene constante (60 min). El funcionamiento del sistema sanitario sí está cambiando: el porcentaje de pacientes a los que se intenta reperfundir está subiendo (más del 70%), la fibrinólisis extrahospitalaria y el intervencionismo coronario primario están creciendo muy

rápidamente. La mortalidad intrahospitalaria y la estancia hospitalaria van bajando: 7,5% y 6 días, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson PWF, Douglas PS. Epidemiology of coronary heart disease. En: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
2. Registro ARIAM Andalucía [acceso 15/12/2010]. Disponible en: www.ariam-andalucia.org.
3. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. Auditoría del Registro ARIAM-PEFEX en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Sevilla: Consejería de Salud; 2004.
4. Aguayo de Hoyos E, Benítez Parejo J, Colmenero Ruiz M, et al, coordinadores en representación del grupo ARIAM. Informe ARIAM-Andalucía 2008-2009. Digarza, mayo 2010.
5. Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55: 337-46.
6. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996;348: 771-5.
7. Ferriz Martín JA, Vera Almazán A, Álvarez Bueno M, et al. Tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio en el área de urgencias. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50: 689-95.
8. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:e1-47.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Preguntas y respuestas

¿Cuál es el escenario actual de la reperfusión en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del ST?

What is the current role of reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction with ST elevation?

Antonio Reina Toral*, Bernardino Maza Rodríguez y Francisco Manzano Manzano

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Unidad Coronaria, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2011

Aceptado el 10 de febrero de 2011

Introducción

Con el uso generalizado en los síndromes coronarios agudos con ST elevado (SCASTE) del intervencionismo coronario percutáneo (ICP), fibrinolíticos, antitrombóticos y prevención secundaria, la mortalidad total al mes se ha reducido al 4-6% en los estudios aleatorizados. No obstante, las tasas de mortalidad observadas en los registros son mucho más elevadas, lo que indica que los pacientes incluidos en estudios aleatorizados presentan un riesgo menor que los que se encuentran en el mundo real.

El tratamiento de reperfusión representa el elemento clave en el manejo de los pacientes con SCASTE. La reperfusión farmacológica o mecánica está indicada durante las primeras 12 h de la aparición de los síntomas en pacientes con elevación persistente del segmento ST o con un nuevo o sospecha de un nuevo bloqueo de rama en los que los síntomas no ceden

tras la administración de nitroglicerina. Existe una relación claramente demostrada entre las demoras en el tratamiento de reperfusión y la mortalidad hospitalaria en los SCASTE.

Fibrinólisis vs. ICP primario

La finalidad del tratamiento de reperfusión es la recanalización de la arteria relacionada con el infarto para limitar el tamaño de éste y mejorar el pronóstico a corto y a largo plazo. Dicha reperfusión se puede conseguir mediante tratamiento fibrinolítico y/o mediante ICP, pero mientras con ICP la tasa de recanalización efectiva es superior al 90%, con tratamiento fibrinolítico se llega tan sólo a aproximadamente el 55%. El ICP parece por tanto a priori el mejor método de reperfusión, pero existen problemas logísticos asociados a este método que determinan restricciones en su utilización. Para los pacientes

* Autor para correspondencia.

con SCASTE, el tiempo que transcurre desde el inicio del dolor hasta el tratamiento de reperfusión tiene una importancia crítica en el pronóstico¹. Hoy se acepta que la precocidad en el inicio del tratamiento de reperfusión es el factor pronóstico más importante independientemente del método utilizado. Por tanto, aunque está también aceptado que el ICP es superior en eficacia a la fibrinólisis, ésta debe iniciarse si el ICP no puede ser realizado rápidamente y por personal experto. En pacientes tratados muy precozmente tras el comienzo de los síntomas, fibrinólisis e ICP se asocian a resultados similares.

El beneficio del tratamiento fibrinolítico, en términos de mortalidad, es mayor cuanto más precozmente se aplique. En general, el beneficio absoluto más elevado se observa en los pacientes con mayor riesgo, aunque proporcionalmente el beneficio puede ser similar.

Comparada con la fibrinólisis realizada en el hospital, la fibrinólisis prehospitalaria se asocia a retrasos más cortos en el tiempo inicio síntomas-administración del fibrinolítico, así como a una menor mortalidad hospitalaria al mes y al año en pacientes con SCASTE.

El ensayo CAPTIM, que comparaba la fibrinólisis prehospitalaria vs. ICP primario en SCASTE, mostró que los pacientes aleatorizados dentro de las dos primeras horas del inicio de los síntomas y asignados a tratamiento fibrinolítico tuvieron una mortalidad a los 35 días del 2,2%, mientras que en los asignados a ICP primario fue del 5,7% ($p=0,058$). A los 5 años las diferencias de mortalidad entre el grupo asignado a fibrinólisis prehospitalaria y el de ICP primario no mostraban diferencias significativas, aunque entre los pacientes aleatorizados dentro de las primeras 2 h del inicio de los síntomas se mantenían las diferencias significativas en cuanto a mortalidad, siendo para el grupo de fibrinólisis prehospitalaria del 5,8%, por una mortalidad a los 5 años en el grupo de ICP primario del 11,1% (HR, 0,50; IC del 95%, 0,25-0,97; $p=0,04$)².

El tratamiento fibrinolítico se asocia a un ligero incremento en el riesgo de complicaciones hemorrágicas, en especial de accidentes cerebrovasculares (ACV), riesgo que se concentra en el primer día de tratamiento. La edad avanzada, el bajo peso corporal, el sexo femenino, la edad avanzada, el bajo peso corporal y la hipertensión sistólica y diastólica en el ingreso son predictores significativos de sangrado en general. En los últimos estudios realizados, la hemorragia intracraneal ocurrió en el 0,9-1% de la población estudiada. El resto de las complicaciones hemorrágicas significativas (que requieren transfusión sanguínea o que ponen en peligro la vida) ocurre en torno al 10% de los casos y suele relacionarse con pacientes a los que se les asocia un procedimiento invasivo.

Comparación de fármacos fibrinolíticos

El estudio GUSTO es el referente que estableció el régimen estándar de administración de tratamiento fibrinolítico con el que comparar nuevas pautas. La perfusión acelerada del agente activador tisular del plasminógeno (t-PA) específico de la fibrina y heparina intravenosa concomitante resultó en 10 muertes menos cada 1.000 pacientes tratados, comparada con la estreptocinasa, a costa de 3 ACV adicionales, aunque de éstos sólo uno quedó con déficit neurológico residual. El bolo único de TNK-tPA ajustado al peso es equivalente al t-PA

acelerado en cuanto a la mortalidad a los 30 días, pero se asocia a menor tasa de sangrados no cerebrales y menor necesidad de transfusiones sanguíneas. Esta forma de administración en bolo tiene la ventaja de la facilidad de administración, lo que facilita su uso en el medio prehospitalario.

El ICP primario se define como angioplastia y/o implantación de stents sin tratamiento fibrinolítico previo o concomitante, y es la opción terapéutica de elección siempre que pueda realizarse de forma rápida por un equipo experimentado. Esto implica que solamente los hospitales con un programa de cardiología intervencionista permanente (24 h/7 días) pueden realizar ICP primario como tratamiento sistemático en pacientes con SCASTE. Las guías americanas especifican que los requisitos mínimos para acreditar la capacidad de un centro es hemodinamistas que realicen >75 procedimientos programados al año y al menos 11 procedimientos en SCASTE, en un centro con un volumen anual de >400 procedimientos programados y >36 ICP primarios. En los centros con un gran volumen de procedimientos de ICP se observan tasas más bajas de procedimientos de ICP sometidos a ICP primario. El ICP primario es efectivo, ya que permite asegurar y mantener la permeabilidad coronaria, evitándose riesgos de sangrado de la fibrinólisis. Algunos estudios aleatorizados en los que se comparó el ICP primario con el tratamiento fibrinolítico intrahospitalario en centros médicos experimentados y con gran volumen de casos mostraron mayor efectividad en la restauración de la permeabilidad coronaria, menos reoclusiones, mejoría de la función residual del ventrículo izquierdo y mejores resultados clínicos con el ICP primario³. Cuando se compara con el tratamiento fibrinolítico, el ICP primario en SCASTE presenta a corto plazo menor mortalidad, menor número de reinfartos y menos ACV. A largo plazo, en ensayos clínicos se observan también reducciones de mortalidad y reinfartos, aunque este hecho no se percibía en estudios observacionales.

El establecimiento de un protocolo de *triage* para pacientes con SCASTE por parte de los equipos de emergencias prehospitalaria hacia hospitales con disponibilidad de ICP inmediato se ha demostrado un sistema útil para aumentar el uso del intervencionismo coronario urgente y acortar los retrasos en la aplicación del tratamiento de reperfusión y, en consecuencia, un descenso en la mortalidad⁴.

Tanto los estudios aleatorizados como los registros indican que los retrasos largos en la realización del ICP primario se asocian a peores resultados clínicos. El «tiempo de retraso relativo al ICP» es la diferencia teórica de tiempo entre el primer contacto con servicio sanitario y la dilatación del balón menos el tiempo desde el primer contacto hasta el tratamiento fibrinolítico. Sobre la base de ensayos aleatorizados se ha calculado que el tiempo de retraso del ICP que puede reducir el beneficio del ICP frente al tratamiento fibrinolítico varía entre 60 y 120 min, dependiendo del uso de fibrinolíticos. En los 192.509 pacientes incluidos en el registro americano NRMI⁵, el tiempo medio de retraso del ICP con que la tasa de mortalidad de las dos estrategias de reperfusión era igual fue de 114 min.

Teniendo en cuenta los estudios y registros, el ICP primario debe realizarse en las primeras 2 h tras el primer contacto con el sistema sanitario en todos los casos. En pacientes con

gran volumen de miocardio en riesgo, la demora debe ser más corta, pudiéndose considerar razonable la recomendación de una demora máxima de 90 min.

Los pacientes con contraindicación al tratamiento fibrinolítico tienen una morbimortalidad más elevada que los candidatos a este tratamiento. En ellos el ICP primario puede realizarse con éxito. Igualmente el ICP primario es el tratamiento de elección en pacientes con SCASTE en shock cardiogénico. A excepción de los pacientes en shock cardiogénico, en la fase aguda sólo se dilatará la lesión causal. La revascularización completa de otras lesiones puede realizarse más tarde, dependiendo de la isquemia residual.

En base a las evidencias publicadas, la American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) ha publicado unas recomendaciones sobre la derivación de pacientes para ICP en las que aconseja la elaboración consensuada por parte de equipos multidisciplinario e inter-nos de protocolos para la identificación de pacientes con SCASTE y de protocolos de sistema de derivación a centros con disponibilidad de ICP, especialmente para pacientes con contraindicación para fibrinólisis o con shock cardiogénico, y para casos en los que se ha realizado tratamiento fibrinolítico previo, así como el tratamiento complementario antitrombótico.

Otras alternativas

El ICP de rescate se define como el ICP realizado en una arteria coronaria que sigue ocluida a pesar del tratamiento fibrinolítico. Para identificar el fracaso de la fibrinólisis se suele utilizar la resolución del segmento ST <50% en las derivaciones con mayor elevación 60-90 min después de la instauración del tratamiento. Se ha demostrado que el ICP de rescate es factible y relativamente seguro. En un estudio aleatorizado con 427 pacientes (REACT), la tasa de supervivencia libre de eventos a los 6 meses tras fibrinólisis fallida fue significativamente superior en el grupo de ICP de rescate que en el sometido a repetición de fibrinólisis o tratamiento conservador⁶. En un metaanálisis reciente se observó que el ICP de rescate se asocia a una reducción significativa de la incidencia de insuficiencia cardiaca y reinfarto, con una tendencia hacia una mortalidad por todas las causas menos elevada que con la estrategia conservadora, a costa de un mayor riesgo de ACV y de complicaciones de sangrado. El ICP de rescate debe considerarse siempre que haya evidencia del fracaso de la fibrinólisis o evidencia clínica o electrocardiográfica de infarto de gran tamaño, y siempre que el procedimiento pueda realizarse dentro de un tiempo razonable de espera (hasta 12 h tras la aparición de los síntomas).

Dos ensayos recientes han aportado nueva luz en relación a la estrategia a seguir en los SCASTE. El CARESS-in-AMI⁷ estudió a 600 pacientes con SCASTE ≤ 75 años con un criterio de alto riesgo (elevación extensa del ST, bloqueo de rama de nueva aparición, infarto previo, grado Killip >2 o fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$) tratados inicialmente en centros sin disponibilidad de ICP con reteplasa a mitad de dosis, abciximab, heparina y AAS

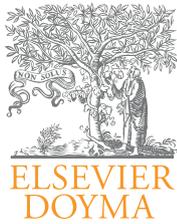
dentro de las 12 h desde el inicio de los síntomas. Todos los pacientes fueron aleatorizados a continuación para el traslado inmediato para realización de ICP primario o a recibir tratamiento estándar con traslado para ICP de rescate si era necesario. El objetivo principal (muerte, reinfarto e isquemia refractaria a los 30 días de la aleatorización) fue significativamente menor en el grupo de traslado inmediato para ICP respecto al grupo de tratamiento estándar (4,4% vs. 10,7%; $p=0,004$) (NNT=17). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en relación a complicaciones hemorrágicas o ACV.

El TRANSFER-AMI⁸ analizó la estrategia farmacoinvasiva en 1.059 pacientes con SCASTE de menos de 12 h de evolución que llegaron a un hospital sin disponibilidad para ICP primario y con al menos un criterio de riesgo, tratados con fibrinolíticos. Fueron aleatorizados a una estrategia farmacoinvasiva (traslado inmediato para ICP dentro de las 6 h siguientes al tratamiento fibrinolítico) o a tratamiento estándar tras tratamiento fibrinolítico que incluía ICP de rescate cuando no se cumplían criterios de reperfusión y el resto permaneció ingresado en el hospital inicial al menos 24 h, aconsejándose coronariografía en las dos primeras semanas. El objetivo principal fue la aparición a los 30 días de muerte, reinfarto, isquemia recurrente, presentación o empeoramiento de insuficiencia cardiaca, o shock cardiogénico. La incidencia del objetivo principal fue significativamente menor en el grupo de estrategia farmacoinvasiva respecto al grupo de estrategia estándar (11,0% vs. 17,2%; RR, 0,64; IC del 95%, 0,47-0,84; $p<0,004$). Hubo una ligera mayor incidencia de sangrado moderado en la estrategia farmacoinvasiva (13,0% vs. 9,0%; $p<0,036$). Estos resultados apoyan la estrategia de traslado sistemático de pacientes con SCASTE de alto riesgo tratados con fibrinólisis a un centro con disponibilidad para ICP añadiendo tratamiento antiagregante y antitrombótico de soporte. La ventana óptima entre la realización de la fibrinólisis y el ICP es de entre 2 y 24 h.

Basándose en los datos publicados hasta ahora, se sugiere una estrategia de actuación para pacientes con SCASTE en función del centro donde se presenten: si tienen o no disponibilidad para ICP inmediato. Los pacientes vistos en primer lugar en un centro con disponibilidad de ICP deben ser derivados rápidamente al laboratorio de hemodinámica, con un tratamiento adecuado antitrombótico, para la realización de un ICP. Los que llegan a un centro sin disponibilidad de ICP deben ser seleccionados para tratamiento fibrinolítico o derivación inmediata para ICP, dependiendo de diversos criterios clínicos que valoren el riesgo de mortalidad del SCASTE, el riesgo del tratamiento fibrinolítico, el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el tiempo necesario para llevar a cabo el traslado al centro de referencia con disponibilidad para ICP. Los pacientes que deben ser preferiblemente trasladados de forma inmediata a un centro para ICP son aquellos con mayores criterios de riesgo, mayor riesgo de sangrado por el tratamiento fibrinolítico, y los que se presentan con mayor retraso (>4 h desde el inicio de los síntomas), y siempre que el tiempo implícito por el traslado sea adecuado (<120 o <90 min para pacientes <75 años, o con infartos extensos o retraso desde el inicio de los síntomas <3 h). Cuando en estos pacientes se opta por tratamiento fibrinolítico, deberían ser trasladados a un centro para ICP en 3-24 h.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348:771-5.
2. Bonnefoy E, Steg PG, Bouctte F, et al., for the CAPTIM investigators. Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *Eur Heart J*. 2009;30:1598-606.
3. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13-20.
4. Le May MR, So DY, Dionne R, et al. A citywide protocol for primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;358:231-40.
5. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114:2019-25.
6. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005;353:2758-68.
7. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, et al. Immediate angioplasty versus standard therapy with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): an open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008;371:559-68.
8. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag, et al. Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;360:2705-2718.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

¿Cómo podemos mejorar el tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación del ST desde la atención extrahospitalaria?

How can we improve treatment of acute coronary syndrome with ST elevation outside the hospital?

Fernando Rosell-Ortiz^{a,*} y Francisco José Mellado-Vergel^b

^a Empresa Pública de Emergencias Sanitarias de Andalucía, Junta de Andalucía, Almería, España

^b Servicio de Urgencias del Hospital de Alta Resolución El Toyo, Empresa Pública Hospital de Poniente, Almería, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2011

Aceptado el 10 de febrero de 2011

Introducción

La cardiopatía isquémica sigue ocupando el primer o segundo puesto, dependiendo de si hablamos de hombres o de mujeres, respectivamente, en las causas de muerte en España. Aunque desde hace años se observa una disminución de la mortalidad hospitalaria por síndrome coronario agudo (SCA) con elevación del ST (SCACEST), este descenso no se traduce directamente en una disminución de la letalidad anual de la enfermedad, del orden de uno de cada dos pacientes en los que se confirma finalmente un infarto de miocardio con elevación de ST (IAMEST). Esta letalidad se mantiene ligada especialmente a dos grupos de pacientes: los que fallecen antes de llegar al hospital y los pacientes de más edad.

El SCACEST es un cuadro clínico cuyo pronóstico final está directamente condicionado por el tiempo. Dos son las razones

fundamentales: presenta complicaciones eléctricas iniciales que conducen a la muerte si no se tratan inmediatamente, y el tiempo de evolución, desde que comienzan los síntomas hasta que se proporciona un tratamiento de reperfusión adecuado, que condiciona la efectividad del mismo y se traduce en morbilidad final. Por ello, la primera asistencia, habitualmente en el medio extrahospitalario, requiere un abordaje sistematizado y dirigido a objetivos concretos: disminuir la mortalidad inicial y asegurar un tratamiento de reperfusión adecuado, en tiempo y forma, adaptado a los recursos reales disponibles en cada momento.

Mortalidad por fibrilación ventricular primaria

La mortalidad inicial del IAMEST está relacionada con las arritmias ventriculares malignas, fundamentalmente la fibrilación

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frosell@al.epes.es (F. Rosell-Ortiz).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.02.001

ventricular primaria, la que sucede de forma imprevista, sin síntomas previos de fallo cardiaco o shock cardiogénico. Una complicación letal que, paradójicamente, presenta un excelente pronóstico cuando se trata inmediatamente¹. Su incidencia se concentra en las primeras horas de evolución del infarto, con frecuencia fuera del hospital y antes de una atención y monitorización efectiva del paciente, siendo la principal causa de muerte por IAMEST evitable con una atención sanitaria a tiempo. El acceso a una desfibrilación temprana supuso el nacimiento de los servicios de cuidados intensivos y la primera gran reducción de la mortalidad por infarto. En la actualidad, ésta es una de las principales indicaciones y objetivos de los servicios extrahospitalarios de emergencias (SEM)².

Tratamiento de reperfusión

La necesidad de restablecer el flujo en la arteria responsable del infarto es el núcleo central del tratamiento en los pacientes que cursan con un SCACEST. Las opciones disponibles —trombólisis química e intervencionismo mecánico (intervencionismo coronario percutáneo [ICP] o angioplastia [ACTP])— han sido larga y profusamente estudiados. De hecho, pocos tratamientos en medicina han sido tan analizados, comparados, sometidos a ensayos, valorados en registros, metaanálisis, plasmados en guías de práctica clínica y en su posterior traducción a la clínica diaria. Después de años de controversias, este cúmulo de información ha consolidado unas premisas unánimemente refrendadas²:

- Es imprescindible la aplicación de tratamiento antiplaquetario y anticoagulante lo antes posible.
- Hay que obtener el tratamiento de reperfusión al mayor número posible de pacientes.
- Cualquier estrategia de reperfusión es tiempo-dependiente en sus resultados, y eso afecta especialmente a los pacientes atendidos en las primeras 2-3 h desde el inicio de síntomas, donde los retrasos en el tratamiento inciden drásticamente en la morbimortalidad final³.
- Se debe realizar ICP siempre. Los pacientes con IAMEST deben recibir ICP primario y, en caso de no ser accesible en tiempo y forma, un ICP precoz, ajustado a las recomendaciones de tiempo estandarizadas, bien como estrategia de rescate tras trombólisis fallida, bien como ICP del día siguiente tras trombólisis efectiva³.

Servicios extrahospitalarios de emergencias. El primer contacto médico

Los SEM están constituidos por una serie de equipos medicalizados, dependientes de un centro coordinador donde se reciben las llamadas telefónicas de petición de asistencia y se asignan los recursos sanitarios más adecuados a cada situación. Su labor, por tanto, es doble: la asistencia directa a los pacientes, y la coordinación de los diferentes recursos sanitarios de un área determinada. Tanto en la labor asistencial directa como en la de coordinación constituyen el primer contacto médico para muchos pacientes. Este término, felizmente resaltado en la guía clínica europea de atención al IAMEST², implica la responsabilidad de sospechar el cuadro, atajar las

mueres evitables facilitando el acceso a una desfibrilación temprana, diagnosticar e indicar el tratamiento de reperfusión más adecuado y accesible para cada paciente.

La identificación temprana del cuadro incluye el reconocimiento de los síntomas y su posible gravedad por el propio paciente, el contacto con los SEM, la sospecha de estar ante un posible SCA y el envío inmediato de un recurso adecuado.

Cuando se accede al paciente, la evaluación clínica rápida y dirigida y su caracterización según el electrocardiograma es el requisito clave de la atención inicial. Una vez establecido el diagnóstico, se deben tomar las medidas básicas de vigilancia (monitorización continua, acceso venoso, constantes, saturación de O₂) con valoración clínica del riesgo (clase Killip) y del tratamiento: antiagregación con AAS y clopidogrel (dependiendo de la opción de reperfusión que se indique) y analgesia (opiáceos y el uso de nitroglicerina por el efecto analgésico de la vasodilatación). Otras medidas de tratamiento convencional (oxígeno a bajo flujo, sedación, antieméticos) dependen de la situación del paciente. Estos cuidados iniciales se deben tomar simultáneamente a la indicación de tratamiento de reperfusión.

La experiencia sobre estrategias de tratamiento del IAMEST en diversos países aconseja un funcionamiento en red, con la decisión de reperfusión por parte del equipo de emergencias in situ y el centro de coordinación como eje de distribución y decisión para facilitar la derivación de los pacientes, buscando preferentemente un ICP primario. Este paso implica acuerdos locales para conocer la realidad de los recursos y buscar la máxima efectividad, teniendo como referencia la necesidad de tratar al mayor número posible de pacientes dentro de los estándares de calidad marcados⁴.

Optimización del tratamiento prehospitalario

Mejorar el tratamiento extrahospitalario de los pacientes con SCACEST implica una actuación multifactorial: el paciente y su accesibilidad al sistema sanitario y la respuesta de éste en conjunto (servicios extra e intrahospitalarios). Sobre estos aspectos generales debe existir una política establecida de evaluación y mejora de la calidad asistencial con atención específica a la seguridad del paciente. Los pasos fundamentales a establecer serían:

- Mejorar la accesibilidad de los pacientes a los SEM. Una proporción importante de pacientes acude a los centros hospitalarios por sus propios medios sin contacto sanitario previo. Se debe:
 - Favorecer el reconocimiento de síntomas y su gravedad por los pacientes (actuación sobre grupos de riesgo) y la necesidad de avisar a los SEM.
 - Aumentar la cobertura de la población.
- Mejorar la respuesta de los centros de coordinación. Es bien conocido que entre el 20 y el 25% de los pacientes que sufren un IAMEST cursan con un cuadro clínico atípico y que, en estos casos, el tratamiento adecuado se retrasa y aumenta el riesgo y la mortalidad de los pacientes. En el caso de los SEM el acceso es telefónico, lo que supone unas características distintas y exige unas cautelas que minimicen el número de pacientes que no reciben la asistencia adecuada o en los que ésta se retrasa¹.

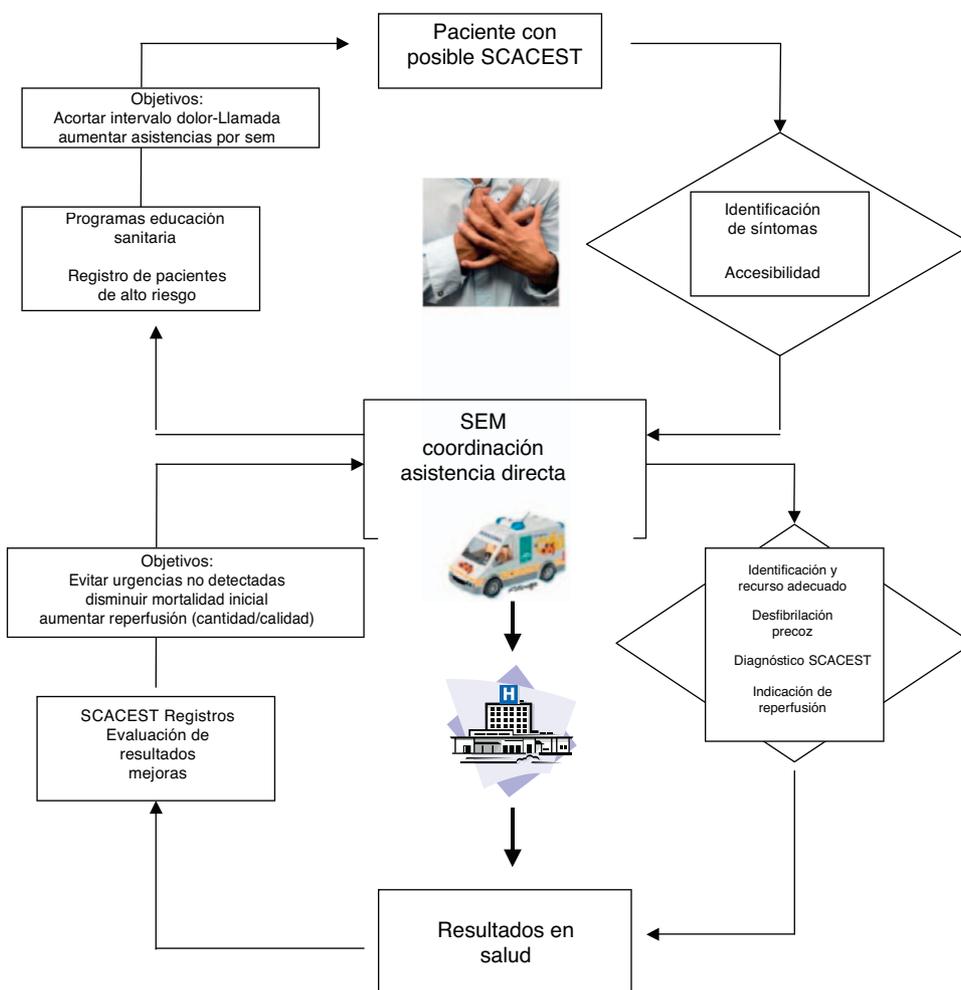


Figura 1 – Estrategia para mejorar la atención extrahospitalaria y los resultados en el tratamiento del SCACEST.

- Mejorar el acceso de los pacientes a una desfibrilación temprana. Los programas de acceso de la población a la desfibrilación automática (DEA) han demostrado aumentar la supervivencia, independientemente de que fuesen usados por personal sanitario o no. Los servicios de emergencias deben conocer y participar en las estrategias de entrenamiento, implantación y diseminación de dispositivos para la DEA. Constituye una de las recomendaciones básicas de las guías ILCOR 2010.
- Establecer, como primer contacto médico, la indicación de tratamiento de reperfusión. Para que pueda ser efectiva, se deben establecer los acuerdos necesarios para disponer de una estrategia adecuada a la realidad. Debe incluir: activación con llamada única del SEM, traslado directo por el equipo de emergencias a la sala de hemodinámica con el tratamiento previo acordado, antiagregación y anticoagulación, o trombólisis in situ cuando el tiempo de evolución y los intervalos de acceso al intervencionismo se lo aconsejen⁵.
- Objetivos medibles relacionados con los diferentes eslabones, accesibilidad, recurso asignado, cantidad y calidad de la reperfusión indicada/aplicada y seguridad del paciente:
 - *Accesibilidad.* Conocer y proponer mejoras en el número de pacientes con IAMEST que ingresan tras recibir asistencia extrahospitalaria.
 - *Asignación de recurso adecuado.* Conocer el porcentaje de pacientes que tras consultar por un posible SCA, ingresan en las siguientes 24 h desde la llamada por un IAMEST (emergencia no detectada). El objetivo ideal debe tender a cero.
 - *Cantidad de tratamientos de reperfusión indicados/aplicados.* Extender el acceso a un tratamiento de reperfusión al mayor número de pacientes (indicar reperfusión en el primer contacto al menos en el 80% de los pacientes diagnosticados de SCACEST).
 - *Calidad de los tratamientos de reperfusión.* Promover la adecuación de la reperfusión a los estándares de las guías de práctica clínica² (al menos el 80% de los pacientes reperfundidos dentro de los estándares de calidad). Para ello se deben establecer circuitos de acceso rápido a cuadros con posibilidad de ICP primario: diagnóstico del equipo de emergencias, activación de sala de hemodinámica con llamada única del SEM, derivación directa del paciente a sala y control de tiempos con análisis compartido de datos entre SEM y hospital. Dentro de estos criterios de

calidad se debe prestar atención específica a los retrasos en el tratamiento de los pacientes que son atendidos dentro de las 2 primeras horas de evolución, donde la opción de reperfusión debe ser cuidadosamente elegida en función de los intervalos y la situación clínica del paciente^{2,4,5}.

- a) Derivación directa para ICP primario (intervalo llamada hasta sala de hemodinámica <75 min).
 - b) Tratamiento trombolítico in situ cuando no es posible una ACTP dentro de los intervalos recomendados, especialmente en pacientes con menos de 3 h de evolución donde el tratamiento trombolítico muestra mayor eficacia (son cruciales los primeros 120 min). El tiempo inicio de asistencia-aguja debe ser menor de 30 min, facilitando traslados posteriores en caso de necesidad de ACTP de rescate y para ICP del día siguiente (estrategia fármaco-invasiva).
- Seguridad del paciente. En un doble sentido:
- a) Efectos adversos de los tratamientos aplicados, especialmente los sangrados asociados al tratamiento trombolítico, antiagregante y anticoagulante. Análisis de los casos con ictus hemorrágico.
 - b) Monitorización y evaluación de la no indicación de reperfusión en pacientes atendidos dentro de las 3 primeras horas de evolución. Tendencia anual.
 - c) Monitorización y tendencia anual de los pacientes tratados fuera de los intervalos recomendados⁴.

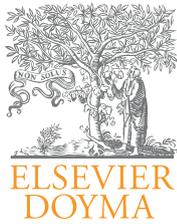
Conclusiones

La mejora del tratamiento extrahospitalario del SCACEST debe responder a una estrategia global definida (fig. 1), con

intervenciones sobre la accesibilidad de los pacientes, la respuesta de los centros de coordinación, la aplicación in situ de medidas básicas, e indicación y realización de reperfusión con criterios de calidad, acorde a los recursos reales disponibles. Esta estrategia debe estar monitorizada y evaluada dentro de un círculo de calidad que incluya también la seguridad de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosell-Ortiz F, Mellado-Vergel FJ, Ruiz-Bailén M, et al., en representación del grupo de investigadores del proyecto PEFEX. Tratamiento extrahospitalario y supervivencia al año de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST. Resultados del Proyecto para la Evaluación de la Fibrinólisis Extrahospitalaria (PEFEX). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:14–21.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-elevation. *Eur Heart J.* 2008;29:2909–45.
3. Danchin N, Coste P, Ferrières J, et al., for the FAST-MI Investigators. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the French Registry on Acute ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI). *Circulation.* 2008;118:268–76.
4. Lambert L, Brown K, Segal E, et al. Association between timeliness of reperfusion therapy and clinical outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *JAMA.* 2010;303:2148–55.
5. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallomthu BK, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006;114:2019–25.



Preguntas y respuestas

Angioplastia primaria en el infarto agudo de miocardio: resultados de un hospital de tercer nivel en Andalucía

Primary angioplasty in acute myocardial infarction with ST elevation: results from a tertiary university hospital in Andalusia (Spain)

Ángel Sánchez-González*, Luis Díaz de la Llera y Manuel Villa Gil-Ortega

Sección de Hemodinámica, Área del Corazón, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de diciembre de 2010

Aceptado el 9 de febrero de 2011

La angioplastia primaria en Europa y en nuestro medio

La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) y la fibrinólisis (FL) constituyen las dos alternativas de la terapia de reperfusión en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). Aunque las versiones más recientes de las guías europeas¹ recomiendan la ACTP como terapia de elección cuando se encuentra disponible dentro de los primeros 90-120 min desde el primer contacto médico (PCM), en España la FL sigue siendo todavía la modalidad de reperfusión predominante. En una reciente revisión de las estrategias de reperfusión en Europa², estamos en los escalones más bajos en el porcentaje de ACTP. Sin embargo, la situación en España no es homogénea, y comunidades como Murcia en el año 2000 y Galicia en el 2006 iniciaron programas en red para la asistencia con ACTP en el IAMCEST. Estas experiencias se han venido completando en el IAMCEST. Estas experiencias se han venido completando en el IAMCEST. Estas experiencias se han venido completando en el IAMCEST. Estas experiencias se han venido completando en el IAMCEST.

globales de reperfusión, favoreciendo por su mayor disponibilidad los programas de FL, y especialmente la FL extrahospitalaria. Por este motivo, Andalucía está entre las comunidades españolas con menor tasa de ACTP. Es cierto que las tasas globales de reperfusión en el IAMCEST son un indicador de mayor importancia que la propia elección entre FL y ACTP, y en Andalucía, al igual que en el resto de España, las tasas de pacientes con IAMCEST que no recibían ninguna forma de reperfusión eran preocupantes. Así, en el registro español MASCARA, el 32% de los pacientes con IAMCEST no recibieron terapia de reperfusión y sólo el 25% lo hicieron con ACTP³ (en Andalucía, sólo el 12% de ACTP en registro ARIAM 2007). Por tanto, es de importancia capital mejorar las tasas globales de reperfusión, pero la idea lógica de asumir que la mayor facilidad y disponibilidad de la fibrinólisis debería servir para potenciar los programas de FL en detrimento de la ACTP, en la práctica no se ha demostrado necesariamente cierta. Así, en la revisión europea son aludida², los países con peores índices de reperfusión son los que tienen un sistema basado predominantemente en la FL, mientras que, por el contrario, los países con sistemas eficientes de ACTP son los que

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angelj.sanchez@telefonica.net (Á. Sánchez-González).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.02.003

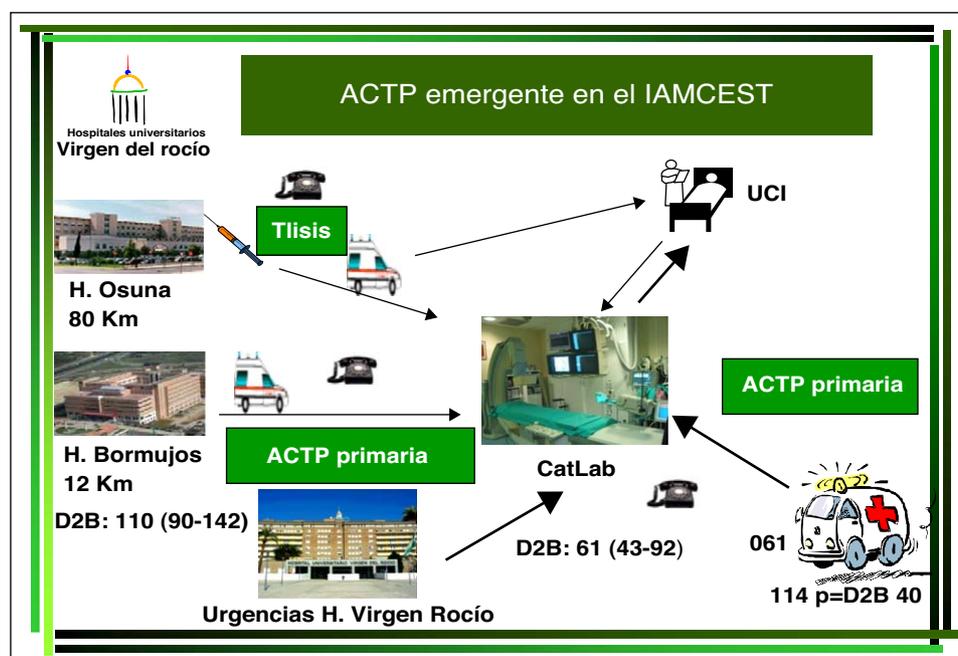


Figura 1 – Dispositivos de urgencias. Tlisis: trombólisis; D2B: tiempo puerta-balón desde el primer contacto médico.

alcanzan mayores tasas globales de reperfusión. Por este motivo, ahora se pretende mejorar no sólo la cantidad sino también la calidad del tratamiento de reperfusión, potenciando la creación de redes organizadas alrededor de centros de referencia con capacidad para ACTP, integradas por personal multidisciplinario en coordinación de acuerdo a un protocolo común. La iniciativa Stent For Life parte de la Sociedad Europea de Cardiología con el objetivo de llevar la ACTP al menos al 70% de los pacientes con IAMCEST. Nuestro programa tiene en cuenta en nuestra área a toda la red de urgencias y al 061, adecuando la respuesta con ACTP o FL en función de los tiempos, de las condiciones de traslado y de las circunstancias clínicas. El factor tiempo es un condicionante bien conocido. La elección de una modalidad u otra de reperfusión. Pero la idea de fijar intervalos fijos de tiempo (PCM-balón, tiempo de evolución de síntomas o de tiempo de retraso de la ACTP en relación a una FL) es una simplificación de la realidad. En la decisión de optar por FL o ACTP, o bien si procede un traslado directo para ACTP o una FL inicial con traslado para angioplastia secundaria, tienen también su peso condicionantes clínicos, entre los que el riesgo estimado de mortalidad cobra una gran importancia⁴.

La experiencia del Hospital Universitario Virgen del Rocío

En nuestro centro, en mayo de 2004 iniciamos un programa de ACTP para todos los pacientes con IAMCEST, inicialmente para los pacientes atendidos en nuestras urgencias o en traslado directo desde el 061 y posteriormente extendido a otros hospitales sin hemodinámica cuya distancia al nuestro permite un traslado adecuado y un cumplimiento de los indicadores de tiempo apropiados para las circunstancias clínicas de cada caso.

Aun cuando ya se practicaban angioplastias primarias en nuestro centro mucho tiempo atrás⁵, no existía un programa con una oferta universal, de manera que inicialmente se llevaban a cabo de una forma selectiva en base a criterios clínicos y de disponibilidad. El programa nace de la iniciativa propia de la Sección de Hemodinámica. Pronto se pasó a contar con dos salas de hemodinámica, 5 médicos, 6 enfermeros y 2 auxiliares que repartían el trabajo en dos salas en la mañana y una en la tarde (15 h-20 h) al que se añadía la alerta (un médico, 2 enfermeros, un auxiliar) desde las 20 h hasta las 8 de la mañana, y las 24 h en festivos. Esta dotación está sujeta a reducciones temporales por bajas, embarazo-maternidad y vacaciones. No existe remuneración económica alguna adicional al módulo de grama localizada en nuestra área para este programa.

La cobertura poblacional en atención directa de nuestro hospital alcanza 550.000 personas en Sevilla, y nuestra red integra a su vez el Hospital de San Juan de Dios en Bormujos, a 12 km de distancia, que cubre el área de Aljarafe, con 265.000 personas. Para este hospital existe, desde febrero de 2005, un programa de angioplastia primaria con transfer asistido por el 061 directamente a nuestra sala de hemodinámica. El segundo Hospital Comarcal en Osuna cubre una población de 175.000 personas, para las que la distancia de 80 km hasta nuestro centro hace de momento inviable la angioplastia primaria, estableciéndose un protocolo de FL y transfer secundario para ACTP de rescate o diferida en las primeras 24 h. Las situaciones de excepción a esta regla general desde este hospital son sometidas a angioplastia primaria con transfer en helicóptero del 061 o por medios terrestres (un factor limitante es la ausencia de una base 061 en esa localidad). Finalmente existen centros de urgencias de reciente creación, como CHARE de Utrera, con 50.000 personas, y otros dispositivos periféricos de urgencias que remiten pacientes a través del 061 (fig. 1).

Tabla 1 – Resultados del período 2007-2008

	TOTAL	%
Población	457	100%
Hombres/Mujeres	360/97	79/21%
Loc IAM (anterior/Inferior)	169/254	37/56%
Edad	60,9 ± 12a	
FRCV		
IAM Previo	49	10,7%
HTA	194	42,5%
DM	97	21,2%
Tabaquismo	285	62,4%
Dislipemia	140	30,6%
Procedencia		
HUVR	321	70,2%
Otros centros	136	29,8%
USO IIB/IIIA	408	89,0%
Procedimiento		
Metálico	332	72,6%
Farmacoactivo	95	20,8%
ACTP-Balón	21	4,6%
Combinación	9	1,9%
Mortalidad Hospitalaria/1 año	17/23	3,7%/5%
Reinfarto /TLR 1 año	32/37	7%/8%

Loc IAM: localización infarto; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HUVR: hospital Virgen del Rocío; TLR: nueva revascularización de la lesión tratada.

Desde un principio hemos operado con varias herramientas que han demostrado acortar los tiempos puerta-balón, y por ello han sido recomendadas por la iniciativa D2B del American College of Cardiology. Entre éstas cabe destacar la activación directa del hemodinamista de guardia en llamada única por el médico de urgencias (desde el medio hospitalario o extrahospitalario), el traslado directo a la sala de hemodinámica, el control de resultados con los centros de la red y la coordinación multidisciplinaria médica de la plantilla, con asistencias intensivos o de urgencias. Finalmente, la vía de salida del paciente desde hemodinámica es hacia nuestra unidad de intensivos, intermedia o, en su defecto, a la sala de críticos de urgencias. A las 24 h de curso estable puede considerarse de forma individualizada el retorno de cada paciente a su centro de procedencia.

En cuanto a la estrategia del procedimiento, desde el inicio la vía preferida de abordaje es la radial. Ya en una revisión bianual de nuestra actividad 2005-2007, más del 80% de los 461 pacientes estudiados tuvieron accesos radiales, reservando la vía femoral para casos emergentes con instrumentación compleja o vía radial inadecuada. En el 2004, nuestro grupo había comunicado la importante reducción de las complicaciones hemorrágicas de esta vía en relación a la vía femoral en pacientes con IAMCEST tratados mediante angioplastia⁵ durante nuestra experiencia inicial entre los años 2001 y 2003.

El régimen farmacológico habitual incluye AAS, dosis de carga de clopidogrel entre 300-600 mg y bolo intravenoso (i.v.) de heparina Na. El uso de abciximab (bolo i.v. y perfusión en 12 h) ha sido la estrategia más utilizada, con inicio del

tratamiento ya desde el área de urgencias o desde el hospital de origen. En el último año, algunos pacientes han sido tratados, bajo protocolo controlado, con bivalirudina en lugar de la combinación heparina-abciximab, de forma similar al protocolo HORIZONS AMI, si bien hemos extendido la perfusión de bivalirudina más allá de la finalización de la angioplastia, al mismo ritmo de mantenimiento hasta completar la perfusión preparada. Cuando hemos revisado la experiencia de los 100 primeros pacientes tratados con bivalirudina, la tasa de hemorragia mayor ha sido del 3%, similar a la del grupo comparativo de abciximab-heparina (3,5%; p = NS), por lo que en nuestra experiencia, cuando la vía de abordaje es mayoritariamente radial, el sangrado mayor es similar con ambas estrategias e inferior al registrado en el estudio HORIZONS AMI. Recientemente, en pacientes seleccionados, utilizamos dosis de carga de 60 mg de prasugrel en lugar de clopidogrel.

La estrategia de revascularización incluye el implante directo de un stent en la lesión de la arteria relacionada con el infarto, y en la actualidad la mayoría de los casos son pretratados con dispositivos de tromboaspiración simple, reservando la predilatación con balón cuando no es posible la tromboaspiración o su resultado es inadecuado para permitir el implante de un stent. Las lesiones significativas en vasos no relacionados con el infarto se tratan en un segundo procedimiento electivo diferido.

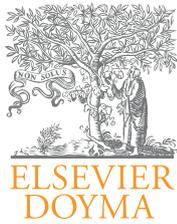
Resultados

Desde el año 2004 hemos tratado con ACTP a 1.522 pacientes (media, 229 pacientes/año; rango, 199-255). Ello supone una cifra aproximada de 282 ACTP por millón de personas en tiempos de cobertura del programa y 230 ACTP por millón en nuestra área de cobertura. Los pacientes no cubiertos en angioplastia primaria son sometidos a angioplastia diferida o en rescate, lo que supone un número añadido que ha oscilado entre 175 y 143 pacientes/año. De poder incorporar este volumen adicional de pacientes, nuestra unidad podría tratar a casi 400 pacientes con ACTP. Los resultados de del período 2007-2008 se presentaron en los Congresos de la Sociedad Española y Andaluza de Cardiología durante el año 2009 (tabla 1). Sobre un total de 457 pacientes, destaca el predominio de los hombres y una edad media de 61 años. Casi la tercera parte de la población es trasladada desde otro hospital. La mediana de tiempo puerta-balón (desde el PCM) fue de 61 min para los pacientes de nuestro hospital y de 110 min para los remitidos desde el Hospital San Juan de Dios, situado a 12 km. Cuando los pacientes eran trasladados directamente a sala por el 061 tras contacto directo con el equipo móvil, la mediana de tiempo sólo fue de 40 min. Durante este periodo de tiempo, el stent farmacológico se utilizó sólo en el 21% de los casos, y el uso de abciximab fue mayoritario. La mortalidad hospitalaria fue del 3,7%. En un seguimiento medio de 1 año, la mortalidad acumulada fue del 5%, el 7% presentó nuevo infarto y el 8% precisó una nueva revascularización no planeada.

Podemos concluir que con una adecuada planificación, coordinación y también con buenas dosis de entusiasmo es posible reproducir en nuestro entorno los mejores resultados comunicados en la literatura médica en el tratamiento del IAMCEST mediante ACTP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
2. Widimski P, Wijns W, Fajadet J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31:943-57.
3. Ferreira-González I, Permanyer-Miralda G, Marrugat J, et al. Estudio MASCARA (Manejo del Síndrome Coronario Agudo, Registro Actualizado). Resultados globales. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:803-16.
4. Tarantini G, Razzolini R, Napodano M, Bilato C, Ramondo A, Iliceto S. Acceptable reperfusion delay to prefer primary angioplasty over fibrin-specific thrombolytic therapy is affected (mainly) by the patient's mortality risk: 1 h does not fit all. *Eur Heart J*. 2010;31:676-83.
5. Díaz de la Llera LS, Fournier Andray JA, Gómez Moreno S, et al. Vía transradial en el tratamiento percutáneo del infarto agudo de miocardio con stents coronarios. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:732-6.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

Infarto agudo de miocardio y sus complicaciones. ¿Cuáles son las indicaciones quirúrgicas actuales?

Acute myocardial infarction and its complications. What are the current indications for surgical treatment?

Pedro J. Aranda-Granados*, M. Teresa González-López y Julio Gutiérrez-de Loma

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2011

Aceptado el 10 de febrero de 2011

Introducción

La revascularización miocárdica quirúrgica fue iniciada en el año 1967 con los estudios de Favaloro y Green. Con el paso de los años, los resultados globales de la cirugía coronaria han permanecido estables, a pesar de que en la actualidad el perfil de los pacientes ha empeorado de forma llamativa. El aumento de la edad media y de las comorbilidades se ve reflejado en la supervivencia de la cirugía coronaria a los 5, 10, 15 y 20 años, situándose en torno al 92, 80, 65 y 40%, respectivamente¹, con el 60% de los pacientes sin angina transcurridos 10 años desde la intervención.

En el último registro de intervenciones publicado por la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (2006-2008)² se realizaron más de 5.000 procedimientos de cirugía coronaria aislada con una mortalidad del 4% con circulación extracorpórea (CEC) y del 3,9% sin CEC. Sin embargo, si bien el

año 2000 la cirugía coronaria era el procedimiento quirúrgico más frecuente (49%), en la actualidad sólo supone el 28,5%, siendo la cirugía valvular el 40,6% de las intervenciones. La cirugía de las complicaciones del infarto agudo de miocardio (IAM) ha supuesto el 0,9% de las intervenciones totales, con una mortalidad del 3,4% desde 2008.

En nuestro centro, la mortalidad global de la cirugía coronaria aislada es del 1,8%, realizándose alrededor de 100 intervenciones anuales.

Este tipo de cirugía fue inicialmente concebida para el tratamiento de la angina estable, y posteriormente ensayada en el contexto del infarto de miocardio en fase aguda. El tratamiento quirúrgico de las complicaciones mecánicas del IAM sí sigue estando vigente en la actualidad, si bien afortunadamente la incidencia de éstas ha disminuido considerablemente tras el advenimiento de los tratamientos fibrinolíticos y de la angioplastia primaria.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drpedroaranda@gmail.com (P.J. Aranda-Granados).

1889-898X/\$ - see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2011.02.002

¿Existe un lugar para la revascularización miocárdica quirúrgica precoz en el seno del IAM?

Conceptualmente, la revascularización quirúrgica en las primeras horas tras un síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST) podría revertir la isquemia de forma eficaz, delimitando la extensión de la necrosis. No obstante, supondría añadir una agresión quirúrgica en el seno de una situación crítica.

Los estudios experimentales consideran que la ventana de viabilidad es corta, instaurándose la necrosis tras solamente 3 h. Tras el desarrollo de la trombólisis y la angioplastia primaria, se ha realizado un cambio gradual hacia el empleo de técnicas menos agresivas para reabrir la coronaria en la mayoría de los casos, a pesar de no contar con estudios aleatorizados en el momento presente.

En la actualidad, el tratamiento de elección es la angioplastia primaria, siendo así especialmente en centros de alto volumen de actividad programada y por intervencionistas experimentados³.

La fibrinólisis conlleva contraindicaciones, eficacia limitada en reperfusión y elevado riesgo hemorrágico y de retrombosis. Sin embargo, es una alternativa importante a la angioplastia primaria y permite instaurar un tratamiento en pacientes lejos de los hospitales de referencia. La «ACTP facilitada» (asociando fibrinolíticos, anti IIb-IIIa y tratamiento percutáneo) ha mostrado resultados contradictorios y será analizada en otros capítulos de esta monografía.

En el momento actual, los pacientes a los que se practica cirugía coronaria urgente constituyen un subgrupo muy seleccionado con fracaso de la trombólisis o de la angioplastia. La reoclusión precoz tras trombólisis aislada puede llegar al 25%, dependiendo de la severidad de las lesiones subyacentes. No obstante, en aquellos en los que se llega a plantear la cirugía, debe tenerse en cuenta a priori el riesgo hemorrágico que conlleva tras un tratamiento fibrinolítico. Por ello, incluso en este contexto, el rescate con angioplastia-stent es la primera elección, quedando también la cirugía en un segundo plano.

Los pacientes con lesiones severas multivaso, con lesión de tronco coronario o con baja fracción de eyección constituyen un grupo en los que sí es aceptable un tratamiento quirúrgico precoz (no urgente) realizado 24-36 h tras una trombólisis adecuada. En estos casos la mortalidad se sitúa en torno al 5%, con una tasa de reintervenciones por sangrado del 5%⁴.

La otra perspectiva con la que puede plantearse una cirugía coronaria en fase aguda o subaguda es en la prevención del reinfarcto precoz cuando existen otras lesiones coronarias en la coronariografía, así como para el control de los síntomas en caso de angina inestable postinfarto. En pacientes diabéticos, con baja fracción de eyección o pacientes multivaso, la cirugía revascularizadora puede ser una opción aún válida hoy en día.

Técnicamente, se recomienda la utilización de cardioplejía retrógrada y anterógrada en estos pacientes. Para ello, si estamos realizando el procedimiento dentro de las primeras 6 h, se recomienda iniciar la revascularización con el vaso culpable, reperfundiéndolo con solución cardiopléjica tan pronto como sea posible. Si han pasado más de 6 h, el orden es contrario,

iniciando la revascularización (y reperfusión) por el vaso de mayor calibre y las zonas en riesgo, dejando la ya infartada (y posiblemente no recuperable) para el final. El conducto elegido puede ser la vena safena o la mamaria interna, si bien la safena puede dar un mayor flujo inicial y permite emplearla como conducto para administrar cardioplejía anterógrada.

La cirugía realizada en fases posteriores del infarto (por angina postinfarto o anatomía coronaria de riesgo), fuera de situaciones emergentes, especialmente la que se lleva a cabo después de 72 h, ofrece resultados superponibles a la cirugía coronaria en el paciente con angina estable.

En conclusión, la cirugía de revascularización emergente en el SCACEST solamente se indicaría en casos de anatomía desfavorable para angioplastia primaria, o fallo de la misma, cuando existe un área miocárdica en riesgo muy extensa y siempre que pueda realizarse en las 3-4 h iniciales⁵. Una vez quede estabilizada la situación, tras la fibrinólisis y/o la angioplastia primaria de la lesión culpable, los pacientes considerados para cirugía deberían intervenir en los 3-7 primeros días.

¿Cuáles son las complicaciones mecánicas del IAM?

Existen 5 entidades nosológicas bien diferenciadas:

- Comunicación interventricular (CIV) postinfarto.
- Rotura cardíaca.
- Insuficiencia mitral isquémica aguda.
- Shock cardiogénico.
- Aneurisma ventricular izquierdo (complicación diferida).

La incidencia de estas complicaciones ha disminuido en los últimos 30 años debido a la estandarización de la revascularización precoz, aunque no de forma tan significativa como cabría esperar. El shock cardiogénico, una vez disminuida la mortalidad arritmogénica, se ha situado como la primera causa de muerte tras un IAM.

¿Cuál es la clave para el diagnóstico precoz?

La clave del diagnóstico precoz es la sospecha clínica y la ecocardiografía sistemática en todos los pacientes que presenten signos de bajo gasto en el seno de un IAM.

¿Cuál es el tratamiento más adecuado en la insuficiencia mitral postinfarto?

Entre el 30 y el 60% de los pacientes pueden presentar algún grado de insuficiencia mitral tras un infarto con elevación de ST. El grado de insuficiencia predice la mortalidad al año del IAM⁶.

El mecanismo puede ser la isquemia del músculo papilar, la rotura de éste o incluso la dilatación generalizada del ventrículo izquierdo, provocando un jet central. La mortalidad de la insuficiencia mitral severa post IAM alcanza el 90% sin tratamiento.

Si la sospecha es de disfunción isquémica del músculo papilar, puede intentarse una ACTP primaria sobre la arteria

culpable si se actúa en las primeras horas. Posteriormente, y sobre todo si la disfunción es severa, debe intervenir de urgencia y proceder a la sustitución de la válvula mitral con preservación de tejido subvalvular si es posible. Por lo general, si bien la válvula puede ser aparentemente sana, no está justificado emplear más tiempo en la reparación, así como asumir un mayor riesgo de reintervención precoz, especialmente si la situación es emergente.

Si se dispone de coronariografía previa, debe procederse también a la revascularización completa.

¿Ha mejorado la mortalidad de la CIV postinfarto?

La incidencia de la CIV postinfarto ha permanecido relativamente estable en los últimos años, y se estima en el 0,2% de los casos de SCACEST.

La mortalidad quirúrgica continúa siendo del 20 al 50% según las series. La ocurrencia de una CIV anterior, la instauración de shock cardiogénico preoperatorio, así como el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, siguen siendo factores de mal pronóstico.

A pesar de que existen algunos intentos de tratamiento percutáneo, hoy por hoy continúa siendo una indicación de cirugía abierta emergente (fig. 1).

Recientemente se han publicado experiencias que rondan el 40% de mortalidad empleando la técnica del doble parche, uso de pegamentos biológicos, revascularización completa y balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) preoperatorio. No obstante, en los análisis de grandes grupos americanos la mortalidad no ha variado en los últimos 20 años y su incidencia continúa estable⁷.

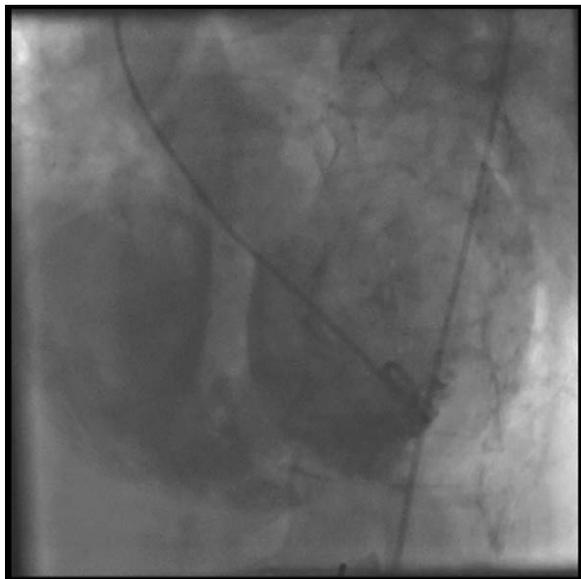


Figura 1 – Ventriculografía. Comunicación interventricular (CIV) posterior en el seno de un infarto de miocardio inferoposterior en fase aguda. En este caso se procedió a tratamiento quirúrgico emergente: la ventriculotomía se realizó paralela a la arteria descendente posterior, cerrándose la CIV con parche de Dacron intraventricular.

¿Cuál es el manejo de la rotura ventricular postinfarto?

La rotura ventricular postinfarto puede ocurrir en forma de exudado (*oozing*) o rotura ventricular franca (evidencia de comunicación franca entre ventrículo y cavidad pericárdica). La mortalidad del segundo caso es significativamente superior, pero las claves del éxito radican en el diagnóstico precoz y en la instauración inmediata del tratamiento quirúrgico. La mayoría de los casos pueden ser tratados con la técnica del parche epicárdico suturado o bien adherido con la ayuda de pegamentos biológicos, a corazón latiendo.

La medida inicial tras el diagnóstico puede ser el drenaje pericárdico percutáneo, siempre que ello no implique un retraso de la cirugía. En determinados casos, la mortalidad puede ser inferior al 15%.

¿Existen nuevas opciones para el tratamiento del shock cardiogénico postinfarto?

El shock cardiogénico es la causa más frecuente de muerte tras un IAM con elevación del ST. A pesar de que su incidencia ha disminuido con el desarrollo de las unidades coronarias y las estrategias de angioplastia primaria y tratamientos trombolíticos, una vez instaurado su mortalidad puede alcanzar el 90-100%. Las bases del tratamiento continúan siendo:

- Revascularización precoz y completa.
- Manejo hemodinámico.
- Corrección de las complicaciones mecánicas presentes.
- Mantener un adecuado gasto cardíaco: el BCIA sigue siendo ampliamente utilizado. Sin embargo, éste tiene posibles contraindicaciones (arteriopatía periférica grave, insuficiencia aórtica o disección aórtica) y presenta un techo de incremento de gasto situado en 1,8 l/min, lo que puede resultar insuficiente en situaciones hemodinámicas críticas.

El oxigenador de membrana extracorpóreo (ECMO) puede ser una alternativa temporal en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda con visos de recuperación tras la revascularización.

Existen dispositivos de asistencia ventricular izquierda que pueden implantarse por vía transfemoral y de forma mínimamente invasiva. Los estudios aleatorizados en el seno del shock post-IAM han demostrado un mayor soporte hemodinámico inicial, pero la mortalidad a largo plazo continúa siendo muy elevada, sin grandes diferencias respecto al BCIA⁸.

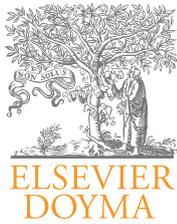
Existen dos alternativas: el Tandem Heart (con canulación femoral) y el Impella (flujo axial transaórtico). Los dispositivos de asistencia ventricular permiten optar por varias estrategias: puente a la recuperación, puente al trasplante o puente al puente (paso de dispositivos de corta duración a dispositivos de larga duración)⁹. Los dispositivos implantables con cánula de entrada en el ápex del ventrículo izquierdo proporcionan un soporte hemodinámico superior y permiten asistencias de semanas, meses e incluso años. A pesar de que el concepto de

canular un ápex ventricular con frecuencia infartado puede resultar contradictorio, los resultados de los grandes grupos son francamente espectaculares, con tasas de trasplante del 80-90%.

No obstante, antes de plantear un tratamiento más allá del ECMO o el BCIA, debe valorarse el coste-efectividad de la medida y realizar una valoración neurológica y de órganos diana que ofrezca alguna garantía de éxito en caso de recuperación hemodinámica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rohrer-Gubler I, Riederhauser V, Turina MI. Late outcome of coronary artery bypass grafting in young versus older patients. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:377-82.
2. Igual A, Mestres C. Cirugía cardiovascular en España en 2006-2008. Registro de intervenciones de la SECTCV. *Cir Cardio.* 2010;17:67-83.
3. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation.* 2006;113:166-286.
4. Suarez de Lezo JL, Concha M, Velasco F. Recanalización coronaria precoz seguida de cirugía revascularizadora en la fase del infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 1983;12:36-99.
5. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:1-52.
6. Engström AE, Vis MM, Bouma BJ, et al. Mitral regurgitation is an independent predictor of 1-year mortality in ST-elevation myocardial infarction patients presenting in cardiogenic shock on admission. *Acute Card Care.* 2010;12: 51-7.
7. Moreyra AE, Huang MS, Wilson AC, et al. Trends in incidence and mortality rates of ventricular septal rupture during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106:1095-100.
8. Thiele H, Sick P, Boudriot E, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2005;26:1276-83.
9. Aranda P, Hübler M, Aries Verdú M. Dispositivos de asistencia ventricular y corazón artificial total. En: Aragonés, R., editor. *Urgencias y Cuidados Críticos Cardiovasculares.* Panamericana; en prensa.



Preguntas y respuestas

Actualización en el tratamiento coadyuvante del síndrome coronario agudo con elevación del ST

Update on adjuvant treatment of acute coronary syndrome with ST elevation

Paula Martínez Santos, Iván J. Núñez Gil y Antonio Fernández Ortiz*

Unidad Coronaria, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2010

Aceptado el 28 de enero de 2011

Introducción

El abordaje terapéutico del paciente que presenta un síndrome coronario agudo con elevación persistente del segmento ST (SCACEST) engloba la restauración urgente del flujo coronario mediante técnicas de reperfusión y una serie de medidas terapéuticas adyuvantes que han mostrado ser beneficiosas desde un punto de vista pronóstico¹⁻³, que repasaremos sucintamente en las próximas líneas.

¿Cómo restaurar el flujo coronario?

Se considera prioritaria la reperfusión —ya sea mecánica, ya farmacológica— en el SCACEST (o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición) de menos de 12 h de evolución (o si existen signos de isquemia en curso, incluso cuando se hayan superado dichas 12 h). La elección entre una u otra estrategia pivota fundamentalmente sobre dos variables: el tiempo y los recursos disponibles.

La reperfusión mecánica se impone sobre la fibrinólisis cuando es posible acceder a un servicio que realice

intervencionismo coronario percutáneo (ICP), siempre que el tiempo entre el primer contacto médico y la angioplastia primaria sea inferior a 120 min. En caso contrario, está indicado administrar un agente fibrinolítico. Se deberá realizar angioplastia de rescate en aquellos pacientes en los que la fibrinólisis no haya sido efectiva.

¿Cuál es el tratamiento anticoagulante de elección?

A la clásica utilización de heparina no fraccionada como coadyuvante, fármaco barato y con amplia experiencia, en los últimos años se han añadido nuevos fármacos anticoagulantes con propiedades y resultados prometedores (tabla 1).

Heparina no fraccionada (HNF)

Tradicionalmente se ha considerado como el tratamiento anticoagulante estándar en la angioplastia primaria. La dosis recomendada es de 100 U/kg (bolo intravenoso [i.v.]), o 60 U/kg en caso de administración concomitante de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa). Si es necesario, se

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: afernandez.hcsc@salud.madrid.org (A. Fernández Ortiz).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.010

Tabla 1 – Tratamiento anticoagulante coadyuvante

Angioplastia primaria	
Heparina no fraccionada ¹	Bolo inicial i.v. 100 U/kg (60 U/kg si inhibidor de GPIIb/IIIa) Bolo adicional i.v. mg para mantener ACT 250-350 s (200-250 s si inhibidor IIb/IIIa) hasta finalizar el procedimiento
Bivalirudina ¹	Bolo inicial i.v. 0,75 mg/kg Perfusión i.v. 1,75 mg/kg/h hasta finalizar procedimiento
Enoxaparina ³	Bolo 0,3 mg/kg i.v. si >8 h tras la administración de enoxaparina s.c.
Fibrinólisis	
Heparina no fraccionada ¹	Bolo inicial i.v. 60 U/kg (máximo 4.000 U) Perfusión i.v. 12 U/kg (máximo 1.000 U/h) durante 24-48 h
Enoxaparina ¹	Bolo inicial 30 mg i.v. (no si >75 años o creatinina >2 mg/dl) Dosis s.c. a los 15 min 1 mg/kg (0,75 mg/kg si >75 años o Cr >2 mg/dl) y cada 12 h hasta el alta (máximo 8 días)
Fondaparinux ¹	Bolo inicial 2,5 mg i.v. Dosis 2,5 mg s.c. cada 24 h hasta el alta (máximo 8 días)

administrarán bolos adicionales para mantener un tiempo de coagulación activada (ACT) de 250-300 s (200-250 s con inhibidores de la GPIIb/IIIa). En la fibrinólisis también se recomienda emplear HNF como tratamiento coadyuvante.

Enoxaparina

Las últimas Guías ESC^{1,2} todavía no consideran que exista suficiente evidencia para respaldar el uso de la enoxaparina en el SCACEST tratado mediante angioplastia primaria. Sin embargo, las Guías ACC/AHA³ establecen que, en los pacientes en los que se ha iniciado ya tratamiento anticoagulante con enoxaparina y van a ser sometidos a angioplastia primaria, debe continuarse el tratamiento anticoagulante con enoxaparina i.v. (0,3 mg/kg) tratamiento anticoagulante con enoxaparina i.v. (0,3 mg/kg) previamente se ha administrado una dosis de enoxaparina subcutánea (entre 8-12 h), mientras que si el intervalo desde la última dosis es inferior a 8 h, no es necesario administrar la nueva dosis.

Recientemente se han presentado en el congreso ESC 2010 los resultados del ensayo aleatorizado ATOLL, que comparó enoxaparina i.v. (0,5 mg/kg) con HNF en angioplastia primaria. En este estudio la enoxaparina no redujo la incidencia combinada de muerte, complicaciones del IAM, fallo de la intervención o hemorragia mayor a los 30 días, pero sí se observó un efecto beneficioso en el objetivo secundario del estudio (muerte, SCA recurrente o revascularización urgente, 5,1% vs 8,5% con HNF, $p=0,04$). La tasa de hemorragias mayores fue similar en ambos grupos.

En la fibrinólisis la enoxaparina constituye una alternativa a la HNF (tabla 2), administrando la primera dosis en bolo i.v. (en pacientes menores de 75 años), para continuar con dosis subcutáneas ajustadas al peso y a la función renal.

Bivalirudina

El ensayo HORIZONS-AMI comparó la bivalirudina, un inhibidor directo de la trombina, con HNF asociada a inhibidores de la GPIIb/IIIa en angioplastia primaria. Se observó un aumento significativo en la supervivencia libre de eventos a expensas de una reducción significativa de hemorragias mayores a los 30 días, con una tasa similar de eventos isquémicos mayores. Sin embargo, el grupo de la bivalirudina presentó un discreto aumento de trombosis precoz del stent en las primeras 24 h (sin diferencias en tasa de trombosis a los 30 días ni de reinfarcto ni de mortalidad). Tanto la AHA/ACC como la ESC avalan

su administración en angioplastia primaria, especialmente en pacientes de alto riesgo hemorrágico. En cambio, no se recomienda la utilización de bivalirudina en la fibrinólisis.

Fondaparinux

El fondaparinux es un pentasacárido sintético que se une a la antitrombina inhibiendo el factor Xa. En el estudio OASIS-6 se comparó el fondaparinux con la HNF en el SCACEST. En el subgrupo de pacientes en los que se realizó angioplastia primaria, la incidencia de muerte o de infarto recurrente a los 30 días fue superior, aunque sin alcanzar la significatividad, al grupo del fondaparinux. Esto, unido a mayor tasa de trombosis de catéter durante el ICP, ha llevado a que no se recomiende su uso como anticoagulante único en la angioplastia primaria².

Por otro lado, en el grupo de pacientes tratados con fibrinólisis en este mismo estudio, el fondaparinux se mostró más eficaz, con menos tasa de eventos hemorrágicos que la HNF.

¿Qué hay del tratamiento antiplaquetario en el 2011?

La doble antiagregación con ácido acetilsalicílico (de forma indefinida) y conjuntamente con clopidogrel (de forma temporal) se considera actualmente el tratamiento antiplaquetario estándar en los pacientes que han sufrido un SCACEST (tabla 2).

Tabla 2 – Tratamiento antiplaquetario coadyuvante

Angioplastia primaria	
Ácido acetilsalicílico ¹	Dosis de carga inicial 150-325 mg o 250-500 mg i.v. si vía oral no es posible 75-100 mg v.o. de forma indefinida
Clopidogrel ¹	Dosis de carga 600 mg v.o. 75 mg v.o. diarios durante un año
Prasugrel ³	Dosis de carga 60 mg v.o. 10 mg v.o. diarios durante un año
Fibrinólisis	
Ácido acetilsalicílico ¹	Dosis de carga inicial 150-325 mg o 250-500 mg i.v. si vía oral no es posible 75-100 mg v.o. de forma indefinida
Clopidogrel ¹	Dosis de carga 300 mg v.o. si <75 años, o 75 mg v.o. si >75 años 75 mg v.o. diarios durante un año

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

La mayoría de los datos disponibles a favor del uso de inhibidores de la GPIIb/IIIa en el SCACEST es previa a la generalización del uso combinado de aspirina y clopidogrel. El estudio BRAVE-3 comparó el uso de abciximab frente a placebo en 800 pacientes con SCACEST tratados previamente con 600 mg de clopidogrel, sin encontrar diferencias significativas en el objetivo combinado de mortalidad, reinfarcto, necesidad de revascularización urgente de la arteria responsable o accidente cerebrovascular a los 30 días, ni en el tamaño del infarcto o la tasa de sangrado. En el mismo sentido concluyó el ensayo ON-TIME 2, que comparó tirofiban con placebo en pacientes con SCACEST sometidos a angioplastia primaria. Por tanto, la AHA/ACC³ y la ESC² recogen en sus recomendaciones que es razonable la administración de un inhibidor de la GPIIb/IIIa (abciximab o eptifibatida) en la angioplastia primaria, particularmente en pacientes que no hayan recibido tratamiento antiplaquetario previo o en aquéllos con abundante material trombótico.

Prasugrel

Es una tienopiridina bloqueante del receptor de ADP en las plaquetas con mayor potencia antiagregante, menor variabilidad interindividual y menor retraso en el inicio de acción que clopidogrel. El estudio TRITON TIMI-38 comparó aspirina y clopidogrel frente a aspirina y prasugrel en el síndrome coronario agudo sometido a ICP. En el subgrupo de SCACEST tratado con angioplastia primaria se observó una reducción de la tasa de eventos isquémicos frente al clopidogrel al primer mes y a los 14 meses, a costa de una mayor tasa de eventos hemorrágicos. En el análisis de subgrupos no se observó este beneficio en los pacientes mayores de 75 años o de peso inferior a 60 kg y en los pacientes con historia de accidente cerebrovascular previo, en los que su uso era perjudicial. Las recientes guías ESC 2010 de revascularización² ya recogen la indicación de prasugrel en el SCACEST, igual que las ACC/AHA, que lo proponen como alternativa al clopidogrel con una dosis de carga de 60 mg en los pacientes tratados con angioplastia primaria, y posteriormente de 10 mg de mantenimiento (en estudio la dosis de 5 mg para personas mayores). No existen datos del uso de prasugrel asociado a fibrinólisis.

Ticagrelor

Es un antiagregante oral que inhibe de manera directa y reversible el receptor P2Y₁₂ plaquetario. Con un inicio de acción rápida y una semivida de 12 h, es capaz de inducir una inhibición de la agregación plaquetaria superior a la del clopidogrel. En el ensayo PLATO, el ticagrelor redujo de forma significativa la tasa de eventos isquémicos en comparación con el clopidogrel, inicialmente y al año de seguimiento en el síndrome coronario agudo, con o sin elevación del ST.

¿Cómo minimizar el no reflow?

Se conoce como *no reflow* el compromiso del flujo miocárdico una vez abierta la arteria, en el que están implicados, entre

otros, fenómenos inflamatorios, de microembolización distal, vasoespasmos y oclusión de la microcirculación⁴. Entre los fármacos empleados en esta situación, que ocurre aproximadamente en el 10% de los procedimientos de revascularización mediante angioplastia primaria, se han empleado vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprusiato, adenosina o verapamilo), antiagregantes (abciximab), e incluso estatinas, con resultados prometedores, pero aún no validados en ensayos clínicos bien diseñados.

Por otro lado, para disminuir la embolización distal de partículas tras el ICP, se dispone de diversos dispositivos mecánicos, entre los que se encuentran los catéteres de aspiración y/o fragmentación de material trombótico. El estudio TAPAS incluyó 1.071 pacientes con SCACEST, tratados con angioplastia primaria, en los que se comparó la aspiración de trombo intracoronario con el procedimiento estándar. No hubo diferencias en los eventos clínicos al primer mes, pero se apreció mayor resolución del ST y mejor perfusión miocárdica en el grupo de aspiración trombótica, encontrando una correlación significativa entre esta última y la tasa de muerte y eventos cardiovasculares adversos a los 30 días. Así, la ESC³ recomienda la aspiración rutinaria de trombo en angioplastia primaria.

Los dispositivos de protección proximal o distal, así como los filtros distales, no han mostrado claros resultados favorables en los estudios realizados hasta la fecha en pacientes tratados con angioplastia primaria, pero puede plantearse su utilización en casos seleccionados, generalmente sobre injertos de vena safena.

¿Se puede prevenir el daño por reperfusión?

Paradójicamente, la restauración del flujo coronario desencadena a nivel molecular una serie de mecanismos lesivos: la reoxigenación del miocardio implica energía en forma de ATP que sirve como soporte para acelerar procesos de apoptosis y necrosis celular, atenuando el efecto beneficioso de la reperfusión.

Se han publicado pequeñas series clínicas con resultados favorables (disminución del tamaño de infarcto, resolución de ST, incremento de función sistólica), bien mediante la aplicación de ciclos repetidos de isquemia-reperfusión con balón durante la ACTP primaria, bien mediante la administración previa de fármacos (ciclosporina, péptido natriurético atrial, inhibidor de proteincinasa C), pero sin traducción significativa en la reducción de eventos clínicos⁵. Con este objetivo, se encuentra en marcha en España el ensayo METOCARD-CNIC, que estudia el posible efecto beneficioso de la administración precoz de metoprolol i.v. antes de la angioplastia primaria.

Asimismo, no debemos olvidar otros fármacos utilizados desde hace años en el SCACEST, como las estatinas, los beta-bloqueantes, los IECA, los ARA-2 y la eplerenona, en el caso de disfunción sistólica o insuficiencia cardíaca, que han demostrado reducir la mortalidad en el infarcto.

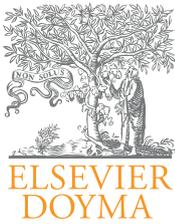
Conclusiones

En el tratamiento del SCACEST, además de restablecer el flujo coronario de la arteria responsable del infarcto lo antes posible, no debe olvidarse una correcta administración del tratamiento

adyuvante dirigido a conseguir mejores resultados inmediatos en el procedimiento, tanto macro como microvasculares, a evitar complicaciones isquémicas y, en último término, a preservar y proteger el miocardio reperfundido; sin olvidar minimizar el riesgo hemorrágico del intervencionismo o la fibrinólisis en la medida de lo posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
2. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
3. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice. *Circulation*. 2008;117:296-329.
4. Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, et al. Coronary microembolization: from bedside to bench and back to bedside. *Circulation*. 2009;120:1822-36.
5. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357:1121-35.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Preguntas y respuestas

Terapia celular en la regeneración miocárdica

Cell therapy in myocardial regeneration

Miguel Ángel Romero Moreno*, Manuel Pan Álvarez-Ossorio y José Suárez de Lezo Cruz-Conde

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de enero de 2011

Aceptado el 28 de enero de 2011

La insuficiencia cardiaca es una de las causas más importantes de morbilidad en nuestra sociedad. El origen más frecuente (más de la mitad de los casos) sigue siendo el infarto de miocardio. Aunque se han desarrollado numerosas estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas (IECA, ARA-2, betabloqueantes, etc.) como mecánicas (apertura sistemática de la arteria responsable del infarto, desfibriladores, marcapasos de resincronización, etc.), muchos pacientes no consiguen recuperar la función ventricular; sus síntomas persisten y su pronóstico continúa siendo sombrío. Por ello, sobre todo en estos casos, la sustitución del tejido necrótico por tejido cardiaco normal con capacidad contráctil constituiría una alternativa terapéutica eficaz. El déficit de miocitos en los infartos que cursan con insuficiencia cardiaca se considera superior a mil millones de células, con una pérdida superior al 25% de la masa total del ventrículo izquierdo.

En los últimos años se ha demostrado, en contra del pensamiento clásico, que el miocardio humano destruido o lesionado puede regenerarse a partir de células madre. Se ha observado que después de un infarto de miocardio se produce un proceso de regeneración que tiende a sustituir la zona necrosada. Sin embargo, este fenómeno puede ser insuficiente

para suplir el miocardio perdido de una forma funcional adecuada. La pobre capacidad de regeneración natural del corazón puede ser estimulada mediante diferentes tipos de células progenitoras extracardiacas. En estudios experimentales se ha demostrado que tras un infarto de miocardio hay movilización de células procedentes de la médula ósea, que son atraídas por factores quimiotácticos hacia el tejido necrótico, colaborando con las células residentes en la reparación del mismo. Este fenómeno «natural» puede ser potenciado por la administración de células progenitoras pluri o totipotenciales a nivel cardiaco o a nivel sistémico.

Pero aún existen muchos interrogantes que resolver en el tratamiento regenerativo del corazón:

¿Qué tipo de células y que vía de administración?

Existe una gran heterogeneidad en el tipo, el número y la vía de administración de las células administradas en los estudios clínicos publicados. En la actualidad se considera que la alternativa más segura y eficaz es la administración intracoronaria

* Autor para correspondencia.

Tabla 1 – Terapia celular en el infarto agudo de miocardio

Autor (año)	Número de pacientes	FE basal	Células mononucleadas profundizadas	IAM-Células
Ge (2006)	10 Células	54%	4×10^7	≤ 7 días
	10 Control	58%		
Huang (2006)	20 Células	45%	$1,8 \times 10^8$	≤ 7 días
	20 Control	43%		
Janssens (2006)	33 Células	49%	$1,7 \times 10^8$	≤ 7 días
	34 Control	47%		
Kang (2006)	25 Células	52%	G-CSF $1-2 \times 10^9$	> 7 días
	25 Control	53%		
Li (2007)	35 Células	50%	G-CSF $7,25 \times 10^7$ Mononucleadas	> 7 días
	23 Control	51%		
Lunde (2006)	50 Células	55%	$0,68 \times 10^8$ Mononucleadas	≤ 7 días
	50 Control	54%		
Meluzin (2006)	22 Células	41%	1×10^8 Mononucleadas	≤ 7 días
	22 Control	42%		
Meyer (2006)	30 Células	50%	$2,46 \times 10^9$ Mononucleadas	≤ 7 días
	30 Control	51%		
Penicka (2006)	14 Células	39%	$26,4 \times 10^8$ Mononucleadas	≤ 7 días
	10 Control	39%		
Ruan (2005)	9 Células	53%	Sin datos	≤ 7 días
	11 Control	54%		
Schachinger (2006)	95 Células	48%	$2,36 \times 10^8$ Mononucleadas	≤ 5 días
	92 Control	47%		
Suárez de Lezo (2006)	10 Células	37%	9×10^8 Mononucleadas	> 7 días
	10 Control	39%		

FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio.

de células mononucleares de médula ósea. Diferentes estudios durante los últimos años han demostrado que esta estrategia en pacientes con infarto agudo de miocardio provoca mejora, en mayor o menor grado, de la función ventricular, sin que hayan aparecido efectos adversos significativos dependientes de la terapia celular^{1,3} (tabla 1).

Otras alternativas serían:

- La utilización de células totipotentes de origen embrionario. Ello implica la destrucción de embriones o la creación de los mismos con fines exclusivamente terapéuticos, lo que conlleva problemas éticos no resueltos. Además, la excesiva plasticidad de estos elementos plantea dudas respecto al riesgo de crecimientos imperfectos (tumores, teratomas.).
- Las células mesenquimales (mioblastos). Son fáciles de obtener a partir de la grasa, pero han generado arritmias en diversos estudios y es necesario su cultivo, lo que hace más complejo su empleo en la clínica.
- La movilización de células madre residentes en la médula ósea mediante la administración de factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF). Provoca la liberación de progenitores hematopoyéticos al torrente circulatorio, lo que teóricamente facilitaría su anidamiento en la zona infartada. Sin embargo, no ha demostrado beneficios en términos de recuperación funcional con respecto a grupos control en pacientes con infarto agudo de miocardio. La exposición de células madre a citocinas como el G-CSF ha demostrado inducir cambios en la expresión de moléculas de adhesión, tanto in vivo como in vitro. La pérdida de propiedades adhesivas en las células circulantes podría dificultar su potencial anidamiento en el miocardio infartado. Además, también favorece la liberación de otras tirpises celulares que median en el proceso inflamatorio y de fibrosis

y que podrían entorpecer la regeneración adecuada del tejido muscular cardíaco⁴.

- La inyección intramiocárdica de células, quirúrgica o percutánea, permite un mayor anidamiento pero ha originado gran cantidad de arritmias ventriculares malignas, tanto agudas como en el seguimiento, por lo que su uso está actualmente muy restringido.

¿Qué indicaciones?

Infarto agudo de miocardio

El infarto agudo de miocardio constituye, a juicio de la mayoría de los investigadores, el mejor escenario para la regeneración cardíaca con perfusión de progenitores hematopoyéticos. En esta situación clínica, las posibilidades de recuperación son grandes, como ya se demostró con la terapia de reperfusión y revascularización precoz. En los días siguientes al infarto reperfundido, el miocardio lesionado emite llamadas quimiotácticas a las células madre circulantes y favorece el anidamiento de las mismas mediante diferentes factores adhesivos. Además, la médula ósea responde con la liberación de células pluripotenciales. Por todo ello, la perfusión de células supondría una «dosis» adicional en un proceso natural, sin que se conozca aún el mecanismo biológico que provoca la regeneración. Sin embargo, se sabe que algunos factores parecen reger en un grado mayor de regeneración^{1,2}:

- La cantidad de células profundizadas y el tamaño del infarto. En los estudios publicados se observa que la ganancia funcional es mayor cuanto más número de células se inyectan y cuanto mayor es el tamaño del infarto².

- *La administración intracoronaria en la arteria responsable del infarto.* En estudios experimentales se ha comprobado que tras la administración intracoronaria de células mononucleares de médula ósea marcadas se produce anidamiento de una pequeña fracción de las células trasplantadas, mientras que tras la administración intravenosa de células marcadas no se detectó anidamiento.
- *El tipo de células administrado.* Determinados subgrupos celulares han demostrado mayor eficacia regenerativa en diferentes estudios clínicos. Sin embargo, los resultados son dispares entre los estudios y aún no se han identificado las estirpes celulares más eficaces. Pero existe otra cuestión por resolver: ¿Cuándo administrar los progenitores? En los primeros 7 días post-infarto se produce un incremento en los niveles séricos de citocinas (VEGF, HGF y G-CSF). El factor de crecimiento vasculoendotelial presenta dos picos, el primero en la fase aguda (24-48 h) y el segundo en la fase subaguda (alrededor del día 7). Sin embargo, en los metaanálisis el incremento en fracción de eyección fue mayor en aquellos pacientes en que la perfusión se realizó a partir del sexto día post-infarto. A la vista de estos conocimientos, la mejor indicación de terapia celular en el infarto agudo de miocardio sería la perfusión en la arteria responsable a partir del sexto día en pacientes con infarto extenso, función ventricular deprimida y médula rica en progenitores hematopoyéticos.

Infarto crónico de miocardio

Los pacientes con infarto antiguo y disfunción ventricular representan una situación completamente diferente a la anterior. En ellos, el remodelado adverso está consumado y los «mecanismos regenerativos naturales», agotados. No obstante, hay estudios clínicos que demuestran mejoría de la función ventricular tras terapia celular en pacientes crónicos. En las series publicadas, la mejoría neta en fracción de eyección se encuentra en torno al 5%. Sin embargo, en este tipo de pacientes existe una variabilidad significativa en la respuesta a la perfusión de células madre. En las escasas series publicadas hay una proporción variable de pacientes que no obtienen un efecto beneficioso con este tratamiento⁵. Hasta la fecha, a pesar de la intensa investigación destinada a identificar a los pacientes «respondedores» no disponemos de factores clínicos concluyentes que predigan un buen resultado tras la citoterapia. El mecanismo de acción de las células mononucleares aún no es conocido, y probablemente sea multifactorial. Además, la mayoría de las hipótesis proceden de estudios experimentales, sin que tengan correlación con los estudios en humanos. La teoría más

extendida es que la terapia celular con progenitores hematopoyéticos debe su efecto beneficioso a la activación de «células madre residentes» mediante un mecanismo paracrino. En ratones se ha demostrado que células progenitoras hematopoyéticas implantadas en el miocardio infartado pierden su fenotipo hematopoyético y adquieren linajes cardíacos y endoteliales que permiten formar cardiomiocitos funcionantes y estructuras vasculares. Por tanto, el nicho miocárdico que encuentren las células trasplantadas parece ser decisivo en su anidamiento y diferenciación. En este tipo de pacientes son necesarios aún estudios clínicos de mayor tamaño para determinar la eficacia de la terapia celular e identificar factores predictores de buen resultado.

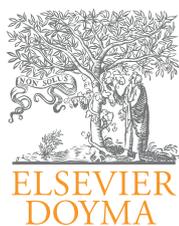
Miocardiopatía dilatada idiopática

Actualmente existen en marcha varios estudios clínicos destinados a conocer la eficacia terapéutica del trasplante de células madre en esta patología. Aún no se conocen los resultados, pero estudios piloto han demostrado su seguridad y mejorías notables de la función ventricular.

En conclusión, la terapia celular ha demostrado su eficacia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca de diferentes etiologías, sin que se conozca todavía su mecanismo de acción ni los factores predictores de buena respuesta al tratamiento, por lo que sus indicaciones están aún por determinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suárez de Lezo J, Herrera C, Pan M, et al. Tratamiento regenerativo en pacientes con infarto agudo anterior revascularizado y función ventricular deprimida. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:357-65.
2. Martín-Rendon E, Brunskill S, Hyde C, et al. Autologous bone marrow stem cells to treat acute myocardial infarction: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29:1807-18.
3. Suárez de Lezo J, Pan M, Herrera C. Combined percutaneous revascularization and cell therapy after failed repair of anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery. *Cath Cardio Intervent.* 2009;73:833-7.
4. Suárez de Lezo J, Torres A, Herrera I, et al. Efectos de la movilización de células madre mediante el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes con infarto agudo de miocardio anterior revascularizado percutáneamente. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:253-61.
5. Suárez de Lezo J, Herrera C, Romero M, et al. Recuperación funcional tras infusión intracoronaria de células mononucleadas de médula ósea autóloga en pacientes con infarto crónico anterior y depresión severa de la función ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1127-35.



Artículo especial

Influencia pronóstica de la elevación de troponina tras implantación de stent coronario

Antonio Ramírez Moreno* y Juan Ramón Siles Rubio

Servicio de Hemodinámica de Hospitén Estepona, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de abril de 2010

Aceptado el 18 de abril de 2010

Palabras clave:

Troponina

Daño miocárdico

Stent

Valor pronóstico

Keywords:

Troponin

Myocardial injury

Stent

Prognostic value

R E S U M E N

La elevación de troponinas después de intervencionismo coronario se considera reflejo de daño miocárdico irreversible. Sin embargo, el valor pronóstico permanece incierto. En este artículo discutimos la incidencia, factores de riesgo y repercusión clínica de la elevación de troponina I (cTnI) tras implantación de stent.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pronostic influence of elevated troponin after coronary stent implantation

A B S T R A C T

The presence of elevated troponin after percutaneous coronary intervention is believed to reflect irreversible myocardial injury. However, its prognostic value remains unclear. In this article we discuss the incidence, risk factors, and clinical outcomes of increased troponin I (cTnI) after stent implantation.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años las troponinas (cTn) cardíacas se han desarrollado como marcadores de alta rentabilidad diagnóstica para detectar daño miocárdico mínimo y está demostrado su importante papel pronóstico en el contexto del síndrome coronario agudo sin elevación de ST.

La Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Americana de Cardiología (ESC/ACC) redefinieron en el año 2000 el

diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM) como una elevación de troponina T (cTnT) o I (cTnI) ante evidencia clínica de isquemia miocárdica, desde entonces, cTnT y cTnI han sustituido a creatina quinasa-MB (CK-MB) como los marcadores bioquímicos preferidos para el diagnóstico de IAM. Se tomó la decisión de incluir la cTn en los protocolos diagnósticos de IAM debido a la alta sensibilidad de cTn para la detección de incluso pequeñas cantidades de necrosis miocárdica¹. Sin embargo, cualquier elevación de cTn indica la presencia de daño miocárdico, pero no la razón subyacente de dicha lesión.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cardio.ramirez@gmail.com (A. Ramírez Moreno).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.04.003

Daño miocárdico tras implantación de stent

Pequeñas elevaciones de estos marcadores ocurren entre 5-40% de los procedimientos de intervencionismo coronario (ICP), esta amplia variabilidad en cuanto a su incidencia es sin duda reflejo de diferencias en las distintas series publicadas en relación al síndrome clínico, características del procedimiento, tipo de cTn, método de análisis y punto de corte usado en cada estudio.

Tras procedimientos intervencionistas cuando ocurre aumento del nivel de cTn superior al percentil 99th indica presencia de daño miocárdico, cumpliendo de este modo con la definición anterior de IAM; sin embargo en esta situación el diagnóstico y el pronóstico podrían ser diferentes. Así, la ESC/ACC recomiendo que estos casos de IAM tras ICP se consideren de forma diferente a aquellos infartos espontáneos, y por tanto se publiquen y codifiquen de forma distinta en los ensayos clínicos; en el año 2007 publicó un documento en el que definía la presencia de IAM tras procedimientos de ICP como un ascenso superior a 3 veces el percentil 99th de los niveles de cTn¹.

Los mecanismos por los cuales una intervención coronaria puede causar daño miocárdico aún no han sido bien definidos, a pesar de sus posibles consecuencias adversas. En el contexto de ICP la presencia de enfermedad coronaria multivaso, la mayor longitud de la lesión, la mayor longitud del stent, la oclusión de una rama lateral, son, entre otros, algunos factores predictores independientes que se han relacionado con la elevación de cTn tras el procedimiento de ICP².

Prevención del daño miocárdico tras ICP

En lo que respecta a la prevención del daño miocárdico post-ICP, los sistemas de oclusión distal tipo filtro y los balones con dispositivos de aspiración asociados, han despertado un creciente interés en la literatura, demostrando su potencial para evitar embolización distal y lesión miocárdica tras la implantación de stent en intervenciones sobre injertos de safena. La eficacia de su uso en ICP de las arterias coronarias nativas, así como su uso en general, aún no ha sido demostrada.

Algunos estudios a pequeña escala apuntan a que la administración de diferentes fármacos como betabloqueantes o estatinas puede ser útil en la reducción del riesgo de daño miocárdico post-ICP.

Especialmente en las situaciones de mayor riesgo, como intervenciones sobre lesiones coronarias complejas o en pacientes con síndrome coronario agudo, el uso de inhibidores de receptores de glicoproteína IIb/IIIa puede ser beneficioso para disminuir la incidencia de complicaciones intralaboratorio que parecen asociarse a elevaciones de cTn y de este modo mejorar el resultado inmediato y a largo plazo tras la implantación de stent. El empleo de una profiláctica de estos importantes inhibidores de agregación plaquetaria durante los procedimientos de revascularización percutánea puede reducir no solo la magnitud del daño miocárdico asociado, sino también la incidencia de complicaciones angiográficas y así lo han demostrado algunos estudios importantes³.

Valor pronóstico de la elevación de cTnI tras ICP

Está ampliamente aceptado que la elevación de los niveles de CKMB por encima de 3 veces el valor normal con o sin aparición de nueva onda Q tras ICP, es clínicamente relevante ya que se asocia a una menor supervivencia libre de eventos a largo plazo y su repercusión estructural puede ser detectada mediante resonancia magnética. Sin embargo, no está claro si pequeñas elevaciones de cTn tienen similar influencia pronóstica. Esto probablemente depende de la causa de dicha elevación. Cierta grado de daño miocárdico puede ser necesario para realizar adecuadamente un procedimiento y en estas situaciones el ascenso de los marcadores biológicos no tiene porque ser negativo. Sin embargo, en otros casos la elevación de cTn puede ser reflejo de una enfermedad coronaria más severa o difusa con una peor evolución clínica largo plazo.

De este modo el papel de la elevación de cTn tras los procedimientos de ICP aún no está bien establecido, encontrando en la literatura estudios en contra⁴ y otros, como el publicado por nuestro grupo en 2004 a favor de su implicación pronóstica². Esta falta de consenso en la literatura se debe a que en los diferentes estudios se han utilizado diversas técnicas analíticas, así como distintos puntos de corte para las concentraciones de cTn. Si bien, parece claro que cualquier elevación de cTn no tiene significación pronóstica a medio largo plazo, la cuestión es determinar el punto de corte óptimo a partir del cual la elevación de cTn es específica y predictiva de una peor evolución clínica.

A la hora de comparar los diferentes métodos de medición de niveles de cTn hemos de considerar que las guías de ESC/ACC recomendaron que debe utilizarse el percentil 99th (media \pm aproximadamente 3 desviaciones estándar) como el punto de corte, por encima del cual cualquier valor debe considerarse anormal⁵. Este valor considerado como límite superior de la normalidad es variable en las distintas técnicas diagnósticas. El percentil 99 debería cuantificarse con una imprecisión menor del 10% (coeficiente de variación) para evitar falsos positivos. Pero quizás en el contexto de ICP es más interesante aplicar otro valor de corte, el obtenido mediante la curva de ROC, con el cual la sensibilidad de la determinación de cTn es equivalente a la obtenida con el nivel de CKMB. Sin embargo este valor no siempre es bien conocido para todos los métodos de análisis (tabla 1).

En la mayoría de estos estudios, se ha utilizado puntos de corte del valor de cTnI menor que el que definimos en la serie publicada por nuestro grupo. De este modo, en nuestra serie, la especificidad de la prueba fue mayor y por tanto se seleccionaron a aquellos casos con mayor lesión miocárdica tras el procedimiento².

Una amplia serie publicada recientemente por Gómez-Hospital et al⁴ muestra que después de un seguimiento de 45 \pm 14 meses, los pacientes que tuvieron solo elevación de TnI por encima de 3 veces el percentil 99th sin elevación concomitante de CKMB después de intervencionismo coronario tuvieron una peor evolución clínica. Sin embargo aquellos pacientes en los que tuvieron elevación importante de cTnI asociada a elevación concomitante de CKMB tuvieron una mayor mortalidad al seguimiento. Por tanto, este estudio es difícilmente comparable a otras series recientes en las que se

Tabla 1 – Puntos de Corte de los métodos de análisis para cTn

Análisis	LID	Percentil		Curva ROC
		99th	10% CV ^a	
ARCH STAT Troponina-I, Abbott Diagnostic	0,009	0,012	0,032	0,3
AxSYM Troponina-I ADV, Abbott Diagnostic	0,02	0,04	0,16	0,4
i-STAT ^b , Laboratorios Abbott	0,02	0,08 (SC)	0,1	ND
Centaur, Bayer Diagnostics	0,02	0,1	0,35	1,0
Access AccuTnI, Beckman Coulter	0,01	0,04	0,06	0,5
Triage Cardiac Panel ^b , Biosite	0,19	<0,19	0,5	0,4
Dimension RxL, Dade Behring	0,04	0,07	0,14	0,6–1,5
Stratus CS ^b , Dade Behring	0,03	0,07	0,06	0,6–1,5
Immulate, Diagnostic Products Corporation	0,1	0,2	0,6	1,0
Vitros, Ortho-Clinical Diagnostics	0,02	0,08	0,12	0,4
Response ^b , Ortho-Clinical Diagnostics	0,03	<0,03 (SC)	0,21	ND
Elecsys, Roche Diagnostics	0,01	<0,01	0,03	0,1
Reader ^b , Roche Diagnostics	0,05	<0,05 (SC)	ND	0,1
Tosoh AIA, Global Medical Instrumentation Inc.	0,06	<0,06	0,06	0,31–0,64

CV: Coeficiente de Variación; LID: Límite inferior de detección; ND: no determinado; SC: sangre completa; ROC: receiver operating characteristics.

Fuente: Apple et al³.

^a Según fabricante.

^b Declarado por FDA como determinación de alta sensibilidad en 2004.

utilizó el valor de corte obtenido según la Curva de ROC que en el caso del método de Beckman Coulter de Access es más de 12 veces superior al percentil 99th². Estas discrepancias indican que, a pesar de la mayor especificidad de cTn cardiaca, cuando consideramos un punto de corte bajo para el diagnóstico, significando el ascenso de cTn tras angioplastia coronaria, no existe correlación con una mayor incidencia de eventos adversos mayores al seguimiento. Debido probablemente a que la cTn puede ser demasiado sensible para la detección de lesión del miocardio, y que un punto de corte múltiple del valor significativo para IAM pudiera ser apropiado para la detección de eventos adversos.

En el caso de pacientes con síndrome coronario agudo sometidos a ICP hay que considerar que pueden tener niveles basales elevados de cTn que podrían incrementarse tras el procedimiento debido a la una liberación continuada de cTn más que al daño miocárdico relacionado con la ICP. Es sabido que en estos pacientes los niveles basales elevados tienen importancia pronóstica. Algunos autores sugieren que incrementos postICP superiores al 25% deberían considerarse debidos al procedimiento, pero tales incrementos también podrían estar provocados por el proceso isquémico inicial. Por ello, en este grupo de pacientes el diagnóstico de infarto post ICP no debería establecerse en ausencia de complicaciones bien definidas. De este modo la determinación basal de cTn es esencial para una apropiada interpretación de las elevaciones postICP.

A la hora de diseñar los *end point* primarios de ensayos clínicos, se debería considerar que:

- Sería idónea la realización de mediciones de cTn basales y cada 6–8 h durante las primeras 24 h tras ICP.
- Utilizar solo un método de análisis dada la heterogeneidad ya comentada. Esto es particularmente importante en los estudios multicéntricos.

- Lo más adecuado para establecer los valores de corte que deben usarse para definir elevaciones con significación pronóstica, sería realizar un cálculo estadístico, con los datos cuantitativos de cTnI del propio estudio, del punto de corte óptimo según la curva de ROC con mayor sensibilidad y especificidad.
- Seguidamente a largo plazo (2–3 años) podrían ayudar a definir el valor pronóstico de estas elevaciones.

Ninguno de los estudios publicados en la literatura ha sido diseñado con todos estos criterios. Las mismas consideraciones deberían aplicarse a la hora de investigar el posible efecto protector sobre el daño miocárdico postICP del uso de determinadas técnicas o tratamientos.

Conclusiones

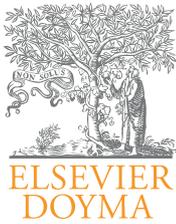
A la luz de los datos existentes podemos concluir que, en ausencia de otras complicaciones clínicas, pequeñas elevaciones aisladas de cTnI tras la implantación de *stent* coronario probablemente no influyen en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes; sin embargo grandes ascensos de cTnI, generalmente asociadas a elevación concomitante de CKMB, sí parecen relacionarse a una peor evolución clínica y mayor mortalidad al seguimiento. Estrategias de tratamiento destinadas a reducir la mionecrosis periprocedimiento podría mejorar el pronóstico de estos pacientes, que como parece lógico se beneficiarán de un seguimiento clínico y angiográfico más estrecho.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. (Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction). Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525-38.
2. Ramirez-Moreno A, Cardenal R, Pera C, Pagola C, Guzmán M, Vazquez E, et al. Predictors and prognostic value of myocardial injury following stent implantation. *Int J Cardiol*. 2004;97:193-8.
3. Lincoff MA, Tcheng JE, Califf RM, Kereiakes DJ, Kelly TA, Timmis GC, et al. Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial. *Circulation*. 1999;99:1951.
4. Gómez-Hospital JA, Cequier A, Valero J, González-Costello J, Mañas P, Iráculis E, et al. Minor myocardial damage during percutaneous coronary intervention does not affect long-term prognosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:625-32.
5. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J*. 2002;144:981-6.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Original

Características clínicas de los pacientes tratados con implante percutáneo de la prótesis aórtica Corevalve

Ana Flores-Marín*, Antonio Muñoz-García, Juan H. Alonso-Briales, Manuel Jiménez-Navarro, Antonio Domínguez-Franco, Juan Caballero-Borrego, José M. Hernández-García y Eduardo de Teresa-Galván

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de julio de 2010

Aceptado el 9 de noviembre de 2010

Published on line 26 de febrero de 2011

Palabras clave:

Estenosis valvular aórtica
Prótesis valvular
Cateterismo cardiaco

R E S U M E N

Introducción y objetivos: El implante de prótesis percutánea aórtica ha surgido como opción terapéutica para pacientes con estenosis aórtica severa sintomática con contraindicación para reemplazo valvular quirúrgico por alto riesgo perioperatorio. Describimos las características clínicas de una población tratada con implante percutáneo de prótesis aórtica Corevalve.

Métodos: Desde abril de 2008 a enero de 2010, 102 pacientes fueron derivados a nuestro centro para valorar el reemplazo valvular aórtico percutáneo, realizándose en 81. De los 21 pacientes no tratados, 5 fueron desestimados por anatomía vascular y/o medidas de válvula aórtica, 7 murieron durante la evaluación, 2 presentaban estenosis aórticas moderadas y estaban asintomáticos, en 2 se decidió tratamiento quirúrgico, 2 se desestimaron por demencia y 3 retiraron el consentimiento. Se incluyeron pacientes de alto riesgo quirúrgico (EuroSCORE logístico) y pacientes que rechazaron cirugía convencional.

Resultados: La edad media fue $79 \pm 7,9$ años, siendo el $57\% \geq 80$ años y el 64% mujeres. El EuroSCORE logístico medio fue $21,4 \pm 16\%$. El índice Charlson fue $3,6 \pm 1,9$, y el índice Barthel, 72 ± 21 . El EuroSCORE logístico medio fue mayor en pacientes de alto riesgo quirúrgico frente a los que rechazaron la cirugía ($26,2 \pm 17,2$ vs $11,9 \pm 4,6$; $p = 0,008$). El índice de masa corporal fue de $28,9 \pm 5,5$. La fracción de eyección media fue $61,8 \pm 15,6\%$, con 14 ($17,3\%$) pacientes con disfunción severa. El $96,3\%$ se encontraban en clase funcional III o IV NYHA. El gradiente transaórtico máximo fue de 79 ± 21 mmHg, con área media de $0,64 \pm 0,2$ cm². Presentaban enfermedad arterial coronaria 28 ($34,6\%$). Se realizó valvuloplastia aórtica en 7 pacientes. 31 pacientes presentaban enfermedad pulmonar crónica y 19 insuficiencia renal crónica.

Conclusiones: La población con estenosis aórtica severa sintomática tratada con prótesis aórtica percutánea se caracterizó por presentar alto riesgo quirúrgico y alta prevalencia de comorbilidades asociadas.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anafloresmarin@gmail.com (A. Flores-Marín).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.11.001

Clinical characteristics of patients treated with percutaneous implant of Corevalve aortic prosthesis

A B S T R A C T

Keywords:

Aortic valve stenosis
Valvular prosthesis
Cardiac catheterisation

Introduction and Objectives: Percutaneous implantation of an aortic valve prosthesis has emerged as a therapeutic option for patients with severe symptomatic aortic stenosis for whom surgical valve replacement is not suitable. We describe the clinical characteristics of patients treated with percutaneous Corevalve aortic prosthesis.

Methods: From April 2008 to January 2010, 102 patients were referred for percutaneous aortic valve replacement of whom 81 were treated. Seven patients died during the evaluation, and 5 were not candidates due to inappropriate vascular anatomy or aortic valve measurements. Operative risk was estimated by logistic EuroSCORE. We included patients considered as high operative risk and patient who refused conventional surgery.

Results: The mean age was 79 ± 7.9 years, 57% were aged ≥ 80 years and 64.2% were female. Mean Logistic EuroSCORE was $21.4 \pm 16\%$. The Charlson index was 3.6 ± 1.9 and the Barthel index 72 ± 21 . The logistic EuroSCORE was higher in patients considered high risk than those who refused surgery (26.2 ± 17.8 vs 11.9 ± 4.6 ; $P = .008$). Body-mass index was 28.9 ± 5.5 . Mean ejection fraction was $61.8 \pm 15.6\%$, with 14 patients with severe ventricular dysfunction. The large majority of patients (96.3%) were functional class III or IV NYHA. The maximum transaortic valve gradient was 79 ± 21 mmHg, with a mean area 0.64 ± 0.2 cm². Twenty-eight (34.6%) had coronary artery disease. Aortic valvuloplasty was performed on 7 patients. There were 31 patients with chronic pulmonary disease and 19 with chronic renal failure.

Conclusions: The population treated by percutaneous aortic valve replacement was characterised by high operative risk and associate comorbidities.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Con el aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento progresivo de la población, la estenosis aórtica (EAO) degenerativa se ha convertido en la forma más común de enfermedad valvular en los adultos en las sociedades desarrolladas^{1,2}. Su historia natural es bien conocida, conllevando un pronóstico sombrío cuando la EAO se torna sintomática, especialmente tras la aparición de insuficiencia cardíaca, con una esperanza de vida menor de dos años en cirugía quirúrgica^{3,4}.

Actualmente, la sustitución valvular aórtica (SvAo) es el tratamiento efectivo recomendado para los pacientes con EAO severa sintomática, aliviando los síntomas y mejorando la supervivencia^{5,6}. En un candidato ideal, la sustitución valvular quirúrgica tiene excelentes resultados, con una mortalidad perioperatoria media del 4%^{7,8}.

Sin embargo, en los pacientes con edad avanzada con un deteriorado estado global de salud o comorbilidades significativas asociadas, la mortalidad asociada con la SvAo quirúrgica convencional aumenta significativamente. Estos factores determinan que hasta un tercio de los pacientes con enfermedad valvular no sean derivados a cirugía por considerarse el riesgo quirúrgico asociado prohibitivo^{9,10}. Con el envejecimiento progresivo de la población y el asociado aumento de EAO degenerativa, es esperable que este grupo de pacientes no subsistirá de tratamiento quirúrgico en los próximos años.

La sustitución valvular aórtica percutánea abre la posibilidad de tratamiento a pacientes que hasta ahora permanecían sin tratar, dado que la cirugía tradicional no constituía una alternativa viable para ellos.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas de una población de pacientes con EAO severa sintomática tratados con reemplazo valvular aórtico percutáneo con implante de prótesis tipo Corevalve.

Métodos

Población a estudio

Se analizó una cohorte retrospectiva de 81 pacientes tratados en nuestro centro de forma consecutiva con implante percutáneo de prótesis aórtica tipo Corevalve desde abril de 2008 hasta enero de 2010.

En dicho periodo se derivaron a nuestro centro 102 pacientes para valorar la posibilidad de reemplazo valvular aórtico percutáneo, implantándose en 81 de ellos. El no implante en los 21 pacientes restantes se debió a que 7 pacientes murieron durante el proceso de evaluación, 5 pacientes fueron desestimados para implante de prótesis percutánea por anatomía vascular y/o medidas de la válvula aórtica desfavorables, 2 pacientes presentaban EAO moderada y estaban asintomáticos, en 2 pacientes se decidió tratamiento quirúrgico, en 2 pacientes se desestimó tratamiento por demencia y 3 pacientes retiraron el consentimiento.

En la serie tratada se incluyeron pacientes considerados de alto riesgo quirúrgico (si los criterios de inclusión eran confirmados de forma independiente por cardiólogo y cirujano cardíaco) y pacientes que rechazaron la cirugía convencional.

Para valorar la adecuación y factibilidad del procedimiento se realizó previamente: coronariografía, aortografía con inyección de contraste en territorio iliofemoral, ecocardiograma

transtorácico y en algunos casos tomografía computarizada con inyección de contraste (para valoración de acceso vascular). El riesgo quirúrgico se estimó por EuroSCORE logístico. Asimismo se valoró el índice de comorbilidad de Charlson y el test de Barthel para la independencia en las actividades de la vida diaria.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con EAo severa sintomática con un área $<1\text{ cm}^2$; diámetro del anillo aórtico medido por ecocardiograma transtorácico y/o transesofágico ≥ 20 y ≤ 27 mm, y diámetro de la aorta ascendente a nivel de la unión sinotubular ≤ 40 (prótesis pequeña) o ≤ 43 mm (prótesis grande). Los criterios de exclusión fueron: hipersensibilidad o contraindicación a la administración de alguna de las medicaciones necesarias durante el procedimiento, infarto de miocardio en los 30 días anteriores al procedimiento, angioplastia coronaria en los 15 días anteriores al procedimiento o programada durante el mes posterior al procedimiento, presencia de trombos en cavidades izquierdas, fracción de eyección $<20\%$, aneurismas cerebrovasculares recientes, sepsis o endocarditis, accidentes cerebrovasculares, coagulopatía o diátesis hemorrágica, e insuficiencia mitral severa con inversión del flujo de las venas pulmonares.

Los porcentajes de pacientes son expresados respecto a la población total.

Análisis estadístico

Los valores de las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, y los de las variables cualitativas, como porcentajes. Se realizó un estudio descriptivo básico y se usó la prueba de la χ^2 para las variables cualitativas, así como el test exacto de Fisher en caso de $n < 30$ o casilla < 5 , y la prueba de la t de Student para las variables continuas. La normalidad de las variables se determinó por el test de Kolmogorov-Smirnov. Para analizar la influencia de una o más variables cualitativas sobre una variable dependiente cuantitativa se usó el test de ANOVA. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 16 (Chicago, Illinois).

Resultados

Características demográficas, epidemiológicas y antecedentes clínicos significativos

La edad media de los 81 pacientes tratados con prótesis aórtica percutánea Corevalve fue de $79 \pm 6,9$ años, con intervalo comprendido entre 50 y 92 años. De ellos, 46 pacientes (57%) tenían ≥ 80 años. Hubo predominio del sexo femenino, con 52 mujeres (64,2%) y 29 varones (35,8%). Las características basales de la población se muestran en la tabla 1.

Respecto a la patología extracardíaca, destacar que 31 pacientes (38,3%) tenían enfermedad pulmonar obstructiva severa, 19 pacientes (23,5%) presentaban insuficiencia renal crónica (creatinina basal $\geq 2\text{ mg/dl}$) aunque ninguno precisaba diálisis, 10 pacientes (12,3%) habían sufrido un accidente cerebrovascular previo (presentando 3 de ellos hemiparesia residual), 2 pacientes (2,5%) presentaban aorta en porcelana,

Tabla 1 – Características basales de la población de estudio (n = 81).

Edad (años)	79,3 \pm 6,9
Sexo (mujer)	52 (64,2%)
IMC (kg/m ²)	29 \pm 5,6
Clase funcional NYHA	
Clase II	3 (3,7%)
Clase III	45 (55,6%)
Clase IV	33 (40,7%)
Cirugía valvular previa	6 (7,4%)
Enfermedad coronaria	28 (34,6%)
Revascularización quirúrgica previa	8 (9,9%)
ACTP previa al procedimiento	14 (17,3%)
EuroSCORE logístico (%)	21,4 \pm 16,2
Factores de riesgo cardiovascular	
Diabetes mellitus	27 (33,3%)
Hipercolesterolemia	42 (51,9%)
Hipertensión arterial	64 (79%)
Tabaquismo	19 (23,5%)
Parámetros ecocardiográficos	
Gradiente máximo (mmHg)	79 \pm 21,5
Gradiente medio (mmHg)	51,4 \pm 16,3
AVA (cm ²)	0,64 \pm 0,2
Anillo aórtico (mm)	22,2 \pm 1,9
Función ventricular izquierda (%)	61,8 \pm 15,7

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; AVA: area valvular aórtica; EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Association Class.

11 (13,6%) arteriopatía periférica significativa y 3 pacientes (3,7%) habían recibido irradiación torácica previa.

En cuanto a la patología isquémica asociada, 12 pacientes (14,8%) tenían antecedentes de infarto agudo de miocardio y 28 pacientes (34,6%) tenían enfermedad coronaria asociada. Respecto a la modalidad de tratamiento revascularizador, 6 pacientes (7,4%) habían sido previamente revascularizados de forma quirúrgica, 11 (13,6%) de forma percutánea y 2 (2,5%) habían sufrido de ambas modalidades.

Presentaban disfunción ventricular severa (FE $< 40\%$) 14 pacientes (17,3%). Requirieron valvuloplastia aórtica previo al implante de la prótesis 7 pacientes (8,6%).

Patología valvular: Indicación de la prótesis percutánea

Todos los pacientes presentaban patología valvular aórtica significativa: 76 pacientes por EAo severa, un paciente por doble lesión aórtica con estenosis moderada y regurgitación severa y 4 pacientes eran portadores de una prótesis aórtica biológica degenerada disfuncionante (2 casos por regurgitación aórtica severa y 2 casos por EAo severa).

Se clasificó a los pacientes en función de si la indicación para el implante percutáneo era: a) por alto riesgo quirúrgico, o b) por rechazo por el propio paciente de la sustitución valvular de forma quirúrgica.

Se indicó el tratamiento percutáneo a 54 pacientes (66,7%) por alto riesgo quirúrgico, 32 eran mujeres y 22 varones. Los 27 pacientes (33,3%) restantes fueron tratados por rechazo de la indicación quirúrgica, siendo 20 mujeres y 7 varones.

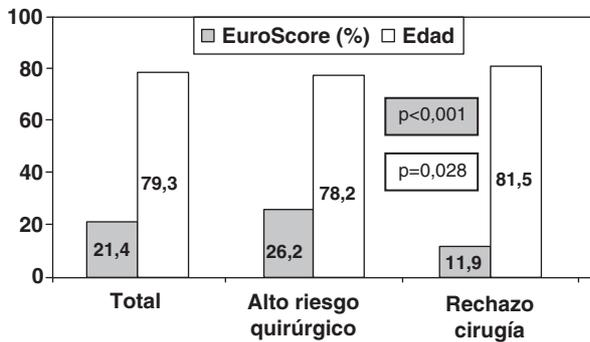


Figura 1 – Análisis de EuroSCORE logístico y edad según la indicación del implante de la prótesis: grupo total de pacientes, subgrupo de pacientes de alto riesgo quirúrgico y subgrupo de pacientes que rechazan cirugía quirúrgica.

Los 54 pacientes con alto riesgo quirúrgico presentaban mayor EuroSCORE logístico y menor edad que los 27 pacientes que rechazaron el recambio valvular quirúrgico ($26,2 \pm 17,8$ vs. $11,9 \pm 4,6\%$, $p < 0,001$, y $78,2 \pm 7,4$ vs. $81,5 \pm 5,4$ años, $p = 0,028$, respectivamente) (fig. 1). No hubo diferencias en la indicación del implante en función del sexo (grupo de alto riesgo quirúrgico: 66% mujeres y 34% varones; en el grupo que rechazó cirugía: 72% mujeres y 27,8% varones; $p > 0,05$).

Situación clínica, grado funcional y comorbilidades asociadas

Todos los pacientes estaban sintomáticos, presentando clínica de insuficiencia cardiaca. Setenta y ocho de los 81 pacientes tratados (el 96,3% de la muestra) se encontraban en un estado funcional avanzado con disnea a mínimos esfuerzos o de reposo (grado funcional III-IV/IV de la NYHA). Los 3 pacientes restantes (3,7%) se encontraban en grado funcional II/IV de la NYHA.

Un total de 13 pacientes (16%) referían angina y 2 pacientes (2,5%) presentaban también síncope.

Además, la calidad de vida de los pacientes para las actividades de la vida diaria estaba limitada por los síntomas, presentando en el test de Barthel una puntuación media de $72 \pm 21,5$ (tabla 2).

El EuroSCORE logístico medio de nuestra serie fue de $21,4 \pm 16,2$ (5,46-83,58) y un índice de Charlson medio de $3,6 \pm 2$ (1-11). Algunos pacientes fueron considerados de alto riesgo quirúrgico, siendo desestimados para recambio valvular quirúrgico, a pesar de presentar una estimación del riesgo

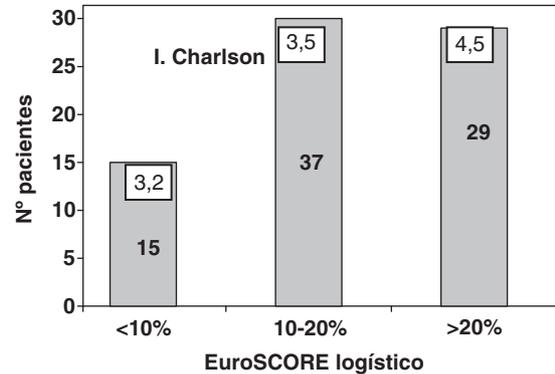


Figura 2 – Número de pacientes estratificados según el EuroSCORE logístico y la media de comorbilidades (índice Charlson).

operatorio evaluado por el EuroSCORE logístico bajo. El 14,8% (12 pacientes) presentaban obesidad mórbida, con un índice de masa corporal superior a 35 kg/m^2 y 7 pacientes tenían injerto de arteria mamaria izquierda a descendente anterior permeable, con trayecto próximo a esternón.

Cuando analizamos el número de comorbilidades evaluadas a través del índice de Charlson y lo comparamos con el riesgo quirúrgico según el EuroSCORE logístico de cada paciente, observamos que los pacientes con mayor puntuación en el EuroSCORE logístico también tenían mayor puntuación en el test de Charlson. Así, los 15 pacientes con un EuroScore logístico inferior al 10% tenían un índice de Charlson medio de $3,26 \pm 2,7$; para los 37 pacientes con un EuroSCORE logístico comprendido entre 10 y 20% el índice de Charlson fue de $3,5 \pm 1,5$; los 29 pacientes con EuroSCORE logístico mayor del 20% también tenían mayor número de comorbilidades, con un índice de Charlson medio de $4,5 \pm 1,7$; $p = 0,011$ (fig. 2).

Tratamiento médico basal y marcadores bioquímicos

Todos los pacientes recibían tratamiento médico para la insuficiencia cardiaca (tabla 3). El 97,5% (79 pacientes) estaba tratado con uno o más diuréticos (diuréticos de asa y tiazídicos) para el control de los síntomas, el 38,3% (31 pacientes) tenía betabloqueantes. El 53,8% (42 pacientes) tenía algún tratamiento cronotropo (digital, betabloqueantes o antagonistas del calcio dihidropiridínicos). Respecto a la terapia antiagregante, el 27,2% (22 pacientes) estaba anticoagulado con acenocumarol y el 69,1% (56 pacientes) recibían antiagregantes plaquetarios (aspirina y/o clopidogrel).

Todos los pacientes presentaban niveles altos de péptidos natriuréticos, el NT-proBNP medio fue de 4.953 pg/ml . Los valores de NT-proBNP fueron significativamente mayores en los grados funcionales II más avanzados (fig. 3): para los pacientes en grado funcional II fue de $1.255 \pm 984 \text{ pg/ml}$ (483-2.364), en los de grado funcional III de $3.036 \pm 2.774 \text{ pg/ml}$ (90-12.453) y para aquellos pacientes en grado funcional IV el valor medio de NT-proBNP fue de 7.902 ± 6.984 (329-24.843), $p < 0,001$.

Tabla 2 – Test de Barthel para valorar el grado de dependencia para realizar las actividades de la vida diaria.

Grado de dependencia	Número de pacientes
Dependencia total (0-20)	3 (3,7%)
Dependencia severa (21-60)	20 (24,7%)
Dependencia moderada (61-90)	46 (56,7%)
Dependencia escasa (91-99)	11 (13,5%)
Independencia (100)	1 (1,2%)

Tabla 3 – Tratamiento médico basal.

Grupo farmacológico	Número de pacientes
Diuréticos	79 (97,5%)
Calcioantagonistas	9 (11,1%)
Betabloqueantes	31 (38,3%)
Digoxina	14 (17,3%)
Tratamiento cronotropo	42 (53,8%)
IECA/ARA II	50 (61,7%)
Estatinas	43 (53,1%)
Anticoagulantes	22 (27,2%)
Antiagregantes plaquetarios	
AAS	36 (44,4%)
Clopidogrel	20 (24,7%)
AAS + Clopidogrel	13 (16,05%)

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Discusión

En nuestro estudio describimos el perfil de pacientes que hoy en día, en nuestro centro, se está beneficiando del tratamiento con implante percutáneo de prótesis aórtica. Recordemos que incluimos:

- Pacientes con EAo severa sintomática que por su alto riesgo quirúrgico no son candidatos a SvAo quirúrgica (y que previo al desarrollo de esta nueva técnica permanecían únicamente bajo tratamiento médico con un pronóstico sombrío).
- Pacientes que rechazan por sí mismos la opción de cirugía convencional (grupo con EuroSCORE logístico menor pero mayor edad media que el grupo desestimado para cirugía).

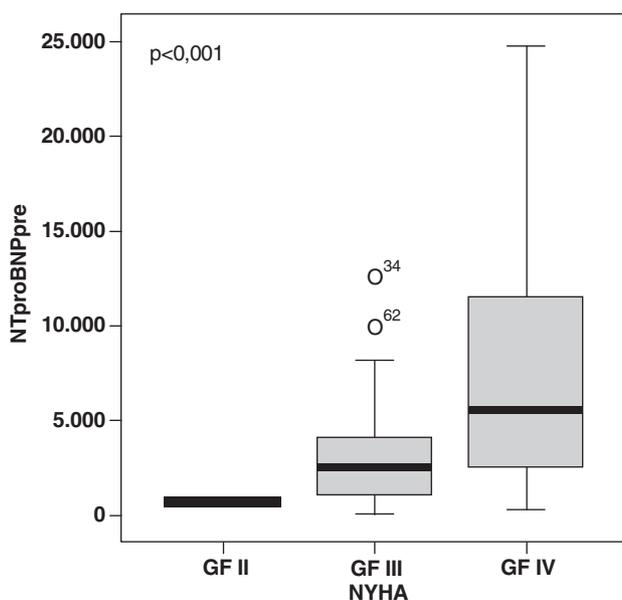


Figura 3 – Niveles de NT-proBNP previos al procedimiento, en función del grado funcional de la New York Association Class (NYHA).

Teniendo en cuenta que es una nueva arma terapéutica que se está desarrollando en población de edad avanzada con comorbilidades significativas, se hace esencial la correcta selección y evaluación de los candidatos al implante: no sólo deben ser pacientes en los que la técnica pueda realizarse, sino también pacientes que sea previsible que mejoren su calidad de vida tras el procedimiento.

Patología valvular: severidad y sintomatología. Indicación del implante de la prótesis percutánea

El primer paso en la evaluación de un paciente para considerarlo candidato a implante de prótesis percutánea aórtica es confirmar la severidad de la valvulopatía y la clínica asociada, dado que únicamente tratamos pacientes con EAo severas sintomáticas.

En la evolución de la EAo es difícil determinar el momento en que se torna sintomática, siendo imprescindible una historia clínica exhaustiva. La mayoría de los pacientes refieren inicialmente una disminución de su tolerancia al ejercicio o disnea de esfuerzo. Síntomas de mayor severidad, como la insuficiencia cardíaca franca, la angina o el síncope, son manifestaciones tardías de la enfermedad. Es importante evaluar cualquier disminución en la capacidad funcional, teniendo en cuenta que estamos ante pacientes de edad avanzada que disminuyen su actividad diaria para evitar los síntomas, pudiendo pasar desapercibida la gravedad de la obstrucción valvular¹¹. Además, los síntomas pueden ser debidos a patología asociada, como enfermedad pulmonar u obesidad. El estado global de salud y sus comorbilidades deben ser también bien constatados, siendo factores importantes para la toma de decisiones.

La ecocardiografía nos aporta información crucial para la correcta valoración de la EAo, determinando su severidad e incluyendo información sobre la anatomía valvular y su repercusión hemodinámica, la respuesta del ventrículo izquierdo a la sobrecarga de presión, la dilatación aórtica y si existe enfermedad valvular asociada¹².

Recordemos que en nuestra serie todos los implantes se hicieron en pacientes con EAo severa, y de los 102 pacientes que en el período del estudio fueron derivados a nuestro centro para valoración, únicamente dos casos fueron desestimados por considerarse EAo moderadas y estar asintomáticos. Todos los pacientes tratados estaban sintomáticos con clínica de insuficiencia cardíaca. De hecho, el 96,3% presentaban grado funcional avanzado III o IV/IV de la NYHA.

Valoración del estado global de salud y riesgo quirúrgico: Severidad valvular, situación clínica y comorbilidades asociadas

La habilidad para identificar a los pacientes de alto riesgo quirúrgico es crucial a la hora de determinar aquellos que podrían beneficiarse al máximo del implante de prótesis aórtica percutánea.

La SvAo es el tratamiento definitivo para los pacientes con EAo. Actualmente el riesgo operatorio se ha reducido mucho, siendo del 2-5% cuando se realiza implante de prótesis aórtica aislado en pacientes <70 años, y del 5-15% en pacientes >70 años. Se han descrito numerosos factores asociados con

el aumento del riesgo operatorio. Entre ellos podemos destacar factores cardiacos (grado funcional avanzado, cirugía de emergencia, disfunción ventricular en ausencia de reserva contráctil, hipertensión pulmonar, enfermedad coronaria asociada, cirugía cardiaca previa), factores demográficos (edad avanzada, sexo femenino) o factores asociados a comorbilidades (enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal, arteriopatía periférica...)¹¹. Tras el reemplazo quirúrgico los síntomas disminuyen, mejora la calidad de vida y mejora el pronóstico. Respecto a los resultados a largo plazo, dependen tanto de la situación cardiológica previa como de las complicaciones relacionadas con la prótesis y las comorbilidades.

Múltiples escalas de estratificación de riesgo han sido usadas para estimar la mortalidad operatoria basada en la patología cardiaca y extracardiaca. En nuestra serie utilizamos el EuroSCORE logístico, en el que se suman variables del paciente para generar una probabilidad de mortalidad operatoria.

Destacar que en un principio se desarrolló el EuroSCORE aditivo para la cirugía de revascularización coronaria y posteriormente se validó en otras poblaciones, siendo aplicado también para la cirugía valvular¹³. Finalmente se desarrolló el EuroSCORE logístico para pacientes de alto riesgo quirúrgico.

El EuroSCORE nos ofrece una forma de cuantificar de forma objetiva el riesgo operatorio. Si bien algunas series refieren que sobreestima la mortalidad real operatoria¹⁴, existen características clínicas, demográficas y quirúrgicas no contempladas en él que han demostrado influir en los resultados operatorios (irradiación mediastínica previa, aorta en porcelana, alteraciones anatómicas de la pared torácica, antecedentes de mediastinitis, cirrosis o la fragilidad del paciente).

El estado global de salud del paciente, su índice de fragilidad y su nivel de independencia son parámetros subjetivos que también influyen en los resultados quirúrgicos pero que son difíciles de medir. Tanto las medidas objetivas como la valoración clínica subjetiva deben tenerse en cuenta al decidir las opciones terapéuticas.

Población añosa y con comorbilidades asociadas. Evaluación de la esperanza de vida

Antes de decidir el tratamiento con implante de prótesis percutánea es importante analizar la esperanza de vida del enfermo. Ésta se encuentra muy influida por las patologías asociadas del paciente, especialmente importantes en la población anciana. Además de la valoración clínica subjetiva, se han desarrollado diferentes test semicuantitativos o cuantitativos que miden el número de comorbilidades y la capacidad funcional del enfermo. En nuestro centro hemos utilizado tests ampliamente validados, como el test de Barthel (valora el grado de dependencia para las actividades de la vida diaria) y el índice de Charlson (valora el número de comorbilidades asociadas).

Implante de prótesis percutánea como opción de tratamiento en la población descrita

Desde el implante de la primera prótesis percutánea en 2002, más de 6.000 prótesis han sido ya implantadas. La mayoría de los pacientes son de edad avanzada con alto riesgo para

cirugía o contraindicación para la misma. Los resultados son preliminares y falta seguimiento a largo plazo. La seguridad y la eficacia de este nuevo tratamiento se han confirmado en los resultados de recientes registros multicéntricos, asociados a una tasa de éxito mayor del 90% y una mortalidad a los 30 días del procedimiento menor del 10% en la mayoría de las series, a pesar de un perfil de riesgo muy alto en los pacientes incluidos. Numerosos estudios han demostrado el buen perfil hemodinámico de estas válvulas a corto y a medio plazo.

La corta experiencia con esta técnica dificulta la identificación de predictores de riesgo en el implante de prótesis percutáneas. El riesgo inmediato parece principalmente relacionado con la experiencia de los centros que desarrollan la técnica y con la condición clínica del paciente (principalmente las comorbilidades y la función ventricular). Los resultados a largo plazo parecen depender más de las comorbilidades que del estado cardiológico^{8,15}.

Estrategia de tratamiento. Equipo multidisciplinar

Por todo lo explicado, es esencial un equipo multidisciplinar para la valoración del riesgo operatorio de cada paciente y para elegir la estrategia de tratamiento. En nuestro centro todos los pacientes fueron valorados por cardiólogos, hemodinamistas y cirujanos cardiacos. Finalmente, la propuesta hecha por el equipo debe ser consensuada con los deseos del paciente y su familia (recordemos que en nuestra serie el 33,3% son pacientes que rechazaron la cirugía convencional como opción terapéutica).

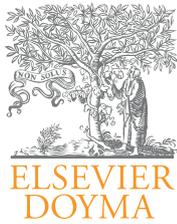
Conclusiones

La población con EAO severa sintomática tratada con prótesis aórtica percutánea se caracterizó por presentar alto riesgo quirúrgico y alta prevalencia de comorbilidades asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-43.
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, Bauer F, Agatiello C, Nercolini D, et al. Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve. Mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1214-23.
3. Ross Jr J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968;38 Suppl 1:61-7.
4. Carabello BA, Green LH, Grossman W, et al. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation.* 1980;62:42-8.
5. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon Jr AC, Faxon DP, Freed MD, et al. 2006 guidelines focused on incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease). *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:e1-142.

6. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology — ESC Committee for practice guidelines. *Eur Heart J.* 2007;28:230–68.
7. Edwards FH, Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER, Jamieson WR, Shroyer ALW, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:885–92.
8. Zajarias A, Cribier A. Outcomes and safety of percutaneous aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1829–36.
9. Charlson E, Legedza AT, Hamel MB. Decision-making and outcomes in severe symptomatic aortic stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:312–21.
10. Lung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005;26:2714–20.
11. Vahanian A, Otto CM. Risk estratificacion of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2010;31:416–23.
12. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:1–25.
13. Collart F, Feier H, Kerbaul F, Mouly-Bandini A, Riberi A, Mesana TG, et al. Valvular surgery in octogenarians: operative risk factors, evaluation of EuroSCORE and long term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:276–80.
14. Grossi EA, Schwartz CF, Yu PJ, Jorde UP, Crooke GA, Grau JB, et al. High risk aortic valve replacement: are the outcomes as bad as predicted. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:102–7.
15. Zegdi R, Ciobotaru V, Noghin M, Sleilaty G, Lafont A, Latrémouille C, et al. Is it reasonable to treat all calcified aortic valves with a valved stent? Results from a human anatomical study in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:579–84.



Observación clínica

Bloqueo auriculoventricular avanzado en paciente en tratamiento con itraconazol

Rocío Picón-Heras*, Francisco J. Sánchez-Burquillos, Ricardo Pavón-Jiménez y Luis F. Pastor-Torres

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de junio de 2010

Aceptado el 17 de septiembre de 2010

Palabras clave:

Bloqueo auriculoventricular
Itraconazol
Efectos adversos

Keywords:

Atrioventricular block
Itraconazole
Adverse effects

R E S U M E N

Presentamos el caso de una mujer de 36 años con bloqueo auriculoventricular (BAV) completo que, tras estudio completo, se concluyó como secundario al tratamiento antimicótico que recibía. En general, los imidazoles presentan como efectos secundarios síntomas gastrointestinales y hepáticos sin haber sido descritos hasta ahora episodios de BAV completo asociado sin otro tratamiento coadyuvante.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Complete atrioventricular block during itraconazole therapy

A B S T R A C T

We present the case of a 36-year-old woman with a symptomatic complete atrioventricular block. After full examinations we came to the conclusion that itraconazole therapy was the cause. Imidazoles, specifically when they are administered orally as itraconazole, are very successful for treating mucosis. Their most frequent side effects are liver and gastrointestinal, but no complete atrioventricular block has been described in the literature until now.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los imidazoles, y concretamente los administrados por vía oral como el itraconazol, representan un avance muy considerable en el tratamiento de las micosis¹. El porcentaje aproximado de efectos secundarios es del 7% en tratamientos inferiores a un mes y se eleva al 18% con tratamientos superiores a esta fecha, sobre todo a nivel hepático². Asi-

mismo, el efecto adverso más frecuente son las molestias gastrointestinales.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 36 años que consulta por sensación de palpitaciones.

* Autora para correspondencia.

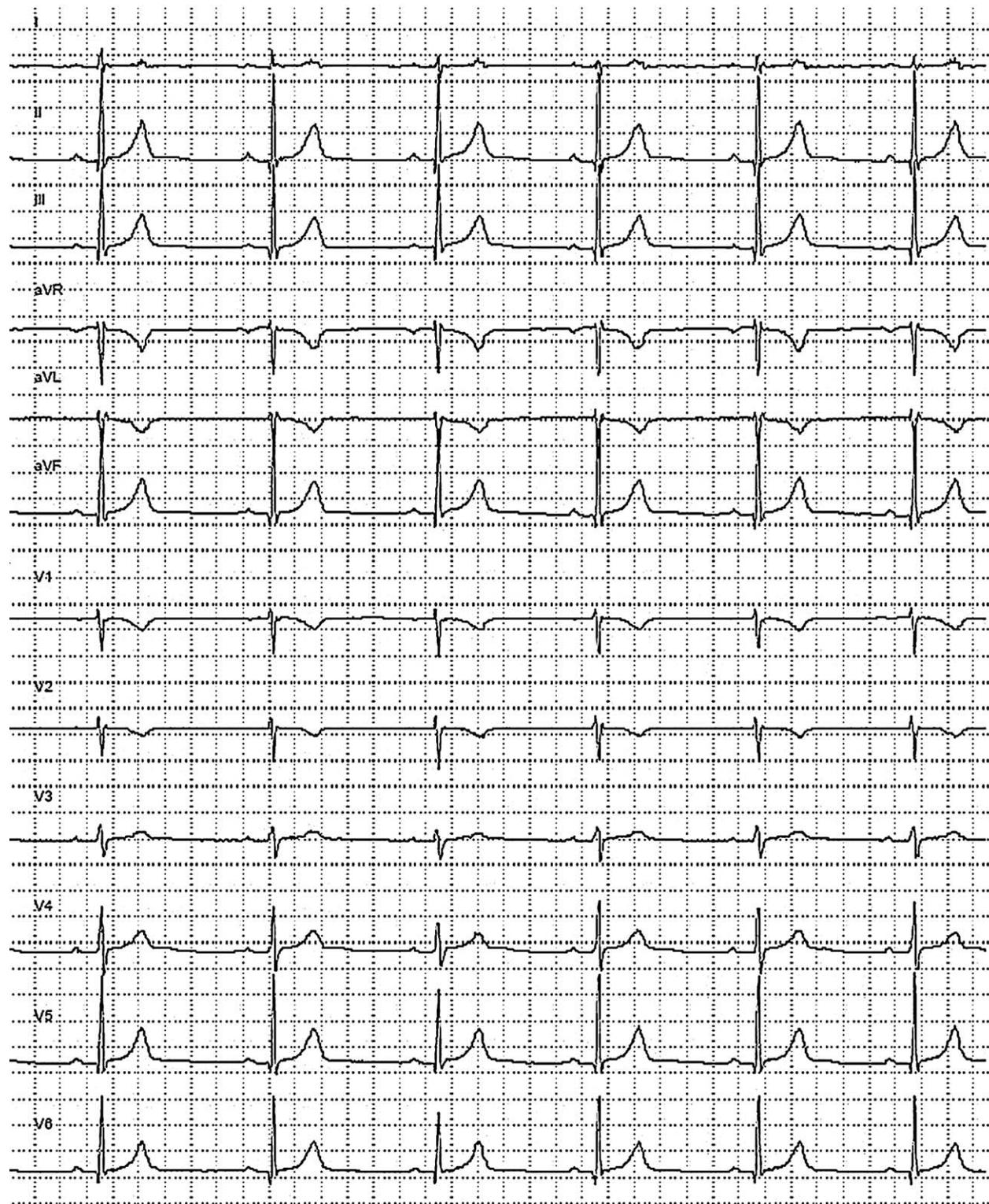


Figura 2 - Holter-electrocardiograma realizado a los 10 días del alta que evidencia ritmo sinusal normal con segmento PR normal.

que la paciente se encontraba bajo motorización mediante telemetría 24 h, comprobándose la desaparición del bloqueo AV con distintas frecuencias con una adecuada taquicardización al deambular por la planta. Ante la buena evolución clínica con mejoría clara y progresiva de la alteración de la

conducción tras la supresión del fármaco en una paciente joven sin antecedentes previos ni causa subyacente, no se consideró necesaria la realización de estudio electrofisiológico. Se procedió al alta a los 5 días del ingreso, encontrándose asintomática y permaneciendo su ECG en ritmo sinusal pro-

pio a 65 latidos/min, con PR de 220 ms y QTc de 360 ms (fig. 1B).

Se determinó como juicio diagnóstico BAV completo secundario al tratamiento con itraconazol sin repercusión hemodinámica, ya que a pesar de no haber nada publicado al respecto se consideró como primera sospecha diagnóstica en cuanto a su etiología poniéndose en conocimiento de la agencia española del medicamento (MSC) a través de la tarjeta amarilla correspondiente. A los 10 días del alta se realizó holter-ECG de 24 h en el que se evidenció persistencia de ritmo sinusal en todo momento con adecuada frecuencia cardíaca y corrección de la prolongación del intervalo PR que presentaba al alta (fig. 2).

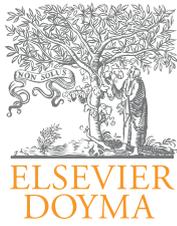
Discusión

Se trata de una paciente joven y sana que refiere únicamente clínica de palpitaciones ocasionales y, sin embargo, evidenciando BAV completo en el ECG. No es infrecuente que pacientes con bloqueo AV presenten clínica de palpitaciones, ya que cualquier alteración en el ritmo cardíaco puede manifestarse como sensación de pulso irregular. Aunque infrecuente, es posible observar bloqueo AV paroxístico como respuesta excesiva a reflejos vagotónicos o como respuesta *overdrive supression*, secundaria a taquiarritmias. En nuestra paciente el único antecedente relevante era el tratamiento en ciclos intermitentes cada 4 semanas con itraconazol. Los imidazoles son fármacos antifúngicos que requieren en muchos casos una duración muy prolongada en su tratamiento debido a la difícil erradicación y frecuente desarrollo de resistencia. Una de las indicaciones más frecuentes del itraconazol la constituye su uso en micosis cutáneas¹. Entre los efectos secundarios cardíacos de los imidazoles se han descrito principalmente cuadros de insuficiencia cardíaca congestiva³, sobre todo en pacientes tratados mediante perfusión intravenosa y alteraciones en la conducción cardíaca secundarias a la prolongación del intervalo QT con episodios ocasionales de taquicardia ventricular monomórfica sostenida⁴, con y

sin alteraciones iónicas asociadas, así como pocos casos de bradiarritmias en pacientes que no estaban tomando ningún otro tratamiento coadyuvante. Los casos descritos de BAV en pacientes en tratamiento con imidazoles han aparecido principalmente en pacientes en tratamiento con digoxina debido a la interacción que ésta provoca al interferir en el metabolismo del citocromo P450². La relación de plausibilidad entre la administración del itraconazol y el desarrollo objetivo del bloqueo AV completo, así como la desaparición de los mismos tras su suspensión, y aplicando los criterios de Naranjo y de la WHO⁵, podemos afirmar como probable que nos encontramos ante una reacción adversa de este fármaco, de la cual no existe actualmente ningún caso descrito en la bibliografía. Puesto que no parece prudente proceder a un nuevo ciclo de itraconazol, consideramos que se trata definitivamente del desencadenante de esta alteración de la conducción y que debe tenerse en cuenta como efecto secundario en pacientes que toman esta medicación, como ocurre ocasionalmente tras la administración de hierbas medicinales o colorantes utilizados en el aderezo de algunos alimentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haria M, Bryson HM, Goa KL. Itraconazole. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. *Drugs*. 1996;51:585-620.
2. Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, et al. The clinical pharmacokinetics of itraconazole: An overview. *Mycoses*. 1989;32 Suppl:67-87.
3. Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet*. 2001;357:1766-7.
4. Okamoto J, Fukunami M, Kioka H. Frequent premature ventricular contractions induced by itraconazole. *Circ J*. 2007;71:1323-5.
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.



Observación clínica

Síndrome coronario agudo secundario a trastornos de hipercoagulabilidad

María Rosa Fernández-Olmo*, Javier Torres Llergo, Manuel Villa Gil-Ortega y Ángel Sánchez González

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de julio de 2010

Aceptado el 27 de julio de 2010

Palabras clave:

hipercoagulabilidad

enfermedad coronaria

factores de riesgo cardiovascular

Keywords:

hypercoagulability

coronary disease

cardiovascular risk factors

R E S U M E N

Presentamos dos casos de síndrome coronario agudo en pacientes jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular conocidos. Tras ingreso y realización de cateterismo en ambos casos se descubrió la presencia de trastornos de la coagulación.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Acute coronary syndrome secondary to hypercoagulability disorders

A B S T R A C T

We present two cases of acute coronary syndrome in young patients with no known cardiovascular risk factors. On admission, after performing catheterisation in both cases, it was discovered that they had hypercoagulability disorders.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Caso 1

Varón de 36 años sin antecedentes conocidos de interés ni consumo de tóxicos previos, que acudió a urgencias con clínica anginosa típica que le despertó del sueño y se acompañó de cuadro vegetativo. El electrocardiograma (ECG) realizado a su llegada objetivaba elevación del segmento ST de 1,5 mm en derivaciones correspondientes a la cara inferior. Se realizó cateterismo urgente, comprobándose la existencia de

una obstrucción trombótica en el segmento medio de una rama marginal con distribución posterolateral de muy escaso calibre de la arteria circunfleja codominante (fig. 1), sobre la que no se realizó intervención. La troponina T pico detectada fue de 1,520 ng/ml, y la fracción de eyección (FE) global al alta estaba conservada. En el estudio de coagulación completo, realizado durante el ingreso, se detectó una mutación heterocigótica del factor V Leiden como único hallazgo patológico. Los autoanticuerpos y marcadores tumorales fueron negativos. El paciente fue dado de alta bajo doble

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: marosfo@hotmail.com (M.R. Fernández-Olmo).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.07.008

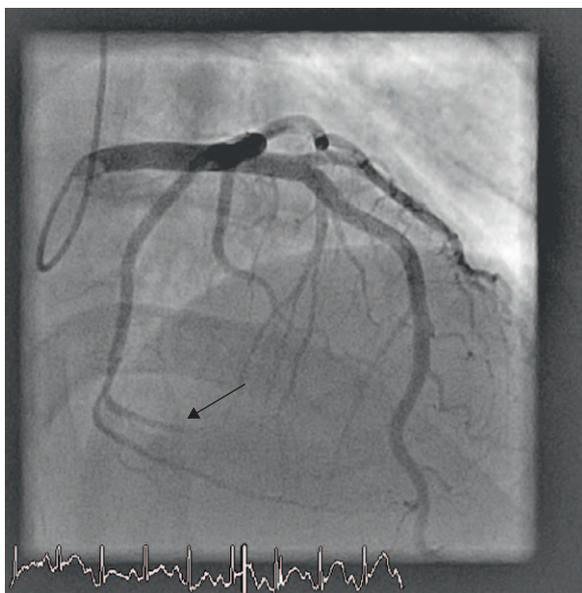


Figura 1 – La coronariografía urgente realizada al paciente del caso 1 muestra la oclusión trombótica de una rama marginal de la circunfleja de escaso calibre.

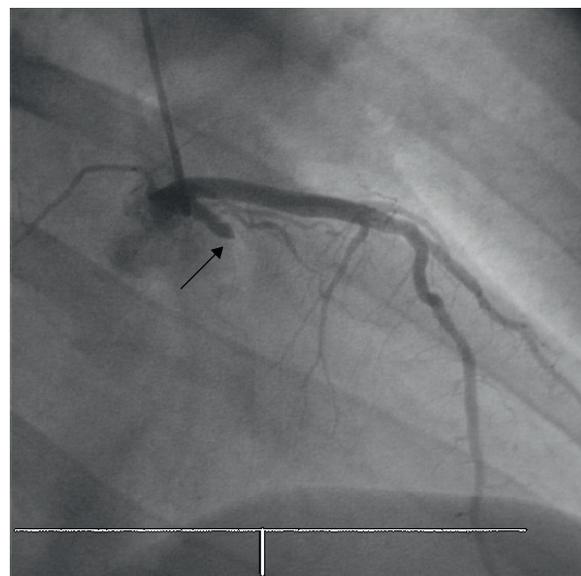


Figura 2 – Obstrucción trombótica de la arteria circunfleja proximal en la angioplastia primaria a la que se sometió el paciente del caso 2.

antiagregación con ácido acetilsalicílico (100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día). Permanece asintomático tras 8 meses de seguimiento.

Caso 2

Mujer de 31 años, que entre sus antecedentes destacan lupus eritematoso sistémico, nefropatía lúpica, hipertensión arterial y tabaquismo (20 cigarrillos/día), sin otros hábitos tóxicos, en tratamiento con deflazacort (30 mg/día) y antihipertensivos. Acudió a urgencias por dolor torácico de características isquémicas sin cortejo vegetativo. En el ECG realizado se objetivó ascenso del segmento ST en derivaciones correspondientes a la cara lateral e inferior. Se realizó cateterismo de urgencia, comprobándose la existencia de una oclusión trombótica proximal de la arteria circunfleja no dominante (fig. 2), implantándose un stent convencional sobre la misma. La troponina T pico detectada fue de 7,83 ng/ml. La ecocardiografía mostró hipocinesia limitada al segmento medio de la pared lateral con FE conservada, y la paciente fue dada de alta con ácido acetilsalicílico (100 mg/día) y clopidogrel (75 mg/día). En el estudio de coagulación, realizado posteriormente, se detectó positividad del anticoagulante lúpico y homocisteína elevada, diagnosticándose de síndrome antifosfolípido secundario; tras el diagnóstico se añadió tratamiento anticoagulante con acenocumarol. Al año siguiente presentó un nuevo episodio agudo, en esa ocasión sin elevación del ST y sin movilización enzimática, en el contexto de un brote de nefritis lúpica, adoptándose manejo conservador. Permanece asintomática tras 10 meses de seguimiento, manteniendo la FE conservada y sin cambios en la ecocardiografía basal.

Los trastornos de hipercoagulabilidad constituyen un factor de riesgo de trombosis venosa bien establecido, aunque aún no tenemos documentación clínica suficiente sobre el riesgo real asociado de eventos trombóticos en territorio arterial¹.

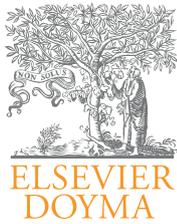
Aunque la mayoría de eventos coronarios se debe a la existencia de aterosclerosis y a la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, especialmente cuando el evento tiene lugar en un paciente joven², es necesario estudiar la presencia de alteraciones en la coagulación, entre las que destacan el déficit de proteína C y S, la mutación del factor V de Leiden, el aumento de PAI-1, la hiperhomocisteinemia³, la presencia de anticoagulante lúpico, el déficit de antitrombina⁴ y la mutación G202110A de la trombina⁵, presentando cada uno de ellos un perfil fisiopatológico diferente.

El presente manuscrito refuerza la hipótesis de causalidad entre hipercoagulabilidad y trombosis arterial coronaria, subrayando la importancia de realizar un estudio de coagulación completo en pacientes jóvenes con eventos coronarios incluso en aquellos con algún factor de riesgo donde el síndrome coronario agudo pudiera ser la primera manifestación de la enfermedad, contribuyendo a desencadenar el evento⁶. El hallazgo de un trastorno de hipercoagulabilidad obliga a estrechar el seguimiento del paciente y a intensificar el tratamiento antitrombótico, planteando incluso añadir a la terapia antiagregante la anticoagulación oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Margucci R, Brogi D, Sofi F, et al. PAI-1 and homocysteine, but not lipoprotein(a) and thrombophilic polymorphisms, are independently associated with the occurrence of major adverse cardiac events after successful coronary stenting. *Heart*. 2006;92:377-81.

2. Spronk HMH, van der Voort D, ten Cate H. Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship. *Thrombosis Journal*. 2004;2:12.
3. Rodríguez Rodrigo FJ, Medina J, Velásquez E, et al. Infarto de miocardio y mutación de la enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:476-8.
4. Boekholdt SM, Kramer MH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2007;6:588-96.
5. Burzotta F, Paciaroni K, De Stefano V, et al. G20210A Prothrombin gene polymorphism and coronary ischaemic syndromes: a phenotype specific meta-analysis of 12,034 subjects. *Heart*. 2004;90:86.
6. Santos JL, Cruz I, Martín Herrero F, et al. Trombosis coronaria recurrente, síndrome antifosfolípido primario, factor V Leiden y virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:997-9.



Observación clínica

Síndrome de heterotaxia

Amelia Carro Hevia^{a,*}, Elena Santamarta Liébana^b y María Martín Fernández^a

^a Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de junio de 2010

Aceptado el 16 de octubre de 2010

Palabras clave:

Heterotaxia

Situs ambiguus

Isomerismo auricular

Seno coronario

Arritmias

RESUMEN

La disposición del corazón es eminentemente asimétrica a lo largo del eje longitudinal derecha-izquierda. Los síndromes de heterotaxia representan un grupo de enfermedades caracterizadas por una alineación incorrecta de las estructuras cardiacas entre sí, o bien en relación a otros órganos. Esto da como resultado una plétora de enfermedades cardiacas congénitas, que incluyen alteraciones del situs visceral. El isomerismo auricular izquierdo es una forma de *situs ambiguus* que con frecuencia se asocia al síndrome de poliesplenía. Se caracteriza por la presencia de dos aurículas morfológicamente izquierdas, con sus respectivos apéndices auriculares. Pueden aparecer otras alteraciones cardiacas o extracardiacas, que muestran gran variabilidad en cuanto a anatomía, presentación clínica y pronóstico. Este último está marcado por la gravedad de las malformaciones cardiacas. Aproximadamente el 14% de los casos muestran lesión menor de las malformaciones cardiacas. Presentamos un ejemplo de isomerismo auricular izquierdo de diagnóstico tardío en el seno de otras alteraciones extracardiacas que lo encuadran dentro del síndrome de poliesplenía.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Heterotaxy syndrome

ABSTRACT

The arrangement of the heart is basically symmetrical along the right-left longitudinal axis. The heterotaxy syndromes are a group of diseases characterised by an incorrect alignment of the cardiac structures themselves, or in relation to other organs. This leads to a plethora of congenital heart diseases, which include changes in visceral situs. This left atrial isomerism is a form of *situs ambiguus* which is often associated with the polysplenia syndrome. This is characterised by the presence of two morphologically left atria, with their respective atrial appendices. Other cardiac or extra-cardiac anomalies may appear, which show a wide variability in their anatomy, clinical presentation and prognosis. Approximately 14% of cases have minor cardiac lesions, and they enter adult life asymptomatic. We present an example of left atrial isomerism which was diagnosed late, amongst other extra-cardiac anomalies which come within the polysplenia syndrome.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Heterotaxy

Situs ambiguus

Atrial isomerism

Coronary sinus

Arrhythmias

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: achevia@gmail.com (A. Carro Hevia).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.10.011

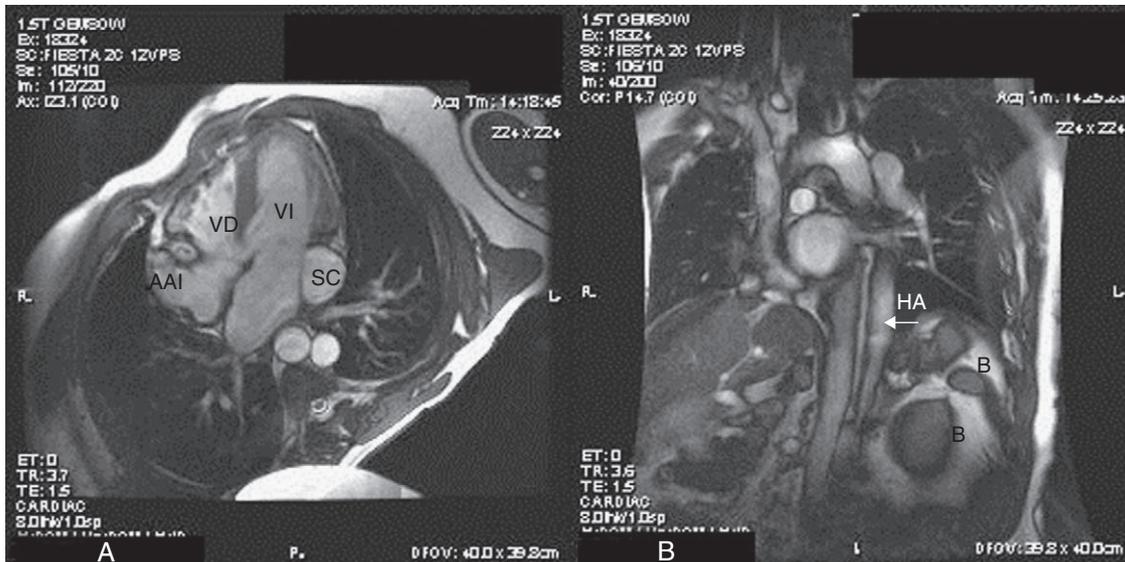


Figura 1 – Resonancia magnética. A. Proyección de las cuatro cámaras que muestra el seno coronario (SC) dilatado y la aurícula derecha con apéndice auricular izquierdo (AAI). VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho. B. Corte sagital en el que se observa la presencia de dos bazos (B). Dilatación del sistema hemiacígos (HA), que canaliza el drenaje venoso infradiaphragmático hacia la vena cava superior izquierda.

El corazón humano es eminentemente asimétrico a lo largo del eje longitudinal derecha-izquierda. Los síndromes de heterotaxia representan un grupo de enfermedades relacionadas con una alineación incorrecta de las estructuras cardíacas, entre ellas o con otros órganos, dando como resultado una plétora de enfermedades cardíacas congénitas¹. Presentamos un ejemplo de heterotaxia: un caso de *situs ambiguus* de diagnóstico tardío caracterizado por una combinación de isomerismo auricular izquierdo, anomalías del sistema venoso y otras alteraciones viscerales.

Varón de 37 años remitido por hallazgo casual de fibrilación auricular durante un reconocimiento de empresa. El electrocardiograma (ECG) realizado en nuestro centro mostraba ritmo de la unión (36 latidos/min) con estimulación auricular retrógrada. No había antecedentes personales ni familiares de interés. La anamnesis fue negativa para consumo de tóxicos o drogas, infecciones o síntomas de otro tipo. Realizaba vida activa sin limitación alguna, incluida actividad física a nivel recreacional. La exploración física fue normal, salvo leve prominencia de borde hepático izquierdo. Se solicitaron pruebas complementarias para evaluación anatómica y funcional del sistema cardiovascular: 1) El ecocardiograma mostró seno coronario dilatado y aurículas en el límite alto de la normalidad; sin hallazgos adicionales por estudio transesofágico (drenaje venoso auricular, septo interauricular) o perfusión de suero salino agitado (cortocircuitos intra o extracardiacos). 2) El ECG-24 horas mostró variación del sitio de activación auricular, con tres ritmos diferentes (bradicardia sinusal, activación auricular ectópica o ritmo de la unión). No hubo pausas, bloqueos o taquiarritmias. 3) ECG de esfuerzo: respuesta cronotropa adecuada. Paroxismos de ritmo de la unión en el postesfuerzo, no asociados a clínica. 4) Resonancia magnética: vena cava superior izquierda persistente, con desembocadura en aurícula derecha (AD) a través de un seno

coronario dilatado. Apéndice auricular dependiente de AD con morfología similar al izquierdo (isomerismo) (fig. 1A). Comunicación de vena cava superior derecha e izquierda a través de la vena innominada. Desembocadura correcta de las 4 venas pulmonares en la aurícula izquierda. Ligeras hipertrofia ventricular derecha, con función estimada normal. Ausencia de vena cava inferior intrahepática, con dilatación del sistema ácigos y drenaje directo de venas suprahepáticas en AD. Poliesplenía (2 bazos). Hígado y cámara gástrica de localización normal (fig. 1B).

El paciente fue diagnosticado de síndrome de heterotaxia, considerándose apto para su actividad laboral y sin necesidad de tratamiento. Permanece asintomático en controles ambulatorios, sin deterioro de parámetros ecocardiográficos y con las alteraciones del ritmo ya conocidas. Dada la frecuente asociación de este trastorno con alteraciones de la motilidad ciliar², se le ofreció estudio de fertilidad, que el paciente rechazó.

El isomerismo auricular izquierdo es una forma de cardiopatía congénita infrecuente (incidencia 1/10.000) caracterizada por la presencia de dos aurículas morfológicamente izquierdas con los correspondientes apéndices auriculares morfológicamente izquierdos³. Las malformaciones cardíacas varían en complejidad (p. ej., desde defecto septal auricular hasta defecto septal auriculoventricular con ventrículo derecho de doble salida) y juegan un papel crucial en el pronóstico⁴, con mayor gravedad en la forma de isomerismo auricular derecho⁵. Algunos rasgos extracardiacos incluyen la presencia de dos lóbulos en cada pulmón, ausencia del segmento hepático de la vena porta, poliesplenía y anomalías de las cámaras cardíacas (tabla 1)^{1,3}. El drenaje venoso sistémico y/o pulmonar también puede mostrar malformaciones, encuadrando el diagnóstico de heterotaxia^{3,5}. Nuestro paciente es un ejemplo de este síndrome, pues en él se combinan isomerismo

Tabla 1 – Características y posibles malformaciones asociadas en los síndromes de heterotaxia.

Síndromes de heterotaxia	Síndrome de poliesplenia/bilateralidad izquierda	Síndrome de asplenia/bilateralidad derecha
Situs viscerotaxial ambiguo	Isomerismo auricular izquierdo	Isomerismo auricular derecho
Posición de apéndices auriculares	AD: apéndice auricular izquierdo AI: apéndice auricular izquierdo	AD: apéndice auricular derecho AI: apéndice auricular derecho
Apex cardiaco (variable)	Levocardia	Levocardia
Aurículas	Aurícula común, defectos septales auriculares, malposición del septo interauricular, ausencia de fosa oval	
Conexión AV	Válvula AV única, canal AV común, vías de conducción accesorias	
Concordancia AV	Generalmente normal	Posible discordancia
Ventrículos	Generalmente normal	Defectos septales ventriculares
Conexión VA	Estenosis subaórtica, estenosis subpulmonar	
Concordancia VA	Posible discordancia y/o malformaciones: trasposición de grandes vasos, ventrículo derecho de doble salida	
Arteriales	Arco aórtico izquierdo, interrupción del arco aórtico, arteria subclavia derecha aberrante, relación anómala entre aorta abdominal y vena cava inferior	
Venosas	Anomalías venosas sistémicas: interrupción VCI, ausencia de VCI intrahepática, continuación VCI con sistema ácigos, persistencia de la vena cava superior izquierda, vena cava superior bilateral	Anomalías venosas pulmonares: drenaje venoso pulmonar anómalo parcial/completo
Anomalías bronquiales	Isomerismo bronquial izquierdo	Isomerismo bronquial derecho
Anomalías pulmonares	Isomerismo pulmonar izquierdo (2 pulmones bilobulados)	Isomerismo pulmonar derecho (2 pulmones trilobulados)
Anomalías viscerales extratorácicas	Poliesplenia, malrotación intestinal, hígado simétrico o invertido (predominio del lóbulo izquierdo), atresia biliar extrahepática	Asplenia, malrotación intestinal, estómago en posición derecha, hígado simétrico
Pronóstico	Supervivencia: 64% Malformaciones cardíacas presentes en el 90% de los casos	Supervivencia: 29% Malformaciones cardíacas presentes en el 99% de los casos. Más severas, de tipo conotruncal

AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VCI: vena cava inferior.

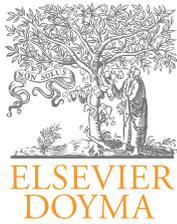
auricular izquierdo, anomalías del sistema venoso y otras alteraciones viscerales. Las anomalías venosas derivan de la falta de involución del sistema fetal (venas cardinales), con ausencia de porción intrahepática de la vena cava e hiperdesarrollo del sistema ácigos (drenaje venoso infradiaphragmático). Éste desemboca en la vena cava superior izquierda y las venas suprahepáticas, en la AD⁶. En cuanto a los trastornos eléctricos, la falta de tejido auricular derecho implica la ausencia de un auténtico nodo sinusal y otras alteraciones del tejido especializado de conducción. Se han descrito células con función sinusal a lo largo de las aurículas o desembocaduras venosas, con expresión electrocardiográfica variable: ritmo sinusal, ectópico, de la unión auriculoventricular (AV), bloqueo AV (primer, segundo, tercer grado) y eje anormal de la onda P⁶. Aunque se ha propuesto implantación profiláctica de marcapasos ante hallazgos como disfunción sinusal o bradicardia inducida por taquicardia (tras ergometría, en nuestro paciente)⁷, las recomendaciones actuales no apoyan esta indicación⁸ (no hay pausas significativas o síncope, respuesta cronotropa al ejercicio normal). De ser necesario, la complejidad de la anatomía venosa dificulta el procedimiento, y debe ser previamente estudiada (resonancia magnética)⁷. Problemas adicionales como el posicionamiento del electrodo auricular (ausencia de apéndice auricular derecho) o el potencial trombogénico, son aspectos importantes a considerar. La

actitud conservadora adoptada refleja, por un lado, el balance beneficio-riesgo en un paciente asintomático, y por otro, el respeto a la excelente compensación fisiológica descrita, que en última instancia es la que permite alcanzar la vida adulta en casos tan seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brueckner M. Heterotaxia, congenital heart disease, and primary ciliary dyskinesia. *Circulation*. 2007;115:2793-5.
2. Kennedy MP, Omran H, Leigh MW, Dell S, Morgan L, Molina PL, et al. Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia. *Circulation*. 2007;115:2814-21.
3. Aylsworth AS. Clinical aspects of defects in the determination of laterality. *Am J Med Genet*. 2001;101:345-55.
4. Gilljam T, McCrindle BW, Smallhorn JF, et al. Outcomes of left atrial isomerism over a 28-year period at a single institution. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:908-16.
5. Icard JM, García Rincón JM, Ros MA. Malformaciones cardíacas, heterotaxia y lateralidad. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:962-74.
6. Momma K, Kazuo M, Takao A, et al. Characteristics and natural history of abnormal atrial rhythms in left isomerism. *Am J Cardiol*. 1990;65:231-6.

7. Frogoudaki A, Sutton R, Gatzoulis MA. Pacing for adult patients with left atrial isomerism: efficacy and technical considerations. *Europace*. 2003;5:189-93.
8. Vardas P, Auricchio A, Blanc JJ, Daubert JC, Drexler H, Hector H, et al. Guidelines for pacing and cardiac resynchronization therapy. The task force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in Collaboration with the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*. 2007;28:2256-95.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Cardioactualidad

Revascularización coronaria en el paciente diabético multivaso, un problema por resolver

Coronary revascularisation in the multivessel diabetic patient: a problem to resolve

Antonio J. Domínguez Franco*

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de noviembre de 2010

Aceptado el 29 de noviembre de 2010

La diabetes constituye en la actualidad un problema de salud pública por su creciente prevalencia¹ y el peor pronóstico tras los procedimientos de revascularización percutánea, ya sea intervención coronaria percutánea (ICP) o cirugía de revascularización coronaria (CABG), derivado de la afectación coronaria más compleja, extensa y con frecuencia multivaso que presentan dichos pacientes.

Numerosos estudios aleatorizados han comparado clásicamente la estrategia de revascularización coronaria en pacientes con enfermedad multivaso. Dichos estudios han ido por detrás en el tiempo de la «práctica clínica real» debido a la necesidad de un largo período de seguimiento para conocer el pronóstico de la revascularización y el rápido desarrollo del material para revascularización percutánea (guías, balones de angioplastia, *stents*...) que han hecho posible tratar pacientes en la actualidad en los que la revascularización percutánea no se contemplaba hace años.

Fundamentalmente la aparición de los *stents* liberadores de fármaco (DES) supuso una revolución en el campo de la revascularización percutánea, al disminuir de forma importante la reestenosis, principal punto débil de la angioplastia con *stents*

convencionales, particularmente elevada en pacientes de alto riesgo como los diabéticos.

Este año hemos conocido los resultados al año del primer ensayo clínico (CARDia) que ha aleatorizado exclusivamente a pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivaso sintomática a recibir cirugía o revascularización percutánea y el subanálisis de los pacientes diabéticos del ensayo SYNTAX. Ambos han mostrado resultados similares.

El estudio CARDia² aleatorizó 510 pacientes diabéticos a recibir CABG o ICP (69% con DES). Al cabo del año, la variable de resultado primaria estudiada (muerte, infarto o ictus) fue del 10,5% en el grupo de cirugía y del 13% en el grupo ICP ($p=0,39$). Sin embargo, la cirugía disminuyó los procedimientos de revascularización posteriores frente a la ICP (2% vs. 11,8%) ($p<0,01$).

En el estudio SYNTAX³, 1.800 pacientes con enfermedad de tronco principal y/o 3 vasos fueron aleatorizados a cirugía frente a revascularización con *stents* liberadores de paclitaxel. Un total de 452 pacientes eran diabéticos (221 en el grupo de cirugía y 231 en el grupo de DES). Los pacientes diabéticos presentaron más eventos que los no diabéticos

* El Dr. Domínguez recibió el Premio de la Fundación Andaluza del Corazón del año 2010.

Correo electrónico: antoniodominguez@secardiologia.es

1889-898X/\$ - see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2010.11.005

(10,3% vs. 6,8%). En el subgrupo de diabéticos no existieron diferencias en cuanto a la muerte, ictus o infarto y sí respecto a las revascularizaciones repetidas (6,4% en el grupo de cirugía y 20,3% en el grupo de *stent* de paclitaxel) ($p < 0,01$).

Existe un subgrupo dentro de los diabéticos del estudio SYNTAX, el de los pacientes con score SYNTAX mayor de 33 (enfermedad coronaria más difusa), en los que se observa una menor mortalidad con cirugía (4,1% vs. 13,5%). Se trata de un grupo de 74 pacientes en cada brazo y que hay que tomar con cautela.

Por otro lado, en los subgrupos quirúrgicos tanto del SYNTAX como del CARDia se objetiva una mayor incidencia de ictus, pese a la utilización de procedimientos quirúrgicos sin circulación extracorpórea.

Éstas son las nuevas evidencias publicadas en ensayos clínicos, sin embargo es conocida la alta selección de pacientes y centros que participan en este tipo de estudios de revascularización coronaria, por lo que los registros nos aportan también información útil sobre los pacientes de la práctica clínica habitual.

Lee et al⁴ publican un metaanálisis de 5 estudios (1.543 pacientes) con diabetes y enfermedad multivaso que recibieron cirugía o revascularización percutánea de forma no aleatorizada y con seguimiento de un año. No existieron diferencias en cuanto a muerte o infarto, al igual que en los estudios aleatorizados y sí una reducción de las revascularizaciones con cirugía (OR: 0,18; IC del 95%: 0,11-0,30), así como un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de forma similar que en los estudios aleatorizados.

En la misma línea, Benedetto et al⁵, en otro metaanálisis de 9 estudios observacionales (24.268 pacientes) y un seguimiento medio de 20 meses, constatan una igualdad de los dos tipos de tratamiento en cuanto a la variable combinada de muerte, infarto de miocardio e ictus y sí se cuadruplica el riesgo de una nueva revascularización en el grupo que recibió DES.

Por último, también disponemos de datos de nuestro entorno. En el trabajo de nuestro grupo⁶, con 270 pacientes diabéticos con enfermedad multivaso que involucraba la arteria descendente anterior proximal, tratados 142 pacientes con cirugía coronaria (en su mayoría sin circulación extracorpórea) y 128 con *stents* de rapamicina o paclitaxel en el período 2000-2004, el evento combinado de muerte, infarto o ictus fue del 15,8% vs. 12,9% en el grupo DES, sin diferencias. Únicamente los pacientes que fueron sometidos a cirugía, precisaron menos revascularizaciones (4,3% vs. 12,1%) a 24 meses de seguimiento y tras análisis de regresión logística multivariante con *propensity score* para el control del sesgo introducido cuando se evalúa el efecto de un tratamiento en estudios observacionales.

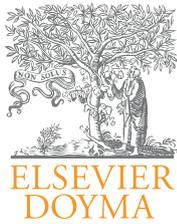
Como conclusión, podemos afirmar que el uso de *stents* farmacoactivos de primera generación se muestra seguro tanto en los estudios aleatorizados como en los observacionales, proporcionando resultados muy similares frente a la cirugía en cuanto a muerte e infarto. La cirugía se ve penalizada con un incremento de los accidentes cerebrovasculares y los DES con una mayor frecuencia de revascularizaciones repetidas.

La decisión de optar por un tipo u otro de revascularización es pues compleja, en ella deben intervenir cardiólogos y cirujanos cardiovasculares y deberá sopesar, como ante cualquier medida terapéutica, los riesgos y beneficios individuales de cada enfermo, teniendo en cuenta que son los pacientes con enfermedad coronaria más difusa (SYNTAX score > 33) los que más se beneficiarán de la revascularización quirúrgica.

El seguimiento a más largo plazo de los estudios aleatorizados, nuevas evidencias sobre el uso de *stents* farmacoactivos de segunda generación, así como el uso de nuevos anticoagulantes y antiagregantes como el prasugrel, nos ayudarán en el futuro próximo a mejorar el tratamiento de los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivaso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
2. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:432-40.
3. Banning AP, Westaby S, Morice MC, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease. Comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1067-75.
4. Lee MS, Yang TY, Dhoot J, et al. Meta-analysis of studies comparing coronary artery bypass grafting with drug-eluting stenting in patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;105:1540-4.
5. Benedetto U, Melina G, Angeloni E, et al. Coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in multivessel coronary disease. A metaanalysis on 24. 268 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36:611-5.
6. Domínguez Franco AJ, Jiménez Navarro MJ, Hernández García JM, et al. Comparación de los resultados clínicos a medio plazo de los *stents* farmacoactivos frente a la cirugía de revascularización coronaria en una población no seleccionada de pacientes diabéticos con afección multivaso. Análisis mediante *propensity score*. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:491-500.



Observación clínica

HDL-C bajo: más allá de la aterosclerosis

Amelia Carro*, María Martín, Iñigo Lozano y Sergio Hevia

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de junio de 2010

Aceptado el 15 de septiembre de 2010

Palabras clave:

Enfermedad de Tangier

HDL colesterol

Estenosis valvular aórtica

Keywords:

Tangier disease

Cholesterol HDL

Aortic valve stenosis

R E S U M E N

La enfermedad de Tangier es una dislipemia genética infrecuente con herencia autosómica recesiva, producida por mutaciones del gen que codifica ABCA1. En ausencia de este transportador de colesterol, acontece una acumulación lipídica patológica que genera una auténtica tesaurismosis de colesterol. A nivel cardiovascular, es bien conocida la asociación de este síndrome con una aterosclerosis precoz. Además, el depósito de colesterol también puede alterar la estructura y función valvular, con gravedad y repercusión clínica variables. Exponemos un caso de enfermedad de Tangier con afectación cardiovascular extensa en forma de cardiopatía isquémica y valvular.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Low HDL-C: More than atherosclerosis

A B S T R A C T

Tangier disease is a rare inherited autosomal recessive genetic dyslipaemia, caused by mutations of the gene that codes ABCA1. In the absence of this cholesterol transporter, there is a pathological accumulation of lipids which creates an authentic cholesterol thesaurismosis. At cardiovascular level, the association of this syndrome with early atherosclerosis is well known. Furthermore, cholesterol deposits can alter valve structure and function, with varying clinical severity and repercussions. We present a case of Tangier Disease with extensive cardiovascular involvement in the form of an ischaemic heart and valve disease.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La enfermedad de Tangier es un síndrome de deficiencia severa de HDL-C con riesgo de aterosclerosis precoz. La acumulación patológica de colesterol en diversos órganos permite clasificarla como enfermedad de depósito. A continuación presentamos un ejemplo de enfermedad de Tangier y sus posibles consecuencias.

Mujer de 47 años remitida para estudio de disnea y angina de esfuerzo. Destacaba entre sus antecedentes personales amigdalectomía y adenoidectomía en la infancia por

hipertrofia glandular sintomática (obstrucción nasal, infecciones recidivantes). El año previo había sido esplenectomizada por hiperesplenismo. A la exploración física destacaba soplo eyectivo aórtico III/VI con acumulación ruidos ausentes. Los voltajes electrocardiográficos cumplían criterios de hipertrofia ventricular izquierda. La sospecha de valvulopatía aórtica fue confirmada por ecocardiograma: válvula aórtica trivalva, con calcificación de velos y apertura severamente reducida (área 0,45 cm²; gradiente transvalvular máximo de 94 mmHg)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: achevia@gmail.com (A. Carro).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.09.006

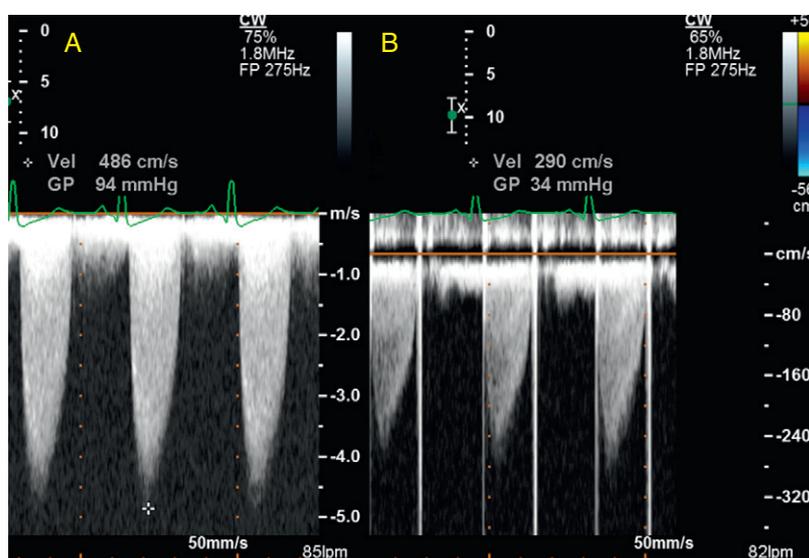


Figura 1 – Doppler continuo con medición de gradiente máximo entre ventrículo izquierdo y aorta. A. Preoperatorio: gradiente transvalvular máximo de 94 mmHg. B. Postoperatorio: gradiente transprotésico máximo de 34 mmHg.

(fig. 1A), función sistólica normal. La bioquímica mostró un perfil lipídico alterado (colesterol total, 48 mg/dl; HDL-C, 3 mg/dl, LDL-C, 13 mg/dl; triglicéridos, 330 mg/dl; ApoA, 7 mg/dl [108-225]; ApoB, 125 mg/dl [60-117]). Se realizó una angio-TC torácica para valorar la aorta torácica y las arterias coronarias, evidenciando importante calcificación valvular, dilatación postestenótica de la raíz aórtica y el hallazgo ateromatosa de la raíz aórtica y el tronco coronario (fig. 2B) obligó a realizar una coronariografía. Se encontraron lesiones en el tercio medio de la coronaria derecha y el ostio del tronco coronario. Con ello, se programó de forma preferente para cirugía de recambio valvular (prótesis mecánica), sustitución parcial de aorta ascendente y revascularización coronaria (puentes de mamaria interna a descendente anterior y safena a coronaria derecha). En el ecocardiograma postoperatorio el gradiente transprotésico máximo fue de 34 mmHg, medio de 20 mmHg (fig. 1B), con fracción de eyección normal. El tratamiento al alta incluyó anticoagulación oral, bloqueadores beta, IECA y fibratos (estatinas no toleradas por mialgias; hipertrigliceridemia predominante). En el seguimiento cardio-

lógico al año, la paciente mantiene grado funcional I para angina y disnea. Realiza inmunoprofilaxis contra gérmenes encapsulados y de endocarditis infecciosa. Destaca la reciente adición de gabapentina debido a la aparición de dolor neuropático secundario a neuropatía periférica.

La enfermedad de Tangier es un dislipemia genética infrecuente con herencia autosómica recesiva, producida por mutaciones del gen que codifica ABCA1. En ausencia de este colesterol, acelera el acumulado del lipoproteína reversa de fibroblastos, y antece una acumulación lipídica patológica en fibroblastos y macrófagos¹. La presencia de amígdalas color anaranjado es un hallazgo prácticamente patognomónico de la enfermedad. Sin embargo, es frecuente que las amígdalas hayan sido extirpadas en el momento de la evaluación. La acumulación de lípidos en las vainas nerviosas es responsable de la clínica neurológica, en forma de neuropatías transitorias pero recidivantes. Los niveles de colesterol en plasma están por debajo de 120 mg/ml, con triglicéridos normales o ligeramente elevados. Reducciones importantes de colesterol HDL, apoA-I y apoA-II (<2-5% del normal) forman el perfil lipídico que identifica a los pacientes con enferme-

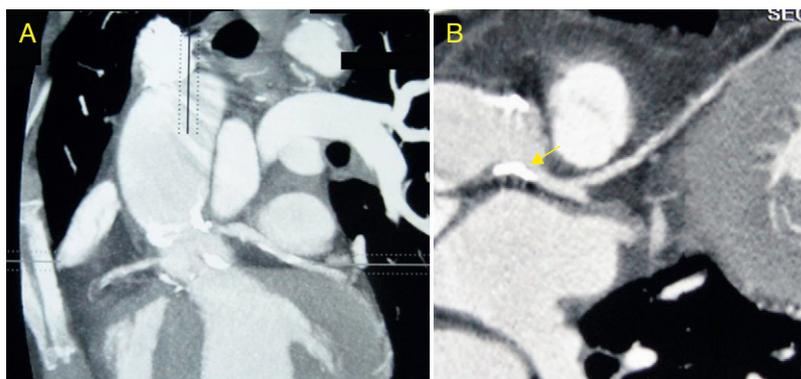
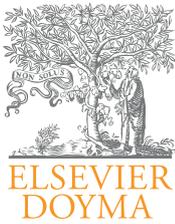


Figura 2 – Angio-TC de la aorta torácica y las arterias coronarias preoperatorio. A. Calcificación del anillo aórtico con dilatación de la aorta ascendente. B. Detalle de la calcificación de la raíz aórtica y del tronco de la coronaria izquierda.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Editorial

Síndrome de Marfan. Novedades en su diagnóstico y manejo

Marfan syndrome. Advances in diagnosis and management

En los últimos años, el mayor conocimiento de la enfermedad, los importantes avances en los métodos diagnósticos, así como en el tratamiento quirúrgico de la afectación vascular, han dado lugar a cambios significativos en el abordaje de pacientes con síndrome de Marfan. A pesar de ello, esta entidad continua estando asociada a una alta mortalidad. La reducción de muertes causadas por las complicaciones cardiovasculares en este síndrome requiere una mejora en la identificación precoz de los pacientes y una adecuada estratificación de riesgo que permita aplicar un tratamiento correcto.

En este número de *Cardiocre*, se incluyen varias secciones que tratan de abarcar los principales aspectos relacionados con el síndrome de Marfan, en un intento de cumplir uno de los objetivos de la revista, como es la formación médica continuada.

La evaluación diagnóstica del síndrome de Marfan es inevitablemente compleja debido a la alta variabilidad de presentación de los individuos afectados, la dependencia de la edad en muchas de las manifestaciones, ausencia de *gold standards*, y el amplio diagnóstico diferencial.

Se incluye una sección inicial¹ que analiza la actualización de los nuevos criterios diagnósticos propuestos recientemente². En ésta, se le da mayor valor a dos hallazgos cardinales, aneurisma/disección de la raíz aórtica y la ectopia lentis, siendo suficiente la combinación de ambas para establecer el diagnóstico, perdiendo importancia en la evaluación diagnóstica manifestaciones menos específicas. Por otra parte, al estudio genético molecular de *FBN1* y otros genes relevantes (por ej., *TGFBR1* y *2*) se le asigna un papel más prominente. En este apartado, se identifican unos perfiles diagnósticos, en base a criterios concretos, realizándose una serie de consideraciones específicas en relación con órganos y sistemas. Por último, se recalca la existencia de varias entidades en las que se reconocen manifestaciones clínicas que se superponen con el síndrome de Marfan en los sistemas cardiovascular, ocular y esquelético. Esto incluye entidades con aneurisma aórtico (*síndrome de Loeys-Dietz* (SLD), *válvula aórtica bicúspide*, *aneurisma aórtico torácico familiar*, *Ehler-Danlos vascular*, *síndrome de tortuosidad arterial*), ectopia lentis (*síndrome de ectopia lentis*, *síndrome de Weil-Marchesani*,

homocistinuria y *síndrome de Stickler*) o manifestaciones sistémicas del síndrome de Marfan (*síndrome Shprintzen-Goldberg*, *aracnodactilia contractural congénita* o *síndrome de Beals*, *SLD*, *fenotipo MASS* y *síndrome de prolapso de válvula mitral*).

En una segunda siguiente sección, los doctores M.T. Yoles y R. Aguilar Torres³ exponen, incluyendo casos prácticos, las recomendaciones prácticas, extraídas de guías relativas al manejo de las manifestaciones cardiovasculares en el síndrome de Marfan. Se aborda, con un especial y atractivo enfoque didáctico, desde el diagnóstico hasta el tratamiento y seguimiento, basados en información obtenida de estudios de seguimiento, ensayos aleatorizados y modelos experimentales.

Nadie duda que la cirugía profiláctica de la raíz aórtica mediante la técnica de Bentall y de Bono modifique la historia natural de los pacientes con síndrome de Marfan. Sin embargo, los avances en la reparación valvular aórtica, con el desarrollo de nuevas técnicas que preservan la válvula aórtica nativa, han supuesto un gran avance en la reducción de morbilidad a largo plazo de estos pacientes. Porras et al⁴ describen en este número las diferentes cirugías reparadoras de una forma gráfica y completa, con resultados excelentes a corto y largo plazo, habiéndose convertido en los últimos años en el nuevo "patrón oro" o tratamiento de elección para los pacientes con síndrome de Marfan, fundamentalmente en centros que han adquirido suficiente experiencia.

En una cuarta sección, del grupo del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, el doctor Lorenzo Monserrat et al⁵, exponen brillantemente el papel de la genética en el síndrome de Marfan, realizando no solo una descripción de los genes relacionados con el síndrome, sino que explican de una forma comprensible y completa los métodos de estudio, la patogenicidad de las mismas y los criterios para establecer la patogenicidad de las mismas. Además, explican de una forma clara y didáctica la importancia de la correlación genotipo-fenotipo y, finalmente, establecen una serie de indicaciones para el estudio genético.

En la última sección, y no por ello menos importante, se realiza una muy interesante y novedosa revisión de los aneurismas aórticos hereditarios, dada la importancia de su conocimiento

en el diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan. En este diagnóstico diferencial, la doctora E. Fortuny, et al⁶, repasan detalladamente las distintas entidades que cursan con aneurisma de aorta torácica familiar, sindrómicos y no sindrómicos, incluyendo información de gran importancia en el diagnóstico y tratamiento de las mismas.

En la actualidad son escasos los centros que disponen de Unidades de Cardiopatías Familiares o específicamente de Marfan. El hecho de que se trate de una enfermedad poco frecuente, así como su expresión clínica se extienda en distintos órganos y sistemas, en ocasiones de complejo diagnóstico y manejo, y que requiere una atención multidisciplinar, justifica la existencia de Unidades específicas para la atención de estos pacientes, como las hace años implantadas en el Hospital Doce de Octubre de Madrid (<http://www.cirugiacardiaca.org>) y Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona (<http://www.vhebron.net/vhesp.htm>), y como la recientemente inaugurada en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga (<http://www.aredelcorazonhcvv.com/>).

BIBLIOGRAFÍA

- Cabrera-Bueno F, Gallego García de Vinuesa P, Evangelista A, et al. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46:85-8.
- Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85.
- Yoles MT, Aguilar Torres R. Manejo de la afectación cardiovascular en el síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46:89-96.
- Porras Martín C, Mataró López MJ, Sánchez Espín G. Cirugía profiláctica de la aorta y tratamiento del prolapso de la válvula mitral en el síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46:97-100.
- Barrales-Villa R, García DA, Monserrat L. Genética del síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46:101-4.
- Fortuny E, Cañadas V, Vilacosta I. Aneurisma aórtico en síndromes hereditarios Diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46:105-8.

Fernando Cabrera-Bueno^{a,*}, Alejandro Recio Mayoral^b,
Nieves Romero Rodríguez^c, Antonio Jesús Muñoz García^a y
Manuel Jiménez Navarro^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Servicio de cardiología, Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

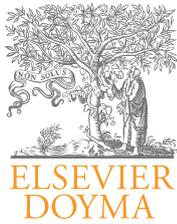
* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: fjcabrera@secardiologia.es,
cabrerabueno@canalmarfan.org (F. Cabrera-Bueno).

1889-898X/\$ – see front matter

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.06.003



Preguntas y respuestas

Crioablación de venas pulmonares con catéter balón Cryoablation balloon catheter for pulmonary vein isolation

Juan Manuel Durán Guerrero^{a,*}, Gean Baptiste Chierchia^b y Pedro Brugada^b

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Heart Rhythm Management Centre, UZ Brussels, Bélgica

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2010

Aceptado el 19 de noviembre de

2010

¿Por qué es necesario buscar alternativas a la ablación convencional de fibrilación auricular (FA)? ¿Qué aporta la crioablación con balón?

La técnica más extendida para la ablación de FA es la ablación circunferencial de venas pulmonares (VVPP)¹. Sin embargo, los resultados obtenidos no son uniformes, pues dependen de la experiencia tanto del operador como del centro. El abordaje convencional realiza las lesiones punto a punto, de manera que las líneas de ablación que se crean no son siempre continuas, facilitando tanto la aparición de taquicardias auriculares o flúteres, como la recidiva de la FA.

Por otro lado, la elevada incidencia de FA conlleva que un importante número de pacientes se beneficien de la ablación. Resulta necesario buscar abordajes alternativos que permitan acortar, simplificar y estandarizar el procedimiento. En este sentido, la crioenergía ha sido propuesta como alternativa, siendo al menos tan segura como la radiofrecuencia. Ha demostrado ser menos trombogénica² —importante en procedimientos en el lado izquierdo del corazón—, y con el uso de catéter balón, las tasas de estenosis de venas pulmonares o de fístula atrioesofágica son mínimas. Además, los pacientes refieren menos dolor que con radiofrecuencia.

El catéter balón ofrece la ventaja de poder realizar la ablación de forma rápida y sencilla; pues se puede conseguir el aislamiento de una vena pulmonar en una sola aplicación, y a priori, las lesiones que crea son homogéneas y continuas.

¿Qué es diferente en la crioablación con catéter balón con respecto al abordaje «convencional»?

En primer lugar, el material necesario: 1) el catéter crio-balón Arctic Front[®], por el que en su interior circula el líquido refrigerante (hay disponibles 2 tamaños: 23 y 28 mm); 2) la vaina deflectable FlexCath[®] (15 F), que permite posicionar el catéter adecuadamente dentro de la aurícula izquierda (AI), y 3) la Cryoconsole[®], que alberga el refrigerante y los componentes eléctricos y mecánicos que se conectan con el catéter durante el procedimiento. Tanto el catéter como la vaina son deflectables, facilitando su movilidad dentro de la AI.

Normalmente se realiza una única punción transeptal (ACT durante el procedimiento 250-300 s). Se localizan las venas pulmonares con angiografía selectiva y se registra la actividad eléctrica de cada vena con el catéter de mapeo circular (Lasso, Biosense Webster, Inc, Diamond Bar Ca, USA). Se introduce una guía larga en la vena pulmonar que se pretenda aislar,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: madugue@hotmail.com (J.M. Durán Guerrero).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2010.11.003

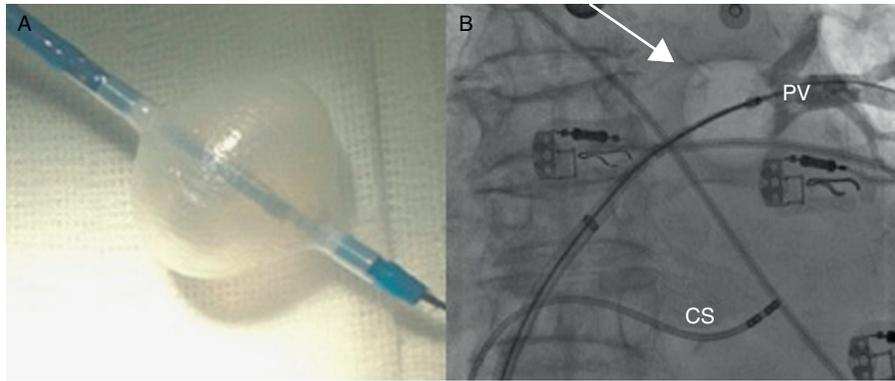


Figura 1 – A. Catéter balón de crioablación. B. El mismo catéter inflado dentro de la vena superior izquierda (ver punta de la flecha). Obsérvese la oclusión completa de la entrada de la vena en la aurícula izquierda, reteniéndose todo el contraste en el interior de la vena.

sobre la cual se avanza el catéter balón. Cuando se encuentra a nivel del antro, se procede al inflado. Se considera óptima cuando la inyección de contraste muestra una retención total del mismo. Habitualmente se realizan 2 aplicaciones por vena pulmonar (VP) y el tiempo por aplicación es de 5 min. El grado de oclusión de la VP (fig. 1) se mide de forma cualitativa, de manera que el grado 1 significa que no se queda retenido contraste en la VP durante el inflado y el 4, que todo el contraste se retiene en la VP que se desea aislar.

Una vez completada la ablación de las VVPP, se comprueba el aislamiento de cada vena pulmonar mediante la introducción del catéter de mapeo circular (Lasso, Biosense Webster, Inc. Diamond Bae Ca, USA). El tiempo del procedimiento, tras superar los primeros casos, en series iniciales como la de Van Belle et al³ es de 137 ± 40 min, con un tiempo de escopia de 21 ± 7 min.

¿Qué resultados ofrece?

Tras la ablación, el porcentaje de venas aisladas varía entre el 70 y el 98%. En los casos en los que no se puede completar la ablación con catéter balón se finaliza el aislamiento siguiendo el tradicional abordaje punto a punto. A medio plazo, el porcentaje de éxito al año es del 70% en la mayoría de las series⁴. No hay disponibles resultados a largo plazo hasta el momento.

Se ha comprobado que en la mayoría de los casos las recidivas se deben a reconexiones de las VVPP inferiores. Habitualmente es en ellas en las que se alcanzan temperaturas más altas durante la ablación, por lo que la capacidad de lesión es menor. La anatomía de las venas pulmonares es un factor limitante a la hora de alcanzar el éxito de la ablación. Así, se ha reportado⁴ que las angulaciones agudas de las VVPP, ostium ovales o con hendiduras en la AI dificultan la posibilidad de ablación con esta técnica.

La reconexión temprana, 30-60 min⁵ tras la ablación, es rara, por lo que intentar inducir o esperar no parece tener mucho sentido, aunque es recomendable comprobar el aislamiento de las VVPP una vez finalizada la ablación.

Las taquicardias auriculares macrorretrantes, tras la crioablación, son menores de lo observado con

radiofrecuencia⁴. Esto se puede explicar por el hecho de realizar lesiones más homogéneas con el balón, y por la localización relativamente más próxima al ostium de las VVPP, aunque, obviamente, esto último depende de las relaciones anatómicas entre el diámetro de la vena y el diámetro del balón.

¿Qué complicaciones nos podemos encontrar? ¿Se pueden evitar?

La parálisis del nervio frénico es una complicación asociada al uso de crioenergía en la ablación de la FA. No en vano, en el estudio STOP AF (Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation; resultados presentados por Packer et al en el Congreso del American College of Cardiology de 2010) la tasa de parálisis frénica fue del 11,2%. Sin embargo, la mayoría de ellas fueron transitorias y, a los 12 meses, el 98% estaban resueltas. Hasta catéteres balón de 23 mm, debido a que la relación anatómica entre el nervio frénico y la AI ocurre a nivel del ostium de la vena pulmonar superior derecha. Con el catéter balón de 28 mm, alcanzar este punto es más difícil. Sin embargo, es importante recordar que la localización de la lesión producida por el catéter balón depende del tamaño de la vena a aislar. Una maniobra que ayuda a saber si durante la aplicación de frío se está lesionando el nervio frénico y a reducir la tasa de parálisis, es la estimulación desde la vena cava superior a baja frecuencia, hasta conseguir captura diafragmática.

A priori, con el uso de introductores de 15 F y de catéteres más rígidos, se pueden esperar mayor tasa de derrames pericárdicos al manipularlos dentro de la AI. Sin embargo, en la serie descrita por Chierchia et al⁶ esta tasa no fue mayor que en los procedimientos con radiofrecuencia.

Si bien es cierto que técnicamente la canalización de las VVPP inferiores es un desafío, técnicas como la del palo de hockey o de gran loop descritas por Chun et al⁷ facilitan el abordaje de las mismas. Otras complicaciones temidas en la ablación de FA, como la fistula atrioesofágica o la estenosis de VVPP, son muy raras con esta técnica.

¿Qué puntos débiles tiene la crioablación con catéter balón?

La necesidad de realizar líneas de ablación adicionales como la de techo, istmo mitral o tricuspídeo no es posible con el catéter balón, condicionando el uso de catéteres adicionales de ablación, con lo que se incrementa tanto el coste como la duración del procedimiento. Además, sería muy útil que el catéter balón de crioablación pudiera registrar señales eléctricas intracavitarias.

Por otro lado, como ya se ha comentado previamente, tanto la escasa flexibilidad de los catéteres disponibles como las variedades anatómicas de las VVPP disminuyen la posibilidad de realizar aplicaciones efectivas. Para conseguir el aislamiento en estos casos, se requieren numerosas aplicaciones, prolongándose el procedimiento.

A modo de conclusión: ¿con qué nos quedamos?

Para pacientes con FA paroxísticas, la crioablación con catéter balón parece una alternativa razonable con tasas de éxito similares a las de la radiofrecuencia. Sin embargo, las variedades anatómicas y la imposibilidad de creación de líneas adicionales de ablación son las principales limitaciones hasta el momento.

La posibilidad de realizar la ablación en una sola aplicación, en vez del abordaje punto a punto, resulta muy atractiva. Nuevos catéteres de mapeo circular que permiten ablacionar suponen un paso más en este sentido, pues permiten la creación de lesiones más homogéneas y acortar y simplificar el procedimiento.

Conflictos de intereses

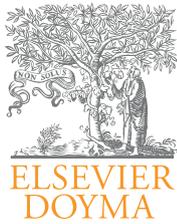
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Sociedad Andaluza de Cardiología por la beca para estancias en el extranjero que permitió que realizara una rotación externa de 3 meses en el Heart Rhythm Management Centre UZ Brussels.

BIBLIOGRAFÍA

1. Natale A, Raviele A, Arentz T, et al. Venice chart consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:560-80.
2. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation.* 2003;107:2043-50.
3. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J.* 2007;28:2231-7.
4. Kühne M, Schaer B, Ammann P, et al. Cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:214-21.
5. Chierchia GB, de Asmundis C, Muller-Burri SA, et al. Early recovery of pulmonary vein conduction after cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective study. *Europace.* 2009;11:445-9.
6. Chierchia GB, Calpunzini L, Droogmans S, et al. Pericardial effusion in atrial fibrillation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace.* 2010;10:337-41.
7. Chun KR, Schidt B, Metzner A, et al. The «single big cryoballoon» technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single center study. *Eur Heart J.* 2009;30:699-709.



Preguntas y respuestas

Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan

New diagnostic criteria for Marfan syndrome

Fernando Cabrera Bueno^{a,*}, Pastora Gallego García De Vinuesa^b
y Arturo Evangelista Masip^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de mayo de 2011

Aceptado el 20 de mayo de 2011

Introducción

El síndrome de Marfan (SMF) es una enfermedad del tejido conectivo con herencia autosómica dominante que afecta principalmente al sistema cardiovascular, ocular y musculoesquelético; se caracteriza por una alta penetrancia y su marcada heterogeneidad fenotípica.

La prevalencia estimada es de 1 por cada 5.000-10.000 nacidos vivos, con afectación similar por sexo. En la mayoría de los casos el SMF está causado por una mutación en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*), situado en el cromosoma 15 (15q21.1)¹, glucoproteína ampliamente distribuida en tejidos elásticos y no elásticos. A pesar de los avances en el conocimiento acerca de la genética en el SMF, los mecanismos moleculares que dan lugar al desarrollo del fenotipo no están claramente dilucidados.

Descrito por primera vez en 1896 por el pediatra francés Antoine-Bernard Marfan² e incluido en 1955 en una clasificación de enfermedades del tejido conectivo³, no fue hasta 1986 cuando un panel internacional de expertos⁴ definió un conjunto de criterios clínicos (nosología de Berlín) para el

diagnóstico del SMF, con una modificación posterior en 1996⁵, referida desde entonces como nosología de Gante (*Ghent nosology*). Esta última, que incluyó la presencia de mutaciones en el gen *FBN1*, y con unos criterios más restrictivos que los de la nosología de Berlín, tuvo como objetivos disminuir el sobrediagnóstico del síndrome y facilitar mejores guías para diferenciarlo de otras entidades que se superponían.

Los criterios Gante (tabla 1) han sido mundialmente utilizados, ayudando a los profesionales en el diagnóstico del SMF, con una altísima especificidad, al haberse detectado mutaciones en *FBN1* hasta en el 97% de los pacientes que reúnen estos criterios⁶. Sin embargo, presenta también limitaciones, tales como el hecho de no tener suficientemente en cuenta la dependencia de la edad en algunas manifestaciones clínicas (haciendo difícil el diagnóstico en niños), o incluir algunas manifestaciones físicas no específicas o con valor diagnóstico escasamente validado. Esto puede dar lugar a diagnosticar erróneamente de SMF a pacientes con síndrome de ectopia lentic (SEL), síndrome de prolapso de válvula mitral (SPVM) o el fenotipo MASS, o por el contrario, no hacerlo en pacientes con ectopia lentic y dilatación aórtica sin suficientes manifestaciones esqueléticas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjcabrera@secardiologia.es (F. Cabrera Bueno).

1889-898X/\$ - see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2011.05.003

Tabla 1 – Criterios diagnósticos de la nosología de Gante

Órgano/Sistema	Requisitos para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
Esquelético	Al menos cuatro de los siguientes: 1. <i>Pectus carinatum</i> 2. <i>Pectus excavatum</i> que requiere cirugía 3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (<1,05) 4. Signos del pulgar y muñeca positivos 5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis 6. Extensión del codo reducida (<170°) 7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano 8. Protrusión acetabular	Al menos dos hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y dos de los siguientes criterios menores: 1. <i>Pectus excavatum</i> de moderada severidad 2. Hiperlaxitud articular 3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental 4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja)
Ocular	Ectopia lentis	Al menos dos de los siguientes criterios menores: 1. Cornea anormalmente aplanada 2. Aumento de la longitud axial del globo ocular 3. Hipoplasia del iris o de músculo ciliar, provocando miosis reducida
Cardiovascular	Al menos uno de los siguientes: 1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de Valsalva 2. Disección de la aorta ascendente	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación 2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años 3. Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años 4. Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal en menores de 50 años
Pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Neumotórax espontáneo 2. Bullas apicales
Tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o incisional 2. Hernia recurrenza o incisional
Dura	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna

Para el diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados dos órganos/sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar de síndrome de Marfan solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema. (De Paepe et al⁵.)

Nueva nosología

Con objeto de salvar las limitaciones que se han detectado en la nosología de Gante, así como por la necesidad de definir mejor ciertas categorías diagnósticas, identificar individuos que podrían tener diagnóstico alternativo o concretar guías de manejo para varios grupos de pacientes, tales como niños que no reúnen criterios suficientes pero que pueden hacerlo en el futuro, se ha propuesto una revisión de la nosología Gante.

Un panel internacional de expertos en el diagnóstico y manejo del SMF convocado en Bruselas por la National Marfan Foundation (EE.UU.) propuso y publicó recientemente la nosología Gante revisada (*the revised Ghent nosology*)⁷ basándose en la revisión crítica de amplias cohortes de pacientes publicadas y las opiniones expertas de los miembros del panel, con extensa experiencia en la aplicación de los criterios clásicos, en el diagnóstico diferencial del SMF, y en la solidez y las limitaciones del estudio genético.

Cambios mayores en las guías diagnósticas⁸

- Se concede mayor valor a dos hallazgos cardinales del SMF, el aneurisma/disección de la raíz aórtica y la ectopia lentis, siendo suficiente la combinación de ambas para

establecer el diagnóstico. El resto de manifestaciones oculares y cardiovasculares, así como los hallazgos de otros órganos/sistemas, contribuyen a un score sistémico (tabla 2) que guía el diagnóstico cuando está presente la enfermedad aórtica pero no la ectopia lentis.

Tabla 2 – Score de hallazgos sistémicos

Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o pulgar: 1)
<i>Pectus carinatum</i> : 2 (<i>pectus excavatum</i> o asimetría pectoral: 1)
Deformidad retropié: 2 (pie plano: 1)
Neumotórax: 2
Ectasia dural: 2
Protrusión acetabular: 2
SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1
Extensión del codo reducida: 1
Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)
Estría cutánea: 1
Miopía >3 dioptrías: 1
Prolapso mitral (todos los tipos): 1
Total máximo 20 puntos; un score ≥ 7 indica afectación sistémica.
MS/MI: ratio segmento superior/inferior.

Tabla 3 – Criterios Ghent revisados para diagnóstico de síndrome de Marfan

- En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan
1. Ao ($Z \geq 2$) y EL = SMF^a
 2. Ao ($Z \geq 2$) y MUT = SMF
 3. Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico (≥ 7 puntos) = SMF^a
 4. EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = SMF
 - EL con o sin score sistémico, sin mutación en FBN1, o con mutación FBN1 no relacionada con aneurisma/disección aórtica = SEL
 - Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico ($Z \geq 5$) sin EL = MASS
 - PVM y Ao ($Z < 2$) y score sistémico (< 5) sin EL = SPVM
- En presencia de historia familiar (HF) de síndrome de Marfan
5. EL y HF de SMF = SMF
 6. Score sistémico ≥ 7 puntos y HF de SMF = SMF^a
 7. Ao ($Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SMF = SMF^a

Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por Z-score) o disección; mutación FBN1: mutación en fibrilina 1; EL: ectopia lentis; MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación límite de raíz aórtica ($Z < 2$), estrías y hallazgos esqueléticos; PVM: prolapso de válvula mitral; SEL: síndrome de ectopia lentis; SMF: indica síndrome de Marfan; SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral; Z: Z-score.

^a Advertencia: descartar síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en TGFBR1/2, COL3A1 y bioquímica de colágeno.

- Al estudio genético molecular de FBN1 y otros genes relevantes (p. ej., TGFBR1 y TGFBR2) se le asigna un papel más prominente. En la práctica no es requisito formal (teniendo en cuenta la carga económica que impone y la ausencia de un 100% de sensibilidad y especificidad), pero se considera adecuado cuando esté disponible.
- Algunas de las manifestaciones del SMF menos específicas pierden importancia en la evaluación diagnóstica.
- Los nuevos criterios formalizan el concepto de requerirse consideraciones diagnósticas y pruebas adicionales si los pacientes reúnen criterios para SMF pero muestran hallazgos inesperados, sobre todo ante la posibilidad de un diagnóstico alternativo específico. Se enfatiza especialmente en los síndromes de Shprintzen-Goldberg (SSG) y de Loeys-Dietz (SLD), y en la forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos (SEDv).

Perfiles diagnósticos

En la nosología revisada, los nuevos criterios diagnósticos se han definido para un paciente índice esporádico o para un paciente con una historia familiar positiva (tabla 3).

- A. En ausencia de historia familiar de SMF, el diagnóstico puede ser establecido en cuatro escenarios distintos:
1. La presencia de disección o dilatación de la raíz aórtica ($Z\text{-score} \geq 2$, ajustado a edad y superficie corporal)⁸ y ectopia lentis indica el diagnóstico de SMF, independientemente de la existencia de hallazgos sistémicos, salvo cuando éstos sean indicativos de SSG, SLD o SEDv.
 2. La presencia de disección o dilatación ($Z\text{-score} \geq 2$) y la identificación de una mutación causal en FBN1

es suficiente para establecer el diagnóstico, aun en ausencia de ectopia lentis.

3. En presencia de disección o dilatación ($Z\text{-score} \geq 2$), sin ectopia lentis y ausencia o desconocimiento de mutaciones en FBN1, puede establecerse el diagnóstico de SMF cuando existan suficientes hallazgos sistémicos (≥ 7 puntos), aunque se deben excluir en este caso la posibilidad de SSG, SLD o SEDv con los estudios correspondientes.
 4. En presencia de ectopia lentis pero sin dilatación/disección aórtica, la identificación de una mutación en FBN1 previamente asociada a enfermedad aórtica permite confirmar el SMF. Si la mutación en FBN1 no está asociada a enfermedad cardiovascular el paciente sería clasificado como síndrome de ectopia lentis.
- B. En caso de individuos con historia familiar de SMF, el diagnóstico puede ser establecido por la presencia de ectopia lentis, un score sistémico ≥ 7 puntos o la presencia de dilatación de la raíz aórtica ($Z \geq 2$ en adultos ≥ 20 años, o $Z \geq 3$ en individuos < 20 años).

Además, se consideran dos nuevas situaciones en menores de 20 años. En primer lugar, el «trastorno inespecífico del tejido conectivo» para los casos con insuficientes hallazgos sistémicos (< 7) y/o dimensiones límite de la raíz aórtica ($Z < 3$), sin mutación de FBN1. En segundo lugar, el término «SMF potencial» se aplicaría en los casos, esporádicos o familiares, con mutación identificada en FBN1 pero dimensiones que no alcanzan un Z score de 3.

En adultos, se definen además tres categorías alternativas: síndrome de ectopia lentis (SEL), síndrome de prolapso de válvula mitral (SPVM) y el fenotipo MASS.

Finalmente, reconocen que algunos pacientes son difíciles de clasificar debido a la superposición de fenotipos en distintas entidades.

Consideraciones específicas

Criterios cardiovasculares

Un criterio diagnóstico clave en la nueva nosología es la disección o dilatación de la raíz aórtica. El aneurisma es definido como la dilatación de la raíz aórtica al nivel de los senos de Valsalva. La mayor medida de la raíz obtenida correctamente debe ser corregida según la edad y la superficie corporal e interpretada como un Z-score⁸. Si la evaluación ecocardiográfica transtorácica no permite una adecuada visualización de la aorta proximal, se deben aplicar otras técnicas de imagen, tales como el ecocardiograma transesofágico, la tomografía computarizada o la resonancia magnética y aplicar los nomogramas correspondientes.

El prolapso de la válvula mitral se incluye en el score sistémico, sin criterio específico en su diagnóstico, debiéndose aplicar la práctica habitual.

Aunque la dilatación o disección de la aorta torácica en ausencia de dilatación de la raíz puede suceder en el SMF, esta es excepcional y, dada la baja especificidad, no se incluye entre los criterios diagnósticos. Sin embargo, el estudio de imagen intermitente en la aorta torácica descendente está indicado en

individuos con sospecha de SMF, aun en ausencia de dilatación de la raíz.

Crterios oculares

Los hallazgos oculares fundamentales en el SMF son la miopía y la ectopia lentis. Esta última se basa en la exploración con lámpara de hendidura bajo dilatación máxima de la pupila. La miopía es muy frecuente y suele ser de presentación precoz y rápidamente progresiva, de modo que un defecto superior a 3 dioptrías contribuye al diagnóstico en el score sistémico, si bien dado que es un hallazgo habitual en la población general solo se le atribuye un punto es tal score.

Crterios sistémicos

Las manifestaciones clínicas del SMF en otros órganos y sistemas fueron críticamente evaluadas por su especificidad y utilidad diagnóstica basada en la opinión experta y la literatura disponible. Varios de los criterios «menores» de la nosología de Ghent se eliminan, pero los hallazgos sistémicos más selectivos se incluyen en el score sistémico (tabla 2).

A la combinación de los signos de la muñeca y el pulgar se les asigna tres puntos. El signo del pulgar es positivo cuando la falange distal del mismo se extiende al borde cubital de la palma, con o sin ayuda del paciente o examinador para lograr la máxima abducción. El signo de la muñeca es positivo cuando la punta del pulgar cubre enteramente las uñas de los cinco dedos cuando envuelve la muñeca contralateral. Si uno de los dos signos está ausente, solo se asigna un punto.

Se asignan dos puntos a la deformidad anterior del tórax, deformidad del retropié, neumotórax espontáneo, ectasia dural y protrusión acetabular. El *pectus carinatum* se considera más específico del SMF que el *pectus excavatum*, asignándosele 2 puntos.

Se asigna un punto a ocho manifestaciones, que incluyen una cardiovascular (prolapso de válvula mitral), una ocular (miopía ≥ 3 dioptrías) y seis de otros órganos/sistemas. Estas manifestaciones específicas y pueden observarse en otros trastornos del tejido conectivo o como variación normal en la población general.

La presencia de una relación reducida entre segmento superior y segmento inferior ($<0,85$ para adultos blancos) y ratio envergadura y estatura incrementada ($>1,05$ para adultos) contribuye en un solo punto en el score sistémico. La escoliosis de al menos 20° de ángulo de Cobb o una exagerada cifosis toracolumbar, una extensión reducida del codo, los hallazgos faciales (dolicocefalia, fisura palpebral baja, enoftalmos, retrognatia e hipoplasia malar) y la presencia de estrías atróficas (no asociadas con cambios de peso acentuados) tienen asignados un punto cada una.

Se eliminan así de la nosología actual la hiperlaxitud articular, el arco paladar aumentado y la hernia recurrente o incisional.

Crterio genético

En la nosología revisada se otorga un peso mayor a la genética en el diagnóstico de SMF y los síndromes relacionados, estableciéndose criterios de causalidad a las mutaciones en *FBN1*.

En el caso de que la mutación haya sido descrita previamente, debe demostrarse cosegregación familiar. Si la mutación no está descrita previamente, se deben tener en cuenta que tenga probabilidad de ser patogénica (mutación sin sentido o *non-sense*, inserción/delección, mutaciones *splice site* o *missense* de determinadas características, etc.), y debe demostrarse, si es posible, cosegregación en la familia.

Diagnóstico diferencial

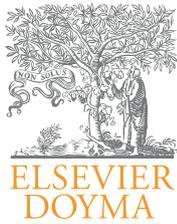
Hay varias entidades en las que se reconocen manifestaciones clínicas que se superponen con el SMF en los sistemas cardiovascular, ocular y esquelético. Esto incluye entidades con aneurisma aórtico (SLD, válvula aórtica bicúspide, aneurisma aórtico torácico familiar, SEDv, síndrome de tortuosidad arterial), ectopia lentis (síndrome de ectopia lentis, síndrome de Weil-Marchesani, homocistinuria y síndrome de Stickler) o manifestaciones sistémicas del SMF (síndrome de Shprintzen-Goldberg, aracnodactilia contractural congénita o síndrome de Beals, SLD, fenotipo MASS y SPVM).

Conclusiones

La evaluación diagnóstica del SMF es inevitablemente compleja debido a la alta variabilidad de presentación de los individuos afectados, la dependencia de la edad en muchas de las manifestaciones, ausencia de *gold standards*, y el amplio diagnóstico diferencial. Esta nueva propuesta en el diagnóstico del SMF pretende facilitar una correcta y precoz identificación por los profesionales que la atienden y así mejorar el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol.* 2008;33:7-39.
2. Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1896;13:220-1.
3. Mc Kusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation.* 1955;11:321-42.
4. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988;29:581-94.
5. De Paepe A, Deveraux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62:417-26.
6. Loeys B, Nuytinck L, Belvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene *FBN1* because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med.* 2001;161:2447-54.
7. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.
8. Roman MJ, Deveraux RB, Kramer Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64:507-12.



Preguntas y respuestas

Manejo de la afectación cardiovascular en el síndrome de Marfan

Management of cardiovascular involvement in Marfan syndrome

Martín Thomas Yoles^a y Río Aguilar Torres^{b,*}

^a Hospital Dos de Maig, Barcelona, España

^b Unidad de Fisiología Médica, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de mayo de 2011

Aceptado el 25 de mayo de 2011

Introducción

El síndrome de Marfan (SM) es una afectación hereditaria multisistémica del tejido conectivo con gran heterogeneidad fenotípica, por las más de 500 mutaciones implicadas reconocidas y también por la gran variabilidad posible en la expresión de una misma mutación del gen responsable de codificar la fibrilina 1 (FBN1). A pesar del favorable impacto de codificar la fibrilina 1 (FBN1). A pesar del favorable impacto en el pronóstico de avances introducidos en las últimas décadas, las complicaciones cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en el SM. Dada la elevada mortalidad prematura, en pacientes con SM no tratados es fundamental instaurar medidas tempranas para aumentar su esperanza de vida.

En esta revisión se expondrán recomendaciones prácticas extraídas de Guías relativas al manejo de las manifestaciones cardiovasculares en el SM, desde el diagnóstico y el seguimiento hasta el tratamiento, basadas en información obtenida de estudios de seguimiento, ensayos aleatorizados y modelos experimentales¹⁻³.

Afectación cardiovascular en el SM

Las manifestaciones cardiovasculares del SM pueden afectar al corazón, entre las que destaca la afectación mitral, o a los grandes vasos, la arteria pulmonar y la aorta; la patología aórtica es la que presenta mayor impacto pronóstico³. La enfermedad aórtica está presente en el 60-80% de los adultos con SM y, hasta la introducción de la cirugía profiláctica de la aorta proximal, sus complicaciones eran responsables de hasta el 90% de la mortalidad. La afectación típica de la aorta en el SM consiste en la progresiva dilatación de la raíz, comenzando a nivel de los senos de Valsalva, aunque puede extenderse a otros segmentos. El aneurisma de aorta ascendente puede ocasionar disección, rotura aórtica aguda o insuficiencia aórtica (IAo).

En la histopatología, los segmentos aórticos afectados presentan degeneración de la capa media parietal, con fragmentación y desorientación de fibras que finalmente conlleva la pérdida de la lámina elástica y su reemplazo por una matriz desorganizada de proteoglicanos. Las regiones de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rioaguilar@pulso.com (R. Aguilar Torres).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.05.008

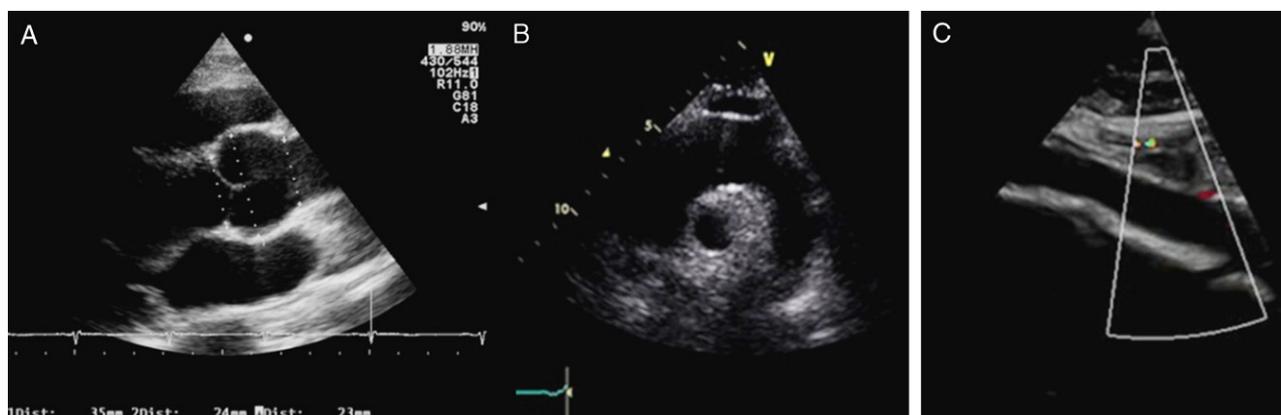


Figura 1 – Ecocardiograma transtorácico. A) El eje paraesternal largo muestra la raíz aórtica y la aorta ascendente y sus diámetros. B) El eje supraesternal muestra la aorta ascendente, el cayado y la aorta torácica descendente proximal. C) Aorta abdominal.

degeneración y la escasez de células dan una imagen lacunar, conocida como necrosis quística de la media, que no es ni necrosis, ni quística ni patognomónica del SM, y que puede presentarse en otras enfermedades degenerativas como la hipertensión arterial (HTA). La continua destrucción de las fibras elásticas de la media aumenta progresivamente la rigidez aórtica, facilitando la dilatación y el adelgazamiento de la pared. Todo ello aumenta la tensión parietal y facilita, aún más, el daño de fuerzas de torsión y cizallamiento que actúan sobre las capas íntima y media de la aorta a lo largo del ciclo cardiaco. El estrés hemodinámico, que provoca daño parietal aórtico incluso en tejido normal, en el SM exagera la elastólisis exagerada debida a metaloproteasas, y la disregulación del factor de crecimiento β transformador de citoquinas (TGF- β) que promueve la apoptosis de células musculares lisas vasculares. El resultado final es un círculo vicioso que acelera la degeneración parietal y provoca dilatación aórtica progresiva, que se intensificará por estados de sobrecarga de presión como la HTA, o de volumen, como la IAO².

Manejo de la afectación aórtica

De forma resumida, el manejo de la patología de la aorta en el SM consiste en:

- Estudio clínico y mediante técnicas de imagen para detectar y cuantificar la progresión de la dilatación aórtica.
- Terapia farmacológica y otras medidas dirigidas a retrasar la dilatación y prevenir las complicaciones.
- Cirugía electiva de la aorta cuando su dilatación suponga un riesgo elevado o exista regurgitación relevante.

Diagnóstico y seguimiento de los pacientes

La evaluación clínica inicial de todo paciente con sospecha de SM debe incluir anamnesis y examen físico completos. El diagnóstico de certeza se puede alcanzar casi en el 90% de los casos mediante la clasificación nosológica de Gante²; el empleo de estudios genéticos y el diagnóstico diferencial se discutirán en otro artículo de esta monografía.

Para completar la información sobre criterios diagnósticos (tabla 1) se realizará una técnica de imagen que permita evaluar la aorta ascendente y las válvulas cardíacas. El ecocardiograma transtorácico (ETT) representa la principal técnica para el diagnóstico del compromiso cardiovascular en la aorta ascendente, proximal y el cayado (fig. 1). Los diámetros máximos del anillo, de los senos de Valsalva, de la unión sinotubular y de la aorta ascendente deben ser medidos perpendicularmente al eje longitudinal de la aorta (fig. 2). Los datos obtenidos serán comparados en nomogramas con los valores esperados según la edad, el sexo y la superficie corporal (SC)¹. La severidad de la afectación aórtica se relaciona con el grado y la extensión de la dilatación, siendo mayor cuando se extiende desde la raíz por la aorta ascendente hasta el cayado. El segundo ETT se realizará a los 6 meses del diagnóstico para determinar la velocidad de crecimiento. Si el diámetro permanece estable, el ETT puede realizarse anualmente, pero si se detecta dilatación acelerada o cuando se aproxima a 45 mm, la evaluación deberá ser más frecuente (tabla 2).

A pesar de que la ETT es la técnica más utilizada para monitorizar el tamaño de la raíz aórtica, su precisión depende del

Tabla 1 – Criterios de Gante: afectación cardiovascular en el síndrome de Marfan

Criterios mayores	Criterios menores
Dilatación de la aorta regurgitación con o sin compromiso de al menos los senos de Valsalva	Prolapso mitral con o sin regurgitación
Diseccción de la aorta ascendente	Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa, en pacientes <40 años de edad
	Calcificación del anillo de edad
	Calcificación <40 años de edad
	Dilatación o diseccción de la aorta torácica descendente o la aorta abdominal en pacientes <50 años de edad

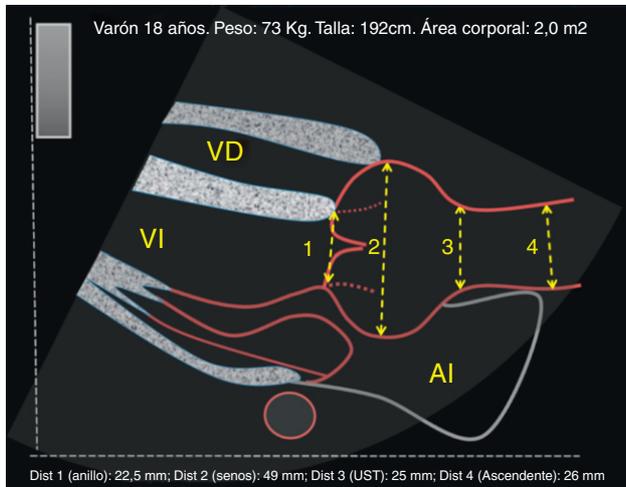


Figura 2 – Esquema de ecocardiograma transtorácico (ETT), proyección paraesternal. Se muestran los niveles de medición de la aorta proximal.

operador. La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) son más precisas y deben ser usadas si el ETT no da una imagen adecuada de la aorta. Es conveniente saber que las medidas ecocardiográficas, al realizarse entre bordes internos, pueden ser hasta 4 mm inferiores a las obtenidas con RM o TC, en las que se incorpora el grosor de la pared.

Prevención de complicaciones cardiovasculares

Tratamiento farmacológico

Betabloqueantes. Diversos ensayos clínicos han demostrado que, al disminuir el estrés hemodinámico en la aorta proximal, los betabloqueantes, especialmente si se emplean desde etapas precoces de la enfermedad, pueden enlentecer el ritmo de dilatación de la aorta y retrasar el momento de aparición de las complicaciones aórticas en el SM (IAo, disección, necesidad de cirugía; insuficiencia cardíaca congestiva; o muerte). Estos beneficios se han observado en todos los grupos de edad, aunque son más marcados en pacientes con dilatación aórtica

Tabla 2 – Seguimiento cardiovascular en el síndrome de Marfan

Anamnesis, examen físico, ecocardiograma:

- Al inicio y a los 6 meses^a
- Posteriormente: cada año, si el ritmo de crecimiento es estable y sin complicaciones^a

TC o RM:

- Si hay dilatación o disección aórticas.
- Tras la cirugía, antes del alta, a los 6 meses, y luego anualmente.

La evaluación será más frecuente a medida que la raíz aórtica se acerque a 45 mm o si se registra una tasa de crecimiento acelerada (>5 mm/año)

^aRecomendaciones clase I, nivel de evidencia C.

^bSe considera de utilidad corregir los diámetros aórticos de acuerdo a la edad y el tamaño corporal (clase IIa, nivel de evidencia C).

Adaptada de Hiratzka et al¹.

Tabla 3 – Tratamiento farmacológico en el síndrome de Marfan

Betabloqueantes	Usar siempre en SM, salvo en casos de intolerancia ^a Atenolol: más utilizado (larga vida media y cardioselectividad) Dosis: titular hasta FC en reposo <60 lpm y <100 lpm en ejercicio, si la PA lo permite. Monitorizar la eficacia y las dosis en visitas periódicas
Antagonistas del calcio	Verapamilo: fármaco de segunda línea en pacientes que no toleran el betabloqueo
IECA	Asociado a betabloqueante cuando se necesite medicación adicional para controlar la PA, especialmente aquellos con disección crónica
ARA II	Bloqueo AT1 (losartán) asociado a betabloqueo; en ensayos pequeños no aleatorizados, mayor eficacia en retrasar el ritmo de crecimiento aórtico ^b . Bloqueo AT2, asociado a betabloqueo; uso alternativo a IECA cuando se necesite medicación adicional para el control de PA

^a Recomendación clase I, nivel de evidencia B.

^b Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B.

no severa. Actualmente las guías recomiendan usar betabloqueantes en dosis adecuadas en todos los pacientes con SM que los toleren, independientemente del grado de dilatación aórtica. Dado que la velocidad de crecimiento de la aorta cambia a lo largo de la vida, presentando un pico prepuberal, se recomienda iniciar el tratamiento en la infancia y mantenerlo de por vida, incluso en pacientes sometidos a cirugía profiláctica de la aorta. Los efectos del tratamiento farmacológico deben evaluarse periódicamente para asegurar un manejo óptimo de la FC y de la PA (tabla 3).

Bloqueo del sistema renina-angiotensina. La influencia del sistema renina-angiotensina (SRA) en la degeneración parietal aórtica del SM parece cada vez más importante. La angiotensina II (ATII) estimula la expresión de metaloproteasas y promueve la apoptosis de células musculares lisas de la pared aórtica. Los modelos experimentales han demostrado que la deficiencia de FBN1 aumenta el TGF- β activo, causando detención del ciclo de diferenciación celular, aumento de la apoptosis y depósito de matriz extracelular. El bloqueo del SRA, mediante inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI), produce efectos beneficiosos a distintos niveles. Los IECA contribuyen, además del control de la PA, a la disminución de la rigidez de la pared aórtica. El bloqueo selectivo del receptor tipo 1 (AT1) de la ATII podría aminorar los efectos deletéreos del TGF- β , independientemente de sus efectos sobre el control de la PA. Aunque en modelos murinos el losartán ha demostrado detener e incluso revertir manifestaciones del SM, incluyendo el aneurisma aórtico y sus complicaciones, se está a la espera de los resultados de ensayos controlados en humanos que actualmente están en curso.

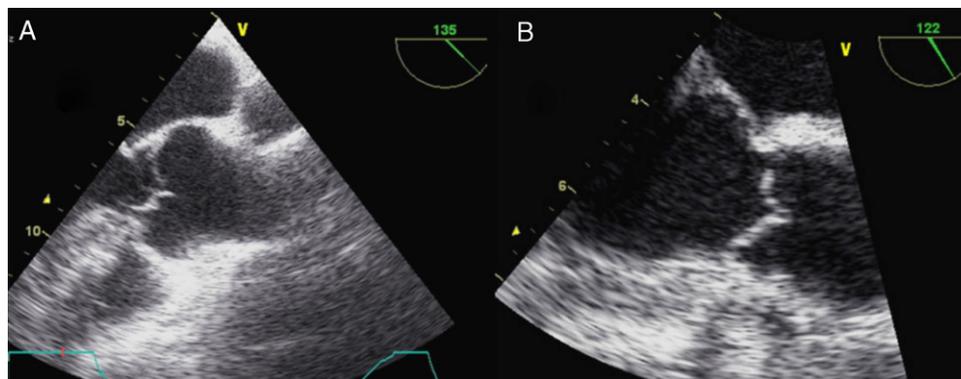


Figura 3 – Cirugía electiva aórtica. Estudio transesofágico. A) Dilatación de la raíz aórtica con incompetencia valvular. B) Resultado tras la cirugía de reimplantación de la aorta (técnica de David).

Es importante insistir que el tratamiento médico, basado fundamentalmente en el beta-bloqueo, al que se puede asociar el bloqueo del SRA, sirve para retrasar la dilatación aórtica³, pero ningún fármaco, hasta el momento, ha demostrado prevenir el desarrollo de disección ni evitar la necesidad de cirugía en humanos.

Actividad física

Para reducir el estrés hemodinámico en el SM, la restricción de la actividad física complementa la terapia farmacológica. El ejercicio isométrico intenso está contraindicado debido a los aumentos marcados de la PA periférica y al estrés de la pared aórtica proximal². También están contraindicados los deportes de competición, los de contacto y los que incluyen cambios marcados en la presión atmosférica, para prevenir el traumatismo arterial y el neumotórax. Dado que el ejercicio dinámico se asocia con menor estrés aórtico, por la disminución de la resistencia vascular periférica y de la PA diastólica, en pacientes sin riesgo elevado se considera segura la práctica de actividad aeróbica hasta de moderada intensidad (tabla 4).

Cirugía profiláctica de la aorta proximal

Adultos

En el SM se recomienda cirugía profiláctica de la raíz aórtica y de la aorta ascendente, por la elevada mortalidad del reemplazo aórtico de emergencia y porque la disección tipo A y la rotura aórtica son las complicaciones con mayor impacto en la supervivencia. Aunque técnicamente más complejas, las técnicas de conservación valvular, remodelado o reimplantación (fig. 3) suelen preferirse en general a los tubos valvulados, siempre que se ofrezcan buenos resultados³⁻⁶.

Dado que el riesgo de disección y la mortalidad son proporcionales al tamaño de la aorta proximal, las guías recomiendan cirugía electiva en adultos cuando el diámetro externo es ≥ 50 mm. La cirugía también debe ser considerada en pacientes con diámetro < 50 mm y que presenten factores de riesgo adicional: a) rápido crecimiento del diámetro aórtico (> 5 mm/año); b) antecedente familiar de disección o rotura aórtica, y c) presencia de IAo significativa (tabla 5).

Respecto al *timing* de la cirugía electiva, se deben hacer algunas consideraciones. Según el valor del umbral de diámetro, una proporción más o menos importante de pacientes

presentarán complicaciones sin alcanzar este valor o se someterán injustificadamente al riesgo quirúrgico de un procedimiento electivo estando alejados aún de complicaciones. Resulta importante incorporar otra información, como el

Tabla 4 – Recomendaciones para la actividad física en el síndrome de Marfan

Tipo de paciente	Recomendación
Todo paciente con SM Cualquier grado de dilatación de raíz aórtica	Evitar deportes de contacto y con riesgo de impacto corporal
Bajo riesgo: todos los siguientes Sin dilatación de raíz aórtica • Adultos, raíz < 40 mm • Niños y adolescentes: raíz Z-score < 2 Insuficiencia mitral menor que moderada Sin antecedentes familiares de riesgo: • Disección o muerte súbita	Actividad estática y dinámica de intensidad baja y moderada ^a
Riesgo: alguno de los siguientes Dilatación de raíz aórtica • Adultos, raíz ≥ 40 mm • Niños y adolescentes: raíz Z-score ≥ 2 Insuficiencia mitral moderada o severa Cirugía previa de raíz aórtica Disección crónica Antecedentes familiares de: • Disección o muerte súbita	Solo aconsejable actividad dinámica de baja intensidad

El tratamiento betabloqueante se considera estándar para todos los pacientes.

^aFC máxima durante actividad < 100 lpm (adultos) y hasta 110 lpm (niños) con betabloqueo.

^bSi hay práctica deportiva habitual, es conveniente el seguimiento del ritmo de crecimiento de la raíz aórtica mediante ETT semestral. La presencia de insuficiencia aórtica importante con dilatación de la raíz hace desaconsejable cualquier tipo de práctica deportiva.

Basada en Maron et al. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1340-1345.

Tabla 5 – Criterios para cirugía electiva de la aorta proximal en adultos con síndrome de Marfan

Recomendaciones clase I, nivel de evidencia C
 Diámetro externo de la aorta proximal ≥ 50 mm
 <50 mm con alguno de los siguientes de riesgo:
 • Antecedente familiar de disección o de rotura aórtica
 • Rápida progresión del diámetro aórtico (>5 mm/año)
 • Insuficiencia aórtica significativa (moderada o mayor)

Recomendaciones clase IIa, nivel de evidencia C
 En mujeres con SM que deseen el embarazo parece razonable reemplazo de raíz y aorta ascendente cuando el diámetro >40 mm
 Se recomendará cirugía aórtica cuando el cociente del área máxima aórtica proximal (en cm^2) dividido por la estatura en metros sea superior a 10, ya que los pacientes más bajos y el 15% de los pacientes con SM tienen disección aórtica con diámetros <50 mm

Adaptada de Hiratzka et al¹.

ritmo de crecimiento, y ajustar diámetros por el tamaño corporal. La SC, empleada en muchos nomogramas al contemplar el peso, puede modificar artificialmente el umbral quirúrgico. La tendencia actual es corregir según la estatura, para que en sujetos de menor estatura —especialmente mujeres— pero con riesgo de complicación pueda indicarse cirugía aun cuando sus diámetros estén más próximos a 45 que a 50 mm (fig. 4). En la práctica, la indicación quirúrgica se empieza a considerar cuando la aorta está dilatada (≥ 2 desviaciones por encima de la media, Z-score ≥ 2) o cuando se aproxima a 45 mm

Nomograma diámetro raíz aorta (Senos) < 18 años
 Dilatación = diámetro normalizado ≥ 2 Desviaciones típicas (Z-score ≥ 2)

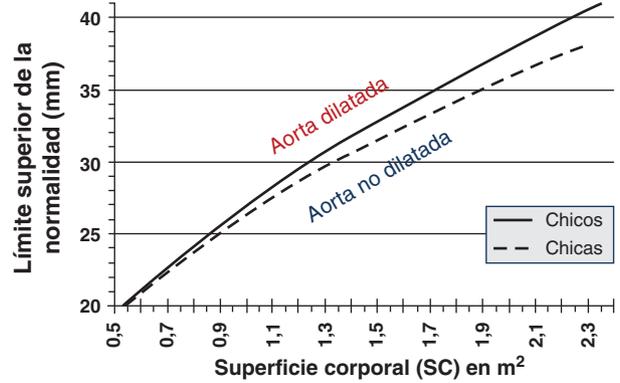


Figura 5 – Nomograma del diámetro de la raíz de la aorta para población pediátrica. Modificado de Gautier M et al. Am J Cardiol. 2010;105:888-894.

de diámetro (antes si la estatura es inferior a 170 cm). Los resultados quirúrgicos son determinantes para indicar cirugía profiláctica, preferentemente conservando la válvula y con muy baja mortalidad, obligatoriamente inferior al 5%^{7,8}.

Niños y adolescentes

Al ser las complicaciones aórticas infrecuentes antes de los 12 años, establecer una relación con el diámetro es más difícil que en adultos. La cirugía electiva de la aorta en población

	Sexo	Estatura (cm)	Peso (Kg)	S.C (m ²)
3 meses Pre-parto	M	177	64	1,79
	Medida (mm)	Media (mm)	LSN (mm)	Z-Score
Senos ao	38	28,9	33,7	3,79
Ratio diámetro senos: 1,31 (31% mayor que la media esperada)				
	Sexo	Estatura (cm)	Peso (Kg)	S.C (m ²)
3 meses Post-parto	M	177	70	1,86
	Medida (mm)	Media (mm)	LSN (mm)	Z-Score
Senos ao	45	30,5	35,3	3,0
Ratio diámetro senos: 1,48 (48% mayor que la media esperada)				
Tasa de crecimiento : 7 mm / 6 meses (18%)				

Figura 4 – Toma de decisiones sobre la cirugía electiva. La toma de decisiones puede ser muy compleja, a veces con contradicciones entre criterios, como se puede ver en este ejemplo hipotético: Mujer >18 años con SM y gestación avanzada (no siguió recomendaciones). Acude a control en el quinto mes de gestación, la paciente no se quería operar antes de decidir el embarazo. La raíz aórtica con <40 mm, ratio 1,3, no haría recomendable la cirugía electiva, según las guías. A los 3 meses postparto la raíz ha crecido hasta 45 mm, la ratio de 1,5 y la tasa de crecimiento aórtico harían recomendable la intervención electiva sobre la raíz. No obstante, debido a la ganancia de peso, el Z-score habría disminuido. LSN: límite superior de la normalidad.

A				
	Sexo	Estatura (cm)	Peso (Kg)	S.C (m ²)
	M	192	72	2,00
	Medida (mm)	Media (mm)	LSN (mm)	Z-Score
Anillo	23	22,3	27,1	0,30
Senos	45	31,2	37,9	3,67
UST	24	25,2	30,9	-0,48
Ascendente	25	25,0	31,3	0
Ratio diámetro senos: 1,44 (44% mayor que la media esperada)				
B				
	Sexo	Estatura (cm)	Peso (Kg)	S.C (m ²)
	H	192	73	2,01
	Medida (mm)	Media (mm)	LSN (mm)	Z-Score
Anillo	22,5	22,4	27,2	-0,18
Senos	49	31,3	38,0	4,49
UST	25	25,3	31,0	-0,10
Ascendente	26	25,1	31,4	0,33
Ratio diámetro senos: 1,56 (56% mayor que la media esperada) Crecimiento: 4 mm / 6 meses (8,9% en 6 meses)				

Figura 6 – Síndrome de Marfan (SM) y cirugía electiva de la raíz aórtica: toma de decisiones y timing. Caso hipotético. Varón de 18 años. Panel superior (A), SM, datos de medidas aórticas en el primer estudio ecocardiográfico y en el estudio a los 6 meses (panel inferior, B). La poca adiposidad que caracteriza a los pacientes más jóvenes con SM hace que, para una misma estatura y diámetro aórtico, el Z-score y la ratio en porcentaje sean mayores cuanto más delgado se está. De ahí que algunos expertos opinen que es preferible en el SM corregir los diámetros tan sólo teniendo en cuenta la estatura.

infantil (hasta 18 años) con SM se recomienda cuando el diámetro aórtico excede los 50 mm, ante el rápido crecimiento aórtico (>10 mm/año), ante el desarrollo de IAo, o cuando hay afectación simultánea de la válvula mitral. En cuanto al *timing*, es necesario sopesar el riesgo de disección y el retraso del momento quirúrgico para evitar *mismatch* protésico, ya que los niños seguirán creciendo. Los nomogramas pediátricos han sido recalculados para mejorar su correspondencia con los de adultos (fig. 5). La normalización por sexo, edad y SC parece adecuada, aunque habrá que definir mejor cuál es la dilatación de riesgo en la que los beneficios de la cirugía profiláctica inequívocamente superan los riesgos. En la figura 6 se presentan ejemplos hipotéticos en la toma de decisiones.

Cirugía electiva de la aorta descendente

Aunque la cirugía electiva de la aorta descendente es actualmente más segura, continúa existiendo riesgo de paraplejía (que debería ser inferior al 5%) dependiente de la experiencia del grupo, de la extensión del segmento aórtico a reemplazar y de la protección medular. Puesto que el riesgo operatorio

aumenta en la emergencia (disección o rotura), y dada la limitación para el uso de stents en estos pacientes, se recomienda el reemplazo profiláctico del segmento aórtico comprometido cuando el diámetro es >55 mm (recomendación clase I, nivel de evidencia: C)^{1,7}.

Tratamiento de las complicaciones aórticas agudas (tabla 6)

Disección de aorta ascendente (tipo A)

Dada la naturaleza impredecible de la disección aórtica en el SM, hay que educar a los pacientes sobre los síntomas de la disección aguda. Como en la población general, la disección aguda tipo A en el SM es una emergencia quirúrgica en la que deben reemplazarse los senos y la suficiente extensión de la aorta ascendente.

Disección de aorta descendente (tipo B)

La disección tipo B representa aproximadamente un 10% de las disecciones agudas en el SM. Como en otros pacientes, inicialmente se recomienda el tratamiento médico, salvo

Tabla 6 – Tratamiento de complicaciones aórticas en el síndrome de Marfan

Dissección de aorta ascendente Tipo A	Emergencia quirúrgica ^a
Dissección de aorta descendente Tipo B aguda	Manejo inicial: tratamiento médico ^a Tratamiento quirúrgico indicado si ^b : <ul style="list-style-type: none"> • Isquemia de miembros o visceral • Progresión de la disección • Aumento acelerado del diámetro aórtico • Incapacidad de controlar la PA o síntomas (dolor...)
Dissección de la aorta descendente Tipo B crónica Terapia endovascular	En ausencia de comorbilidad elevada, cirugía abierta si el diámetro >55 mm ^a Los stents de la aorta descendente no están indicados en pacientes con SM, salvo riesgos que prohíban la cirugía abierta convencional

^aRecomendación clase I, nivel de evidencia B.
^bManejo posterior: betabloqueo, medicación adicional si es necesaria para el control de la PA, y seguimiento con RM o TC según los síntomas, el diámetro y el ritmo de crecimiento aórtico.

complicación o falta de respuesta, en cuyo caso debe considerarse la cirugía. Se recomienda la realización rutinaria de TC o angio-RM de la aorta completa si la descendente es grande o si se ha diseccionado tras la reparación de una disección tipo A. En la disección crónica tipo B se recomienda la cirugía abierta cuando, en ausencia de comorbilidad importante, se superan los 55 mm.

Terapia endovascular: stents

Aunque la experiencia con endoprótesis en la disección aórtica tipo B aguda o crónica en el SM es limitada, se ha observado que a pesar del correcto implante del stent, con trombosis total de la falsa luz, la aorta continúa dilatándose. Por este motivo se recomienda no utilizar stents aórticos en el SM, salvo riesgo prohibitivo para la cirugía convencional. Los pseudoaneurismas tras reemplazo aórtico pueden ser una excepción cuando es posible anclar al injerto previo un stent que selle el «cuello» del falso aneurisma como alternativa a la re-toracotomía.

Recomendaciones tras intervención aórtica en el SM

Tras la reparación de la aorta, los injertos, relativamente rígidos, causan y tensionan hacia territorios contiguos: coronarios, cayendo y troncos principales y la aorta descendente, predisponiendo al desarrollo tardío de aneurismas y disección. Los pacientes deben mantener los betabloqueantes y ser seguidos mediante técnicas de imagen de por vida, restringiendo la irradiación por TC cuando sea posible (tabla 7).

Tabla 7 – Seguimiento tras cirugía aórtica en el síndrome de Marfan^a

Postcirugía electiva o no Antes del alta A los 6 meses	TC o RM ^b : aorta completa TC o RM: valorar diámetros. <ul style="list-style-type: none"> • Estables: anual • Progresión: cada 6 meses De por vida, salvo inestabilización.
Anualmente	
Aparición de complicaciones Dissección de aorta o hematoma intramural tipo A o tipo B	TC o RM a los 1,3, 6 y 12 meses Si posteriormente estable: anual

^aRecomendaciones clase IIa, nivel de evidencia C.
^bLa aorta debe ser valorada en su totalidad, no solamente la porción ascendente, ya que una gran proporción (casi un tercio) de los eventos aórticos que comprometen la aorta distal ocurren durante el seguimiento de estos pacientes.

Manejo de la afectación cardiovascular no aórtica

Afectación valvular

La afectación mitral y la tricúspide constituyen el hallazgo cardíaco más frecuente en el SM, aunque la tricúspide raramente tiene repercusión. Las alteraciones del tejido conectivo mitral conducen al crecimiento con aspecto mixoide, con elevado contenido aéreo en su interior, si bien la histología y la morfología de la mitral en pacientes con SM son diferentes de la afectación valvular mixoide clásica. En el SM los velos, aunque más gruesos de lo normal (fig. 7), son más largos y delgados que las mixoides y con menor celularidad². Los pacientes con SM presentan más frecuentemente compromiso de ambos velos o del velo anterior, lo que, junto con la laxitud del aparato valvular, hace que el prolapso mitral sea más frecuente en el SM. En estos pacientes el prolapso puede producir insuficiencia mitral moderada o mayor hasta en el 25% de los casos. También es característica la tendencia a la calcificación temprana del anillo, lo que constituye un criterio diagnóstico menor. En las formas más graves del SM, que se inician en los primeros años de vida, la afectación mitral puede causar insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar con resultados quirúrgicos muy desfavorables en menores de 2 años, siendo una causa de mortalidad importante en niños con SM. En adolescentes y adultos la reparación quirúrgica de la insuficiencia mitral severa se asocia con una elevada supervivencia libre de eventos. La cirugía mitral aislada es infrecuente, y la mayoría de las ocasiones se realizan procedimientos combinados reparadores sobre la aorta y la mitral para evitar la anticoagulación. La calcificación extensa del anillo mitral es la principal contraindicación para la reparación mitral en el SM. Es importante insistir que la insuficiencia mitral severa no corregida afecta adversamente al estrés hemodinámico aórtico y a la función ventricular en el SM.

Otras manifestaciones cardiovasculares del SM

La dilatación de la raíz del tronco de la arteria pulmonar es menos frecuente que la aórtica, y raramente provoca

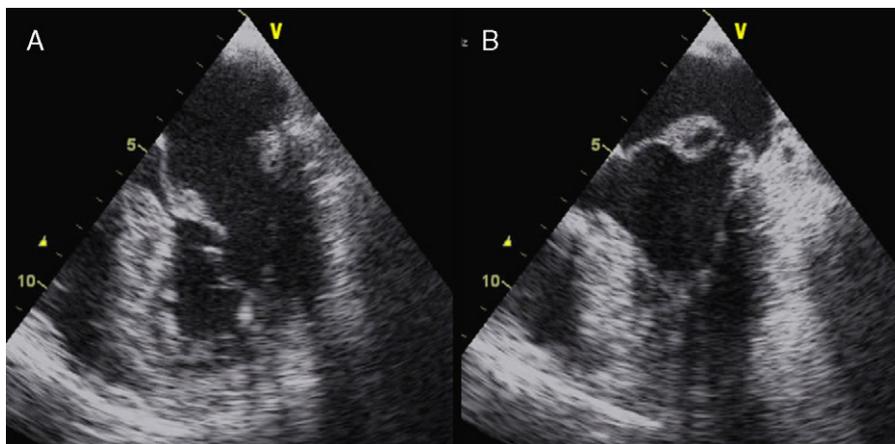


Figura 7 – Afectación mitral en el síndrome de Marfan. Ecocardiograma transesofágico, proyección del eje largo de 4 cámaras (0°). A) En telediástole se aprecia el aumento del grosor valvular con elongación de cuerdas. B) En telesístole se observa abombamiento de ambos velos, con prolapso amplio de la valva anterior.

disección. En el SM podrían darse alteraciones de la conducción auriculoventricular y de la repolarización ventricular (QT prolongado, alteración del ST y ondas U), que podrían asociarse a arritmias ventriculares, pero no está claro si estas alteraciones son secundarias a una miocardiopatía primaria genuina o a dilatación ventricular debida a regurgitaciones evolucionadas⁵.

Conclusiones

En las últimas décadas se han producido importantes modificaciones en el pronóstico del SM, que además del riesgo de muerte súbita ocasiona múltiples trastornos. El manejo cardiovascular de estos pacientes se basa en tres pilares dirigidos a aumentar la esperanza y la calidad de vida: estratificación del riesgo, tratamiento médico y cirugía aórtica profiláctica.

Las técnicas de imagen contribuyen a estratificar el riesgo y a seleccionar mejor los casos y el momento más adecuados para la cirugía electiva.

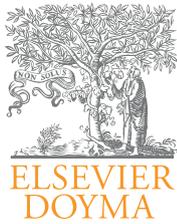
Todos los pacientes deben ser tratados tempranamente, al menos, con betabloqueantes. Mientras tanto, seguirán evaluándose nuevas terapias, dirigidas no a retrasar las complicaciones sino a detener o incluso revertir cambios patológicos.

Cada vez más pacientes con SM llegarán a etapas avanzadas de la vida y plantearán nuevos retos: pacientes intervenidos, enfermedad mitral más evolucionada, patología de la aorta descendente. . . Se pondrá a prueba el conocimiento

adquirido, y será imprescindible el trabajo en equipo desde unidades multidisciplinarias especializadas. La atención integral a pacientes con SM, como ya hemos aprendido, es algo más que disponer de un programa de cirugía de la aorta.

BIBLIOGRAFÍA

- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: Executive Summary. *Circulation*. 2010;121:1544-79.
- Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008;117:2802-13.
- Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2005;111:e150-7.
- Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: Treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:266-76.
- Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1965-76.
- Kodolitsch Y, Robinson P. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*. 2007;93:755-60.
- Treasure T. Cardiovascular surgery for Marfan syndrome. *Heart*. 2000;84:674-8.
- Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, et al. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how? *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1834-9.



Preguntas y respuestas

Cirugía profiláctica de la aorta y tratamiento del prolapso de la válvula mitral en el síndrome de Marfan

Prophylactic surgery of the aorta and treatment of mitral valve prolapse in Marfan syndrome

Carlos Porrás Martín*, M. José Mataró López y Gemma Sánchez Espín

Unidad de Marfan y de Cirugía reparadora de la válvula aórtica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de mayo de 2011

Aceptado el 24 de mayo de 2011

Introducción

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria que afecta a diversos órganos y sistemas. La afectación cardiovascular determina el pronóstico vital de los afectados de este síndrome, ya que la disección de la aorta es la principal causa de muerte de estos pacientes. De hecho, la cirugía profiláctica de la dilatación de la raíz aórtica es la medida terapéutica de mayor impacto sobre la supervivencia de los individuos con síndrome de Marfan¹.

Manifestaciones cardíacas

Son criterios mayores diagnósticos la disección de aorta ascendente y la dilatación de la misma, con o sin regurgitación valvular. Otras patologías que se presentan también con alta prevalencia son el prolapso valvular mitral, con o sin

insuficiencia mitral, la dilatación de la arteria pulmonar, la persistencia del foramen oval permeable y la dilatación y/o disección de la aorta torácica descendente o abdominal.

Cirugía de la aorta ascendente

La finalidad de la cirugía es sustituir la raíz aórtica, preservando o sustituyendo la válvula aórtica. La técnica de Bentall y de Bono ha sido considerada clásicamente como el *gold standard* en el tratamiento de estos pacientes. Consiste en reemplazar la raíz y la válvula aórtica con un injerto compuesto formado por un injerto vascular de dacron (recto o con morfología que remeda a los senos de Valsalva) y una prótesis valvular; las arterias coronarias han de reimplantarse al injerto vascular de dacron. Diversas variaciones técnicas (inclusión vs interposición, *button technique*, modificaciones de Cabrol o Svensson) han ido surgiendo con el paso de los años intentando reducir las complicaciones precoces (sangrado, oclusión coronaria) y

* Autor para correspondencia.

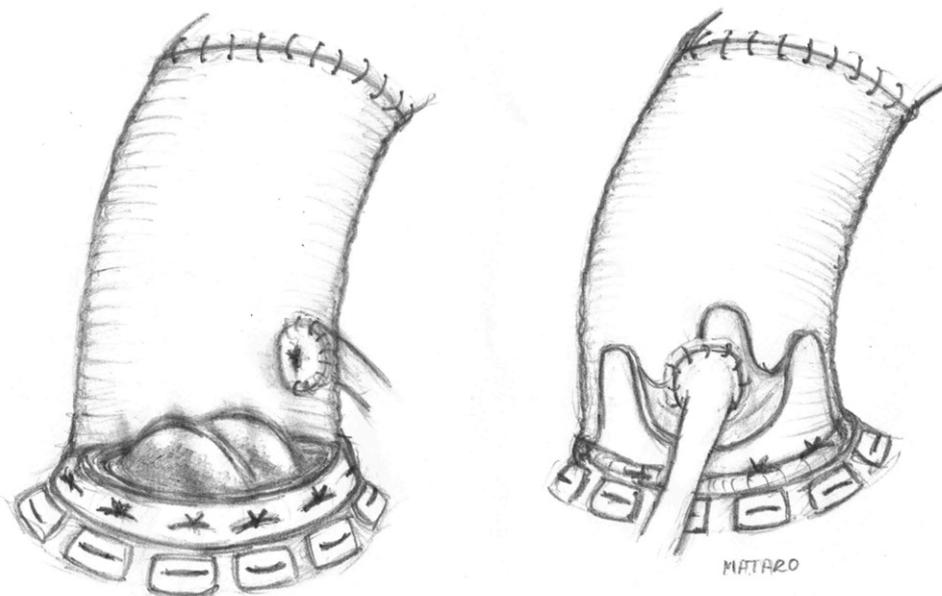


Figura 1 – Sustitución de la aorta ascendente y de la válvula aórtica mediante técnica de Bentall y de Bono. A) Con prótesis mecánica. B) Con prótesis biológica.

tardías (seudoaneurismas anastomóticos) de la misma, siendo la más utilizada actualmente el Bentall por interposición con anastomosis de las coronarias en pastillas (*button technique*). En pacientes jóvenes se suelen implantar prótesis mecánicas, mientras que en los de mayor edad o con contraindicaciones a la anticoagulación se emplean prótesis biológicas (fig. 1).

Los resultados inmediatos y a largo plazo de la técnica son muy buenos, y las tasas de supervivencia alejada son similares a las de la población general. No obstante, los resultados empeoran considerablemente cuando la cirugía se realiza de forma emergente en el contexto de una disección aórtica²⁻⁴.

La morbilidad de los pacientes a largo plazo en gran medida está en relación con el hecho de ser portadores de una prótesis aórtica. Es por ello que en los últimos años han surgido técnicas que intentan preservar la válvula aórtica nativa, que se reimplanta al injerto vascular de dacron. Son las cirugías preservadoras de la válvula o *valve-sparing*, básicamente con dos variantes: la *reimplantation technique* o cirugía de David y la *remodelling technique* o cirugía de Yacoub; en ambos casos se talla la raíz aórtica eliminando los senos de Valsalva y la válvula se sutura a una prótesis de dacron. En el David la prótesis de dacron embute la válvula por fuera hasta el plano del anillo y la válvula se reimplanta al tubo por dentro; se puede emplear un injerto de dacron recto o con senos de Valsalva (David I) o dos tubos de dacron de distinto diámetro para recrear unos neosenos (David V). En el Yacoub el injerto de dacron se recorta remediando los senos de Valsalva y el injerto se sutura a los remanentes de tejido aórtico que quedan junto a la inserción de los velos (fig. 2). La técnica de David es la que más adeptos tiene dentro de la comunidad quirúrgica ya que teóricamente estabiliza mejor el anillo valvular, aunque hay cirujanos que preconizan el uso de la técnica de Yacoub asociada a maniobras de estabilización anular (anuloplastias con sutura o con anillos externos), pues esta técnica preserva mejor la funcionalidad de la raíz aórtica.

La cirugía preservadora puede realizarse tanto cuando la válvula aórtica es competente en el momento de la intervención como cuando no lo es, aunque en este último caso, especialmente si la regurgitación es muy antigua, en ocasiones no es posible preservar la válvula. Esto se debe a la intensa elongación que pueden presentar los velos, con tejido muy fino y friable e incluso con grandes fenestraciones, al estar sometidos a una gran tensión mecánica durante mucho tiempo.

Los resultados inmediatos de estos procedimientos son similares a los de la cirugía de Bentall, aunque su dificultad técnica es muy superior, por lo que sólo se emplean en centros de referencia.

Los resultados a largo plazo también son excelentes, con niveles de regurgitación valvular aórtica significativas y de reoperación superiores al 90% a los 10 años^{4,5}.

Dados estos buenos resultados a largo plazo, en muchos centros las cirugías tipo *valve-sparing* se han convertido en el nuevo *gold standard* para los pacientes con Marfan.

En el arco aórtico y la aorta torácica descendente se emplean las técnicas clásicas de sustitución de los segmentos afectados; el empleo de endoprótesis está contraindicado, ya que en las zonas de implantación de la prótesis no existe remodelado de la pared.

La disección tipo B se trata de igual forma que en los pacientes no Marfan, es decir, de forma médica, con control del dolor y terapia «antiimpulso», salvo que aparezcan complicaciones mayores (dolor o hipertensión incontrolables, rotura aórtica, etc.), en cuyo caso está indicada la cirugía abierta o probablemente se justifique el uso de endoprótesis.

Cirugía de la insuficiencia mitral

La laxitud del aparato subvalvular mitral es un hallazgo común en el síndrome de Marfan, provocando la presencia de

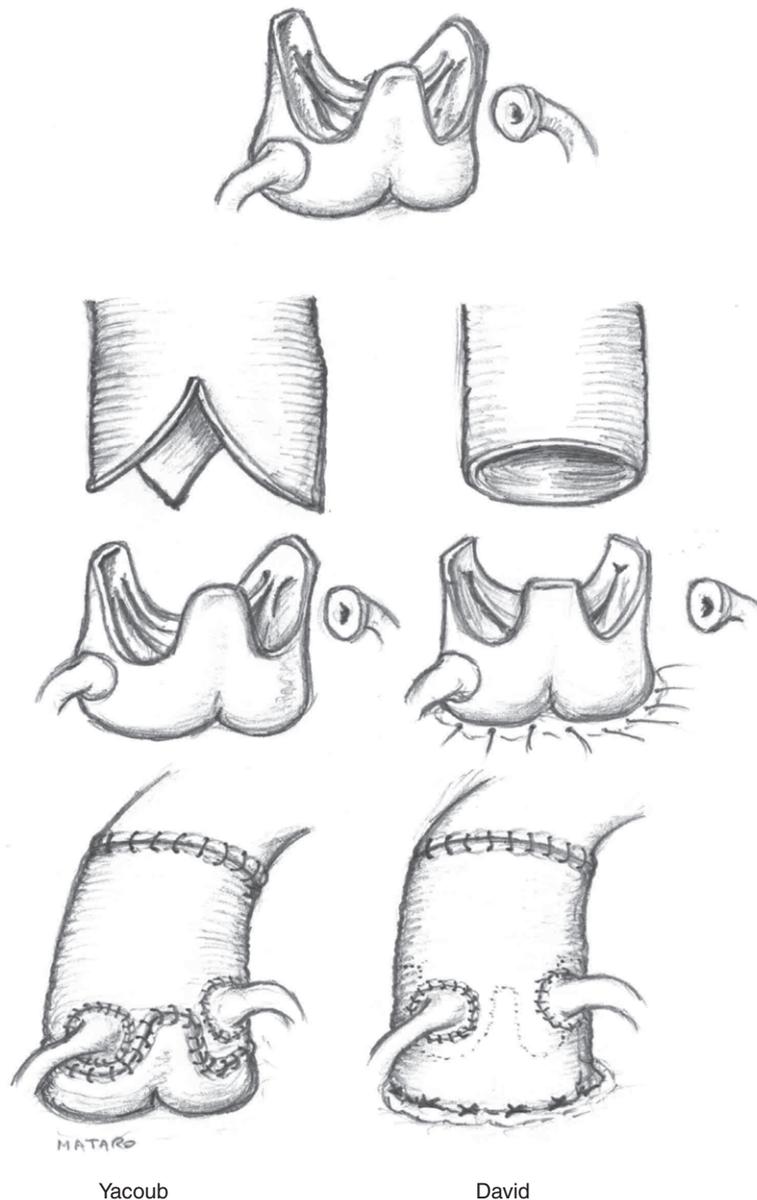


Figura 2 - Sustitución de la aorta ascendente preservando la válvula aórtica mediante técnica de Yacoub (*remodelling technique*) y de David (*reimplantation technique*). En el primer caso el injerto de dacron se recorta para adaptarse a la válvula, quedando los triángulos intercomisurales «al aire». En el segundo caso la prótesis de dacron embute los remanentes de raíz aórtica y la válvula se reimplanta al tubo por dentro.

un prolapso mitral en entre el 50 y el 80% de los casos, frente al 2,4% de prevalencia en la población general. En el 12-13% de los casos aparece una regurgitación moderada o severa⁶.

Normalmente la afectación de la válvula mitral en el paciente con síndrome de Marfan es global, presentando velos de aspecto mixoide con elongación del aparato subvalvular y de las valvas, y prolapsando habitualmente ambos velos e incluso las comisuras.

De forma similar al caso de la válvula aórtica, la técnica clásicamente empleada en los pacientes con insuficiencia mitral severa es la sustitución valvular, habitualmente por prótesis mecánicas. No obstante, y dada la alta morbilidad que éstas producen con el paso de los años en forma de eventos

tromboembólicos e infecciosos, las técnicas de reparación valvular son el verdadero patrón oro de la cirugía mitral, con resultados a largo plazo similares a los obtenidos en pacientes no Marfan.

Ante este tipo de válvulas el cirujano ha de emplear todo el armamentario técnico disponible, utilizándose de forma extensa las neocuerdas de PTFE, y siempre asociándose anuloplastias con anillo, preferentemente rígido o semirrígido. En ocasiones se emplea la técnica del doble orificio, descrita por Alfieri, menos exigente técnicamente, aunque se prefieren las técnicas de reparación anatómicas.

Los resultados inmediatos y a largo plazo son muy buenos, con mortalidades y eventos alejados muy bajos (más del

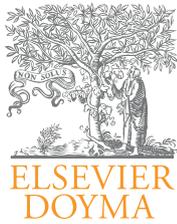
95% de libertad de reoperación a los 10 años)⁶, especialmente cuando la cirugía se indica de forma precoz.

Conclusiones

- La disección de la aorta ascendente es la principal causa de muerte de los individuos con síndrome de Marfan.
- La cirugía profiláctica de la raíz aórtica se puede llevar cabo con muy buenos resultados a corto y a largo plazo, modificando la historia natural de estos pacientes.
- Pese a que durante mucho tiempo la cirugía de Bentall se consideró el *gold standard* de la cirugía de la aorta, probablemente el nuevo patrón oro recaiga en las cirugías preservadoras de la válvula, si bien deben ser realizadas por grupos expertos en este tipo de intervenciones.
- La cirugía mitral reparadora convencional ofrece excelentes resultados a corto y a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, et al. Marfan syndrome. Part 2: Treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:266-76.
2. Gott VL, Cameron DE, Pyeritz RE, et al. Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results in 150 patients. *J Card Surg.* 1994;9:482-9.
3. Zehr KJ, Orszulak T, Mullanyet CJ, et al. Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience. *Circulation.* 2004;110:1364-71.
4. Forteza A, de Diego J, Centeno J, et al. Aortic valve-sparing in 37 patients with Marfan syndrome: midterm results with David operation. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:93-6.
5. Cameron D, Alejo D, Patel N, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution and operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1344-50.
6. Keane M, Pyeritz R. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation.* 2008;117:2802-13.



Preguntas y respuestas

Genética del síndrome de Marfan

Roberto Barriales-Villa^{a,*}, Diego García-Giustiniani^a y Lorenzo Monserrat^b

^a Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, Galicia, España

^b Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de mayo de 2011

Aceptado el 3 de mayo de 2011

Palabras clave:

Síndrome de Marfan

Genética

Mutación

Fibrilina 1

Keywords:

Marfan syndrome

Genetics

Mutation

Fibrillin 1

R E S U M E N

En 1896 el médico francés Antoine Bernard-Jean Marfan presentó el caso de una niña de 5 años en la Sociedad Médica del Hospital de París, con extremidades y dedos desproporcionadamente largos. Denominó a esta patología *dolichosténomélie*. En 1986 se identificó la fibrilina 1 como el principal componente de la matriz extracelular presente en todos los tejidos con manifestaciones fenotípicas de la enfermedad, y en 1991, tras varios estudios previos, de ligamiento dos pacientes con una mutación en el síndrome de Marfan (SM), describiendo dos pacientes con una mutación en el diagnóstico gen (R239P). Este acontecimiento permitió integrar la genética en el estudio de los pacientes con SM, llegando en 1996 a incluir la identificación de una mutación en *FBN1* como criterio mayor en el diagnóstico del síndrome. Recientemente, en los nuevos criterios diagnósticos publicados en 2010 se asignó un peso todavía mayor a los estudios genéticos en el diagnóstico del SM y de los síndromes relacionados. Desde entonces se han detectado más de 1.700 mutaciones en el gen *FBN1* relacionadas con el SM, se han identificado otros genes relacionados con la enfermedad y se han diferenciado, en base a otros genes implicados, fenotipos muy similares al SM con los que es necesario realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial.

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Genetics of Marfan syndrome

A B S T R A C T

In 1896 the French physician Antoine Bernard-Jean Marfan presented the case of a 5 years old girl in the Medical Society of the Paris Hospital, with disproportionately long limbs and fingers. He called this condition as *dolichosténomélie*. In 1986, the fibrillin-1 is identified as the major extracellular matrix component presents in all tissues with phenotypic manifestations of the disease and in 1991, after several previous linkage studies, the Marfan syndrome is related with the fibrillin gene (*FBN1*), describing two patients with a mutation in that gene (R239P). This event allowed the integration of genetics in the study of patients with Marfan syndrome, including in 1996 the identification of a mutation in *FBN1* as a major criterion in the diagnosis of the syndrome and recently, in the new diagnostic criteria published in 2010,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbarrialesv@gmail.com (R. Barriales-Villa).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.05.001

even a greater weight is assigned to genetic studies in the diagnosis of Marfan syndrome and other related syndromes. Since then, over 1700 mutations have been identified in the fibrillin-1 gene associated with Marfan syndrome, other genes related with the disease have been discovered and other disease-related genes with phenotypes very similar to the Marfan syndrome (which need a thorough differential diagnosis) have been also identified.

© 2011 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Genes relacionados con el síndrome de Marfan

La mayoría de los pacientes diagnosticados de síndrome de Marfan (SM) presentan mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN1). Sin embargo, hay una pequeña proporción de pacientes en los que se han detectado mutaciones en los genes TGFB1 y 2 (rece del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)¹⁻⁵.

Gen de la fibrilina 1 (FBN1)

El gen de la fibrilina 1 consta de 65 exones y está localizado en el cromosoma 15q-21.1. Codifica la proteína fibrilina 1, que es un componente importante de los tejidos conectivos elásticos y no elásticos y es la principal proteína de un grupo de microfibrillas del tejido conectivo que son esenciales para una normal fibrillogénesis elástica. El gen FBN1 se caracteriza por tener varias secuencias ricas en cisteína, homólogas al factor de crecimiento epidérmico (EGF). Cuarenta y siete exones codifican un dominio completo EGF y cuarenta y tres de estos incluyen la secuencia consenso para la unión al calcio Asp/Asn-x-Asp/Asn-Glu/Gln-xm-Asp/Asn*-xn-Tyr/Phe (donde x representa cualquier aminoácido, * representa posible beta-hidroxilación de este residuo y «m» y «n» representan un número variable de residuos). Cada uno de los dominios EGF-simil contiene seis residuos altamente conservados de cisteína que forman tres puentes disulfuro (entre C1 y C3, entre C2 y C4 y entre C5 y C6), dando lugar a una estructura de lámina β que está implicada en la unión al calcio. El calcio juega un papel muy importante en la estabilidad del dominio y confiere una mayor resistencia a la degradación proteolítica^{5,6}.

Métodos de estudio

En la actualidad pueden emplearse varias estrategias en el estudio genético del gen FBN1⁵:

- Secuenciación directa de los exones y regiones intrónicas flanqueantes (patrón oro).
- DHPLC o cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento, con confirmación posterior por secuenciación directa.
- Cuando no se identifica una mutación y existe una alta sospecha clínica de la presencia de la enfermedad, pueden buscarse grandes deleciones/duplicaciones (imposibles de detectar por los métodos anteriores) utilizando MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*).
- Análisis de ligamiento. Puede ser utilizado para determinar si un individuo ha heredado un alelo del gen FBN1 que está asociado con el síndrome en varios miembros de la

familia. Sin embargo, existen limitaciones en familias pequeñas o en presentaciones atípicas de la enfermedad. Además, su coste y su efectividad son limitadas, comparadas con la secuenciación.

Criterios para establecer la patogenicidad de una mutación relacionada con el síndrome de Marfan

Para que la mutación identificada sea considerada como causal, evaluaremos una serie de criterios⁴:

- Si la mutación ha sido previamente descrita debe demostrarse cosegregación familiar (es decir, que en una familia con SM, los que tengan la mutación estén afectados y los que no la tengan estén sanos).
- Si la mutación no está descrita previamente, hay que tener en cuenta:
 - Cierta tipo de mutaciones tienen una alta probabilidad de ser patogénicas:
 - a) Mutación sin sentido (*nonsense*), que crea un codón de terminación prematuro.
 - b) Inserción/delección que afecta a un número de bases que no es múltiplo de tres y consecuentemente altera la pauta de lectura, creando habitualmente un codón de terminación prematuro.
 - c) Mutación que afecta al *splicing* o al «corte y empalme» de la secuencia de referencia o que altere a nivel del cADN/mARN («*splice site mutations*»); mecanismo que forma parte de la maduración del ARN que consiste en la eliminación de los intrones del ARN que se obtiene una secuencia codificante y sin interrupciones que puede ser traducida a proteína.
 - d) Mutación *missense* que crea o sustituye residuos de cisteína.
 - e) Mutación *missense* que afecta a un residuo conservado de la secuencia consenso EGF.
 - La mutación debe afectar a un residuo conservado en la evolución (se considera que los aminoácidos que no han sufrido cambios a lo largo de la escala evolutiva son importantes para la función de la misma).
 - Para demostrarse la patogenicidad de la mutación pueden utilizarse modelos bioinformáticos que pueden predecir si el cambio que provoca la mutación puede conllevar efectos deletéreos o no en la proteína.
 - Debe demostrarse cosegregación en la familia (si es posible) y ausencia de la mutación en al menos 400 cromosomas de la misma etnia (200 individuos).
 - La patogenicidad es muy probable en las mutaciones identificadas mediante análisis de ligamiento, que implica la existencia de cosegregación de la mutación con la enfermedad en la familia.

Sensibilidad clínica

La posibilidad de encontrar una mutación cuando se estudia a un paciente con el SM es alta, aunque puede depender de varios factores como son la edad, la historia familiar o el método utilizado para el diagnóstico genético. En los estudios publicados varía entre el 76 y el 93%⁵.

Modo de herencia

Se hereda siguiendo una herencia autosómica dominante; de esta manera, el riesgo de que el hijo de un padre afectado o de una madre afectada tenga la enfermedad es del 50%. Aproximadamente el 75% de los pacientes con SM tiene a uno de sus padres afectado y sólo en un 25% el afectado presenta una mutación de novo (la mutación aparece espontáneamente durante la replicación celular previa a la división celular en el oocito o aparece en un gameto).

Penetrancia

Se define como el porcentaje de portadores de la mutación que manifiestan el fenotipo a una determinada edad. La penetrancia de las mutaciones en *FBN1* es en general elevada y se considera cercana al 100%. Se han comunicado casos excepcionales en los que la penetrancia ha sido incompleta. Hay que tener en cuenta que muchas de las manifestaciones del síndrome son edad-dependientes; así, un niño puede ser portador de la mutación y sólo desarrollar rasgos de la enfermedad cuando llegue a la edad adulta⁵.

Correlaciones genotipo-fenotipo

La identificación de las mutaciones asociadas con el SM es el paso inicial para evaluar las manifestaciones clínicas y la severidad del fenotipo asociado a cada una de las variantes o a un determinado tipo de variantes. Así^{7,8}:

- Los pacientes con las formas más severas y más progresivas de la enfermedad (lo que en ocasiones se denomina «síndrome de Marfan neonatal») suelen presentar mutaciones en la parte central del gen, entre los exones 24 y 32. Sin embargo, esta no es una norma general, ya que hay individuos con esta forma neonatal que presentan mutaciones en otros exones, e individuos con formas ligeras de la enfermedad que sí presentan alteraciones en estos exones.
- Como regla general, las mutaciones que producen inserciones o deleciones con cambio o desplazamiento del marco de lectura o errores en el «corte y empalme» (*splicing*) se asocian con formas más severas de la enfermedad. Sin embargo, mutaciones que crean un codón prematuro de terminación y pueden provocar una rápida degradación de los mutantes pueden asociarse con formas ligeras de la enfermedad que en ocasiones no cumplen los criterios diagnósticos.
- Los pacientes con mutaciones que alteran el procesado del péptido C-terminal han sido relacionadas con afectaciones predominantemente esqueléticas de la enfermedad.

Es evidente que se necesita recopilar información sobre las consecuencias clínicas y el fenotipo asociado a las diferentes mutaciones, ya que mutaciones con un mismo mecanismo pueden tener consecuencias clínicas muy diferentes, como se demuestra en otras patologías de causa genética.

Indicaciones del estudio genético

El diagnóstico del SM puede realizarse sin necesidad de un estudio genético, pero:

- Es de gran relevancia en pacientes que no cumplen los criterios clínicos, en particular pacientes con ectopia lentis aislada y pacientes con rasgos cardiovasculares sugestivos combinados con hallazgos esqueléticos o en casos esporádicos en gente joven.
- Es muy útil en familiares (niños) de pacientes afectados, para saber si ellos han heredado la mutación de sus padres y necesitan seguir controles periódicos.
- Debe realizarse en pacientes en los que el diagnóstico genético puede influenciar su estilo de vida (deportistas), la iniciación del tratamiento o la programación de controles o seguimiento clínico.
- Puede utilizarse en el diagnóstico prenatal, analizando el ADN extraído de células fetales obtenidas de las vellosidades coriónicas entre la 10 y 12 semanas de gestación. Podría hacerse si previamente se ha identificado una mutación causal en la familia (siempre que esa mutación tenga una patogenicidad claramente demostrada) y se evite la contaminación con ADN materno de la muestra estudiada, en los casos en los que la madre sea la afectada.
- En el diagnóstico preimplantacional, en tratamientos de fecundación *in vitro* y consiste en estudiar si los embriones son portadores o no de la mutación patogénica e implantar en el útero los que no la tienen. El uso del diagnóstico prenatal y el preimplantacional es controvertido en muchos países, con aspectos éticos y legales que deben ser tenidos en cuenta.

Genes *TGFBR 1* y *2* (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)

En algunos pacientes diagnosticados o con sospecha de síndrome de Marfan se han encontrado mutaciones en estos genes. Estos pacientes presentan una forma más agresiva de la enfermedad vascular con disecciones y roturas a edades más tempranas y con diámetros más pequeños. Inicialmente fueron identificados con el nombre de SM tipo 2, dejando el tipo 1 para los que tenían mutaciones en el gen *FBN1*. Posteriormente, estos pacientes con características marfanoides, enfermedad vascular agresiva y presencia de otras características morfológicas como el hipertelorismo, úvula bífida, tortuosidad arterial, etc., fueron agrupados dentro del síndrome de Loeys-Dietz, por lo que en ocasiones podemos encontrar ambas nomenclaturas⁵.

Otros genes relacionados

Los nuevos criterios diagnósticos recalcan que antes de hacer un diagnóstico definitivo del SM debemos de haber descartado rasgos de estos síndromes relacionados (síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Shprintzen-Goldberg, forma vascular del Ehler-Danlos, etc.) con estudio genético de los genes relacionados si estuviese indicado⁴.

Conclusión

Como hemos visto en esta revisión, los estudios genéticos han ganado peso no sólo en el diagnóstico del SM, sino también en el pronóstico, al permitirnos realizar un diagnóstico diferencial más preciso con otros síndromes relacionados. Con el tiempo y el mayor conocimiento de la enfermedad se irán estableciendo correlaciones genotipo-fenotipo más precisas y robustas. El diagnóstico genético se incluye ya como criterio de inclusión de pacientes en ensayos clínicos, donde se emplean tratamientos en pacientes portadores de mutación con fenotipo leve o incluso sin fenotipo. Podremos en definitiva tratar de adelantar el diagnóstico y mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

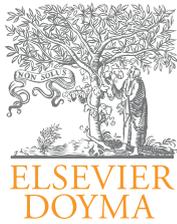
En una revisión retrospectiva del caso presentado por el Dr. Marfan se vio que la niña realmente padecía el síndrome de Beals (aracnodactilia contractural congénita), que recuerda al de Marfan y que se debe a una mutación en el gen *FBN2*¹. De todos modos, fue la descripción inicial del Dr. Marfan la que dio nombre al síndrome.

Conflicto de intereses

RBV y DAG forman parte del Comité Científico de Health-icode®; LM es promotor y director científico de Health-icode®.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho NC, Tran JR, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1978-81.
2. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352:337-9.
3. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62:417-26.
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85.
5. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet*. 2010;18, doi:10.1038/ejhg.2010.42.
6. Schrijver I, Liu W, Brenn T, et al. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1007-20.
7. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*. 2007;81:454-66.
8. Dietz HC, Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001 p. p. 5287-311.



Preguntas y respuestas

Aneurisma aórtico en síndromes hereditarios. Diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan

Aortic aneurysm in hereditary syndromes. Differential diagnosis of Marfan syndrome

Elena Fortuny*, Victoria Cañadas e Isidro Vilacosta

Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de abril de 2011

Aceptado el 8 de abril de 2011

Introducción

Los aneurismas de la aorta torácica (AAT) son una patología relativamente frecuente, responsable de hasta 15.000 muertes anuales en Estados Unidos, lo que los sitúa como la 13.^a causa principal de muerte en dicho país^{1,2}. Se detecta un sustento genético predisponente hasta en el 20% de los pacientes diagnosticados de esta patología^{1,3-5}.

Los AAT familiares pueden diferenciarse en síndrómicos (los que aparecen acompañados de manifestaciones fenotípicas a otros niveles) y no síndrómicos (los que aparecen como manifestación aislada, pero con agregación familiar, sugiriendo una base genética).

El máximo exponente del primer grupo es el síndrome de Marfan (SMF), causado por una mutación en el gen de la fibrilina-1 (FBN1). Además de un fenotipo característico, los pacientes portadores de las mutaciones genéticas responsables del SMF desarrollan AAT muy agresivos, de rápido crecimiento y con alto riesgo de rotura y disección a edades tempranas de la vida (mediana de edad, 24,8 años).

Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre el SMF y múltiples patologías del tejido conectivo con características

fenotípicas y manifestaciones clínicas similares³. La mayoría de estas enfermedades son monogénicas y tienen un patrón de herencia autosómico dominante, y en ocasiones el diagnóstico diferencial se convierte en un auténtico reto (tabla 1).

Aneurismas de la aorta torácica síndrómicos

Entre los síndromes genéticos que pueden acompañarse de AAT destacan:

Fenotipo MASS (mitral valve-aorta-skeleton-skin)³

El término se acuñó para denominar a los pacientes con un trastorno sistémico del tejido conectivo que no cumplían los criterios diagnósticos de otros síndromes conocidos, especialmente del SMF, con el que comparte muchas de sus manifestaciones fenotípicas. Se incluye, junto con otras entidades, dentro del grupo de las fibrilopatías (enfermedades producidas por mutaciones en el gen de la fibrilina) y se caracteriza por la presencia de miopía, prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica (leve y no progresiva) y anomalías en el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gelfortuny@hotmail.com (E. Fortuny).

Tabla 1 – Diagnóstico diferencial del síndrome de Marfan

Aneurismas de la aorta torácica sindrómicos	<p>No fibrilino patías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Loeys-Dietz • Síndrome de Ehler-Danlos tipo IV • Síndrome de Turner • Síndrome de Beals • Síndrome de Noonan • Síndrome de Alagille • Enfermedad poliquística renal autosómica dominante <p>Fibrilino patías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Shprintzen-Goldberg • Síndrome de Weill-Marchesani • Fenotipo MASS
Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos	TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente Válvula aórtica bicúspide

tejido cutáneo y musculoesquelético. Al menos dos sistemas deben estar afectados para establecer el diagnóstico.

Síndrome de Loeys-Dietz³⁻⁶

Es una enfermedad autosómica dominante resultado de una mutación en alguno de los genes que codifican para el receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGFB1 o TGFB2). Se pueden distinguir dos variantes fenotípicas (tabla 2).

Los aneurismas de aorta son muy frecuentes (98%), aparecen a edades tempranas y se caracterizan por un alto riesgo de disección y/o rotura, incluso con diámetros <5 cm^{4,6}. Además, hasta el 53% de los pacientes desarrollan aneurismas en otras localizaciones. En general, los pacientes con manifestaciones craneofaciales más severas presentan una enfermedad arterial más agresiva.

Recomendaciones en el síndrome de Loeys-Dietz⁴

- Estudio completo de imagen para evaluar la aorta en el momento del diagnóstico y cada 6 meses para ver el ritmo de crecimiento del AAT.

Tabla 2 – Síndrome de Loeys-Dietz

	Loeys-Dietz tipo I	Loeys-Dietz tipo II
Fenotipo	Hipertelorismo. Craneosinostosis Úvula bifida/paladar hendido Tortuosidad arterial y aneurismas	Sin otras anomalías craneofaciales, excepto úvula bifida Similar al síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
Genes mutados	TGFB1 y TGFB2	TGFB1 y TGFB2
Prevalencia	Desconocida	Desconocida
Pronóstico	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años

- Resonancia magnética (RM) anual craneo-torácico-abdomino-pélvica para detectar posibles aneurismas vasculares sistémicos.
- Reparación quirúrgica de los AAT cuando el diámetro interno supere los 4,2 cm en el ecocardiograma transesofágico o el diámetro externo sea mayor de 4,5 cm en la tomografía computarizada (TC) o en la RM.

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular o tipo IV^{3,4,7}

Es producido por una mutación en el gen que codifica para el colágeno tipo 3 (COL3A1) y se transmite de forma autosómica dominante. Se caracteriza por una fragilidad vascular y visceral extrema, que puede conducir a roturas vasculares y viscerales espontáneas o ante mínimos traumatismos. Otras manifestaciones de la enfermedad, como la hiperlaxitud cutánea y articular, son menos marcadas que en los otros subtipos. La mayor parte de las muertes se producen por roturas vasculares.

Recomendaciones en estos pacientes⁷

Se recomienda realizar pruebas de imagen no invasivas por el alto riesgo de rotura vascular. Se desconoce la utilidad de la cirugía aórtica para reparar los AAT no complicados. En caso de rotura o disección aórtica sí está indicada la cirugía urgente, prestando especial cuidado a las anastomosis vasculares por la tendencia a la hemorragia, la fragilidad vascular y las dificultades para la cicatrización que conllevan este síndrome.

Síndrome de Turner^{4,5}

Síndrome causado por una monosomía del cromosoma X (cariotipo 45,X0). Las pacientes afectadas muestran un fenotipo característico (estatura baja, cuello corto, infertilidad) que puede incorporar distintas manifestaciones cardiovasculares, como coartación de la aorta, cardiopatía isquémica precoz, válvula aórtica bicúspide y AAT (hasta en el 40%). La incidencia de disección de la aorta torácica (DAT) en estas pacientes es claramente superior a la de la población general (x6), con una mediana de edad de 31 años, pero aun así sigue siendo claramente inferior a la incidencia de AAT o DAT en los pacientes con las otras enfermedades sindrómicas ya mencionadas.

Recomendaciones en pacientes con síndrome de Turner⁴

Estas pacientes deben realizarse una prueba de imagen inicial para descartar válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta o AAT.

Si la prueba resulta normal y no hay factores de riesgo para disección aórtica, es suficiente un seguimiento cada 5-10 años con una prueba de imagen. En caso contrario se deben realizar controles anuales.

Las pacientes con síndrome de Turner gestantes o que planean un embarazo deben realizarse una prueba de imagen para determinar el riesgo de DAT.

Enfermedad poliquística renal autosómica dominante^{4,5}

Es secundaria a una mutación en los genes PKD1 y PKD2. A pesar de que la complicación más frecuente son las hemorragias subaracnoideas secundarias a la rotura de aneurismas

Tabla 3 – Aneurismas familiares de la aorta torácica no sindrómicos

Gen responsable	FTAAD	%	Dissección aórtica
Gen desconocido Locus 5q13-14 Codifica para las proteínas versican, trombospondina 4 y proteína relacionada con el cartílago	TAAD1		
TGFBR2 Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento transformante beta 2 Mutación en la arginina 460 en el locus 3p24-25	TAAD2 Mismo gen mutado en el síndrome Loeys Dietz	5%	Riesgo de dissección aórtica con diámetro <5 cm Recomendaciones similares a las del síndrome de Loeys-Dietz
MYH11 Cadena pesada de la beta miosina 11 específica de células de músculo liso. Localizado en el cromosoma 16p	TAAD-ductus arterioso persistente	1%	Riesgo de dissección con diámetro aórtico ≤4,5 cm
ACTA2 Gen que codifica para la región alfa2 de la actina del músculo liso de la aorta. Locus 10q22-24	TAAD4	15%	Riesgo de dissección aórtica aguda tipo A con diámetro <5,0 cm y a edades tempranas de la vida Riesgo de dissección aórtica tipo B a edades menores de 21 años
TGFBR1 Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 Locus 9q33-34	TAAD5 Mismo gen mutado en el síndrome de Loeys Dietz y el síndrome de Furlong		
FAA1 Locus 11q23-24	FAA1		
FBN1 Gen que codifica la fibrilina 1 Locus 15q21.1 Puede presentar mosaicismo en células somáticas y germinales	Mismo gen mutado en el síndrome de Shprintzen-Goldberg, el síndrome de Weill-Marchesani y el fenotipo MASS (fibrilopatías)		

cerebrales, se relaciona también con un aumento en la incidencia de AAT y dissecciones aórticas tipo A.

Síndrome de Beals, o aracnodactilia contractural congénita^{3,8}

Es debido a mutaciones en el gen de la fibrilina 2 (FBN2), heredadas de modo autosómico dominante. A pesar de que el fenotipo puede ser similar al del SMF, se diferencia por la aparición de contracturas de flexión múltiples, aracnodactilia, cifoescoliosis grave, pabellones auriculares anormales e hipoplasia muscular. Se asocia a elongación aórtica y AAT, pero no se ha documentado progresión hacia la DAT.

Otros síndromes asociados a AAT^{3,4}

Síndrome de Noonan y síndrome de Alagille.

Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos (FTAAD)

La mayoría de los AAT y dissecciones aórticas familiares se producen en pacientes que no pueden encuadrarse en ninguno de los síndromes ya descritos. Los estudios de agregación familiar sugieren que entre el 11 y el 19% de los pacientes con AAT o dissecciones presentan un familiar de primer grado con dicho antecedente³⁻⁵.

En general, en estos pacientes las complicaciones (rotura o dissección) tienden a producirse a edades más tempranas (mediana de edad de 56,8 años) en comparación con los pacientes con aneurismas esporádicos (64,3 años), aunque sin alcanzar la precocidad de los AAT sindrómicos⁵. La dilatación de la aorta puede afectar tanto a la porción tubular de la aorta ascendente como a los senos de Valsalva¹. Tanto la edad de aparición de la clínica como la velocidad de progresión de las lesiones son muy variables, incluso dentro de los componentes de una misma familia. Desde el punto de vista genético, los FTAAD se caracterizan por una marcada heterogeneidad, habiéndose identificado hasta el momento 7 loci diferentes: TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente³ (tabla 3). El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta (menor en el sexo femenino)^{1,3,5}. Esta heterogeneidad genética es un claro inconveniente para su diagnóstico y, a día de hoy, los genes ya descritos explican sólo el 20% del total de los FTAAD.

Recomendaciones en los pacientes con AAT familiares no sindrómicos^{4,5}

- Consejo genético individualizado a los familiares. Análisis genético en los familiares de primer grado, si se conoce la mutación en el caso índice.

- En familiares de primer grado con estudio genético negativo, se aconseja una única prueba de imagen como cribado para descartar patología aórtica.
- Si presentan una de las mutaciones genéticas descritas deben someterse a pruebas de imagen periódicas (cada 2 años, aproximadamente).
- Si uno de los parientes de primer grado del probando presenta también la mutación genética, el cribado con prueba de imagen debería ampliarse a los familiares con parentesco de segundo grado, valorando en cada caso el riesgo-beneficio.

Conclusión

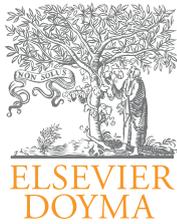
El máximo exponente de los AAT hereditarios es el SMF. Sin embargo, existe un amplio grupo de patologías hereditarias con manifestaciones clínicas similares a las del SMF con las que es mandatorio realizar un diagnóstico diferencial. Sólo así podemos ofrecer a nuestros pacientes un tratamiento óptimo, acorde con las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica.

Para ello es preciso conocer los rasgos fenotípicos característicos de estas entidades, las particularidades que presentan en su historia natural y, en especial, las alteraciones genéticas específicas para cada una de ellas.

Es necesario seguir avanzando en el conocimiento de estas patologías. El futuro parece estar ligado a los progresos que se obtengan en el campo de la genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Milewicz DM, Tran-Fadulu V. Thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *GeneReviews at Gene Tests* 2006. Disponible en: <http://www.genetests.org>.
2. Pannu H, Fadulu VT, Chang J, et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*. 2005;112:513-20.
3. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:256-65.
4. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:e27-129.
5. Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;139C:10-6.
6. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med*. 2006;355:788-98.
7. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:32.
8. Tunçbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodyctyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:20.



Original

Influencia pronóstica del índice de masa corporal y su relación con la composición corporal en pacientes con insuficiencia cardiaca[☆]

Antonio Luis Gámez-López*, Juan Luis Bonilla-Palomas, Manuel Anguita-Sánchez, Juan Carlos Castillo-Dominguez, Daniel García-Fuertes, Manuel Crespín-Crespín, Amador López-Granados, José María Arizón del Prado y José Suárez De Lezo

Unidad de Gestión Clínica de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de abril de 2010

Aceptado el 29 de junio de 2010

On-line el 10 de agosto de 2010

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Obesidad

Índice de masa corporal

Supervivencia

Pronóstico

R E S U M E N

Introducción y objetivos: Estudios observacionales establecen una influencia pronóstica positiva de la obesidad en la insuficiencia cardiaca, si bien la relación de la misma con la composición corporal no ha sido estudiada. El objetivo del estudio es analizar la influencia que sobre la mortalidad tienen el índice de masa corporal y la composición corporal.

Métodos: Se midió el índice de masa corporal, el pliegue tricútipal y el perímetro muscular braquial en 208 pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos según su índice de masa corporal (bajo peso: <18,5, normopeso 18,5 a <25, sobrepeso: 25 a <30, y obesidad ≥ 30), y en tres según su distribución por percentiles del pliegue tricútipal y perímetro muscular ($p < 5$, $p 5-94$, $p \geq 95$).

Resultados: La mortalidad a un año difirió ($p < 0,001$, log rank test) entre el grupo de bajo peso y el resto de grupos, sin encontrarse diferencias entre ellos (80% bajo peso; 32,6% normopeso; 21,6% sobrepeso; 17,9% obesidad). Lo mismo ocurrió con el grupo $p \leq 5$ de pliegue tricútipal y el resto (64,3% $p < 5$, 19,1% $p 5-95$, 25,4% $p \geq 95$). Sin embargo no se observaron diferencias en los grupos de perímetro muscular. El índice de masa corporal y el pliegue tricútipal permanecieron como predictores independientes de mortalidad en el análisis multivariante; hazard ratio=0,93 (0,87-0,98).

Conclusiones: En nuestro estudio el IMC es un factor de riesgo independiente en IC debido al grupo de bajo peso. La pobre supervivencia del mismo está asociada a una disminución de la masa grasa corporal.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Este manuscrito recibió uno de los Premios a Comunicaciones presentadas por Residents del XLIV congreso de la S.A.C. de 2009.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agalo1980@hotmail.com (A.L. Gámez-López).

1889-898X/\$ - see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.06.010

Influence of body mass index and its relationship with body mass composition on the prognosis of heart failure

A B S T R A C T

Keywords:

Heart failure
Obesity
Body mass index
Survival
Prognosis

Introduction and objectives: Observational data suggest a protective effect of obesity in heart failure but the relationship with body composition has not yet been studied. The objective of our study is to examine the prognosis influence of body mass index and body composition. **Methods:** Baseline body mass index, tricipital skin-fold and brachial muscle circumference were recorded in 208 patients admitted due to heart failure. They were divided into four groups according to BMI: low weight (<20.5), normal weight (20.5 to <25.5), overweight (25.5 to <30), and obese (≥ 30) and in three groups according to tricipital skin fold and brachial muscle circumference ($p < 5$, $p 5-94$, $p \geq 95$).

Results: There was a difference in the mortality rate at 1 year ($P < 0.001$) between low-weight patients and the other groups, with no differences between them: 80% for low-weight patients, 32.6% for normal-weight patients, 21.6% for overweight patients, and 17.9% for obese patients. The same was observed between $p < 5$ tricipital skin fold patients and the other groups (64.3% $p < 5$, 19.1% $p 5-95$ and 25.4% $p \geq 95$, $P = 0.002$). No differences were observed between brachial muscle circumference groups. After adjusting for different prognosis variables, body mass index and tricipital skin fold remained as independent predictor of reduced mortality at 1 year in multivariate analysis (Hazard ratio=0.93 [0.87-0.98]).

Conclusions: In our study, body mass index is an independent risk factor in heart failure due to the group of low weight patients. The poor survival of this group is associated with a decrease in body composition characterised by a decreased body fat mass.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La obesidad representa un factor de riesgo independiente de morbimortalidad cardiovascular¹. Sin embargo, la relevancia pronóstica de la obesidad en el contexto del paciente con insuficiencia cardiaca (IC) establecida no está clara. Datos observacionales sugieren un efecto protector de la obesidad, el cual ha sido denominado paradoja de la obesidad o epidemiología inversa². Los mecanismos que determinan esta asociación no están esclarecidos no conociéndose en la actualidad si, este aparente efecto protector de la obesidad es debido a un aumento en la masa grasa o en la masa magra corporal^{3,4}.

El objetivo de nuestro estudio ha sido doble. En primer lugar, analizar la relación entre el índice de masa corporal (IMC) y la mortalidad durante un seguimiento de 1 año en pacientes dados de alta hospitalaria con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Y en segundo lugar, determinar si la influencia pronóstica del IMC en pacientes con IC viene determinada por el componente grasa o proteico de la composición corporal.

Métodos

Se seleccionaron 208 pacientes dados de alta de manera consecutiva de nuestro hospital entre enero de 2007 y marzo de 2008 de diagnóstico de IC. El diagnóstico de IC se realizó en virtud de síntomas y signos típicos con ayuda del electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma, atendiendo a los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología en sus últimas guías de práctica clínica⁵.

Se recogieron datos demográficos, clínicos, ecocardiográficos y analíticos. Se analizó el IMC a partir del peso y la talla, mediante la fórmula: peso (en kilogramos)/cuadrado de la talla (en metros). Una vez obtenido se evaluó la relación entre el IMC y la supervivencia a los 12 meses. Se analizó a 4 subgrupos de pacientes, en función de su IMC, a partir de los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud⁶: bajo peso (IMC < 18,5), peso normal (IMC de 18,5 a < 25), sobrepeso (IMC de 25 a < 30) y obesidad (IMC ≥ 30). El análisis del pliegue tricipital (PT) se realizó mediante el uso de un plicómetro validado para tal efecto. El cálculo del perímetro braquial y el PT. En función del PT y PMB, los pacientes fueron distribuidos por percentiles conforme a las tablas de referencia para sexo y edad. Se consideraron patológicos los valores inferiores al percentil 5 y los superiores al percentil 95. Por ello, los pacientes fueron clasificados en tres grupos de análisis: percentil < 5, entre el 5 y el 95 y $p \geq 95$ ^{7,8}.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS® 15.0. La relación entre los diferentes grupos establecidos de IMC con la mortalidad se analizó mediante la prueba de la χ^2 o mediante el test de Fisher, en función del número de pacientes, evaluándose su impacto mediante un análisis univariante de Cox. Las comparaciones entre grupos se han realizado mediante la prueba de la χ^2 para las variables categóricas y el test de Kruskal-Wallis para las variables continuas, tras comprobar que no tenían distribución normal, siendo descritas por su mediana y rango intercuartílico. También se ha obtenido las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los distintos subgrupos de IMC, PT y PMB. En el análisis multivariable de Cox se introdujo la mortalidad a los 12 meses como variable dependiente, y como variables

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas

Pacientes, n	208
Hombres-Mujeres (%)	112(54)-96(46)
Edad (años), mediana (RI)	74 (67-81)
IC crónica, descompensada, n (%)	116 (56)
Ingresos previos por IC, n (%)	55 (26)
Etiología, n (%)	
Cardiopatía isquémica	87 (42)
Idiopática/alcohólica	27 (13)
Valvulopatía	28 (14)
Cardiopatía HTA	42 (20)
Otras	24 (11)
DM, n (%)	121 (58)
HTA, n (%)	158 (76)
FEVI, mediana (RI)	45 (39-62)
FEVI <45%, n(%)	115 (55)
FEVI >45%, n(%)	93 (45)
IMC, n(%)	
<18,5	5 (3)
18,5-25	44 (23)
25 a 30	73 (38)
≥30	69 (36)
PT, n(%)	
P <5	11 (6)
P 5-95	128 (63)
p ≥95	63 (31)
PMB, n(%)	
P <5	45 (22)
P 5-95	152 (75)
p ≥95	5 (3)

DM: diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PMB: perímetro muscular del brazo; PT: pliegue tripcipital; RI: rango intercuartílico.

independientes, el IMC (como variable continua), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (cualitativa dicotómica con punto de corte en el 45%), sexo, score de Charlson, hipertensión, diabetes, albuminemia y tratamiento. La comprobación de la función de riesgos proporcionales se realizó mediante las curvas log menos log. Por medio del estadístico de Wald, las variables con una $p > 0,15$ fueron una a una eliminadas del modelo (procedimiento de selección metódica). La comparación del modelo reducido con el que incluye a las variables eliminadas se realizó mediante el test de la razón de verosimi-

litud. La escala de las variables continuas se valoró mediante la prueba de Box Tidwell. Se estudiaron las posibles interacciones entre las variables y aquéllas con una significación superior a 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión (considerándolas como tales cuando el porcentaje de cambio de los coeficientes fuese mayor del 15%). La comparación del modelo final con el modelo que solo incluyese a la constante se realizó nuevamente mediante el test de la razón de verosimilitud. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizaron los valores $df\beta$. Para valorar la bondad del ajuste se emplearon las representaciones gráficas de los residuos de martingala y de los residuos parciales.

El estudio se ha realizado cumpliendo la ley de protección de datos personales y de acuerdo con las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, siendo autorizado por el comité ético de nuestro hospital.

Resultados

La mediana de edad media global fue de 74 (67-81) años. Un 46% de nuestros pacientes fueron mujeres y la etiología más frecuente fue la cardiopatía isquémica (41,8%). La mortalidad global de la serie fue del 26% (mediana de seguimiento de 12 meses). Otros datos generales de interés sobre la serie se recogen en la **tabla 1**. Los diferentes grupos de IMC fueron bastante homogéneos en sus características basales a excepción de la enfermedad renal avanzada, más frecuente en el grupo de bajo peso, en el que también existía un menor porcentaje de varones y una clara tendencia a un menor uso de beta-bloqueantes en dicho grupo (**tabla 2**).

El IMC como variable continua se asoció de forma significativa con la mortalidad: a mayor IMC menor mortalidad, con una reducción de la tasa de mortalidad en un 7% por cada aumento en una unidad del IMC (Odds Ratio=0,93 [0,88-0,98], $p=0,009$).

Al comparar las curvas de supervivencia actuarial de los diferentes grupos de IMC se pudieron observar diferencias significativas entre el grupo de bajo peso y el resto, pero no entre estos últimos entre sí (mortalidad al año en el grupo de bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad del 80%, 32,6%, 21,6% y 17,9%, respectivamente, $p=0,002$; **fig. 1**). Resultados

Tabla 2 – Características clínicas en función del IMC

	Bajo peso	Peso normal	Sobrepeso	Obesidad	p
Edad, mediana (RI)	79(72-84)	75(68-83)	71(64-79)	73 (64-80)	0,12
Varones (%)	20	57	70	42	0,03
Etiología isquémica (%)	20	36	43	36	0,69
Diabetes (%)	40	52	63	58	0,57
HTA (%)	60	66	78	78	0,35
Beta-bloqueantes (%)	20	66	74	74	0,06
FEVI <45% (%)	60	61	61	42	0,08
Índice de Charlson, mediana (RI)	4(3-6)	4(2-7)	4(3-6)	4 (2-5)	0,87
Anemia, % (Hb <12 gr/dl)	60	41	53	45	0,51
ClCr <30 ml/min, (%)	80	32	13	12	<0,001

ClCr: aclaramiento de creatinina; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; RI: Rango intercuartílico.

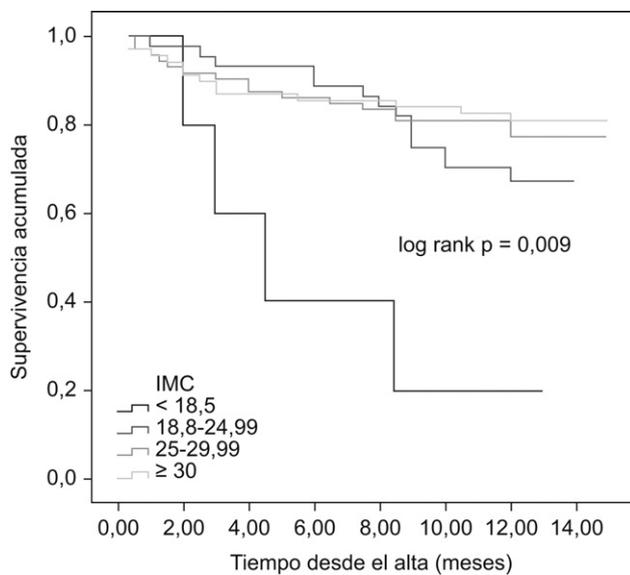


Figura 1 – Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los distintos grupos de índice de masa corporal.

superponibles se obtuvieron al analizar las curvas de supervivencia en función del pliegue tricpitital, de tal manera que fueron los pacientes por debajo de cinco los que presentaron el peor pronóstico, sin diferencias entre aquellos con p_{5-95} y $p_{\geq 95}$ (mortalidad al año del 64,3%, 19,1% y 25,4%, respectivamente, $p=0,007$; fig. 2). Sin embargo, no existieron diferencias pronósticas entre los diferentes grupos establecidos en función del PMB (fig. 3).

Tras ajustar por sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, etiología, insuficiencia renal, tratamiento con beta-bloqueantes, fracción de eyección de ventrículo izquierdo e índice de Charlson, el IMC permaneció como factor pronóstico independiente (tabla 3). Lo mismo resultó de aplicar

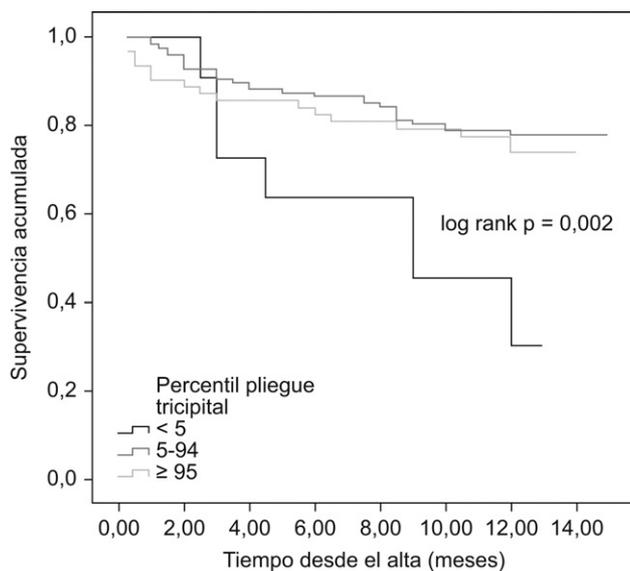


Figura 2 – Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los distintos grupos en función del percentil de pliegue tricpitital.

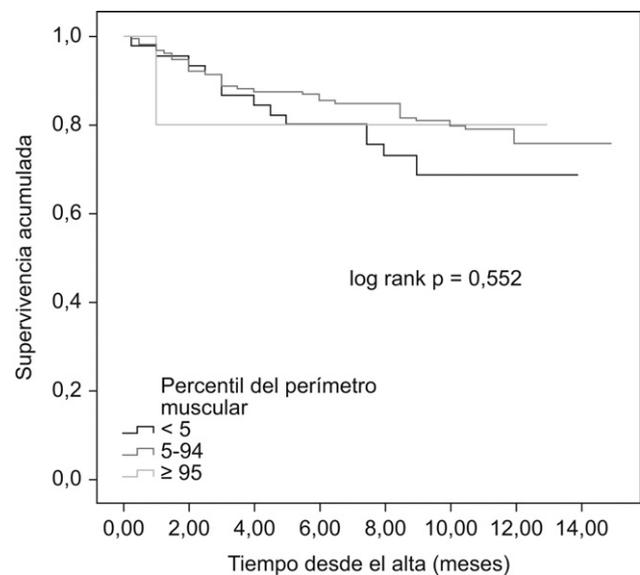


Figura 3 – Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de los distintos grupos en función del percentil del perímetro muscular del brazo.

dicho modelo de Cox al pliegue tricpitital (hazard ratio 0,97 [0,95–0,99], $p=0,04$), manteniéndose este como factor pronóstico a diferencia de la masa magra corporal ($p=0,33$ para PMB).

Discusión

El IMC es la medida antropométrica más empleada y de elección en la evaluación inicial del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. Su principal inconveniente es que no distingue masa grasa o masa magra (masa no-grasa), y algunos individuos muy musculados pueden ser clasificados como obesos sin serlo⁶. Varios estudios observacionales han puesto de manifiesto una asociación inversa entre IMC y mortalidad en el paciente con IC establecida. Dicha asociación mediante la cual los pacientes de mayor peso tienen una menor mortalidad no solo se limita a la IC, sino también a algunas enfermedades crónicas como la insuficiencia renal terminal en diálisis, los pacientes de edad avanzada y algunas neoplasias en estadios terminales⁹⁻¹³. También se ha observado que pacientes obesos tras un infarto de miocardio no tenían peor pronóstico

Tabla 3 – Análisis multivariante de Cox

Variables que permanecen en el modelo	HR	IC del 95%
IMC	0,95	0,89–0,98
Diabetes	2,13	1,11–4,22
Beta-bloqueantes	0,56	0,31–0,96
Índice de Charlson	1,23	1,15–1,41
Enfermedad renal (ClCr < 30 ml/min)	2,15	1,32–4,18

ClCr: aclaramiento de creatinina estimado; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; Variables introducidas pero que no permanecen en el modelo: sexo, HTA y FEVI conservada.

que los de peso normal durante el seguimiento¹⁵. En estudios previamente publicados¹⁶, como los subanálisis del estudio (DIG)^{17,18} *Digitalis Investigation Group trial* se ha analizado la relación entre el IMC y la mortalidad en los pacientes afectados de insuficiencia cardiaca crónica estable. En ese estudio, con más de 7.000 pacientes, se objetivó que entre los que tenían un peso normal ($IMC \geq 18,5$ a < 25) había mayor mortalidad que entre los que tenían sobrepeso ($IMC \geq 25$ a < 30) y en estos, mayor mortalidad que los obesos ($IMC \geq 30$), todo ello con características clínicas y demográficas similares entre los grupos. También el análisis de 5.010 pacientes del *Valsartan Heart Failure Trial*¹⁹ objetivó que la menor mortalidad observada era la de los pacientes obesos ($IMC > 30$) y que el riesgo de muerte por insuficiencia cardiaca en los pacientes de bajo peso era 4 veces el de los obesos. Cuando se comparaba a los grupos de pacientes con peso normal, con sobrepeso y obesos, todos tenían menor riesgo de muerte que los de bajo peso, independientemente de la función ventricular, los síntomas y el tratamiento con bloqueadores beta, entre otros factores. En nuestro estudio, objetivamos mayor mortalidad a menor IMC de forma progresiva durante un seguimiento a un año. Nuestro grupo de pacientes obesos difirió significativamente en algunos aspectos del resto de los grupos (mayor porcentaje de varones, mejor función renal y una clara tendencia a un porcentaje más elevado de beta-bloqueantes respecto al grupo de bajo peso; *tabla 2*). En el análisis multivariable, en el que se incluyeron todos estos factores, el IMC continuó mostrando una relación estadísticamente significativa con la mortalidad. El riesgo de muerte por cualquier causa, tras el ajuste por las otras variables, disminuyó un 7% por cada aumento de 1 punto en el IMC. Igualmente el hallazgo en nuestro estudio de una elevadísima tasa de mortalidad en el grupo de bajo peso es consistente con los hallazgos reflejados en estudios previos¹³. Algunos trabajos han señalado otro tipo de relación entre el IMC y la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardiaca, de manera que esta relación podría tener una curva en forma de U¹⁴. Así, tanto los valores más bajos de IMC, que corresponderían a los pacientes con caquexia, como los valores más altos, que serían los pacientes con obesidad mórbida, conllevarían un peor pronóstico²⁰. En nuestra población no hemos encontrado que la relación entre el IMC y la mortalidad tuviera la mencionada relación en U. Igualmente debemos señalar como a pesar de realizar la medición del peso en la situación más estable posible previa al alta, no se trata de pacientes ambulatorios en situación estacionaria con las consiguientes diferencias en el peso que pueden existir.

A pesar de los numerosos estudios que abordan la compleja asociación entre IMC y pronóstico de la IC, ninguno de ellos determina si el aparente efecto protector de la obesidad es debido a un incremento de la masa grasa o magra corporal⁹⁻¹³. Mediante la determinación antropométrica del PT y del PMB, ambos indicadores del compartimento grasa y proteico corporal respectivamente, hemos querido resolver esta cuestión. En nuestro trabajo, los pacientes con un PT bajo ($< p5$), presentaban una elevada mortalidad similar a la de los pacientes con bajo peso, con curvas de supervivencia análogas a las del IMC. Sin embargo no hemos observado diferencias pronósticas en función del PMB. Por tanto y si bien quedan por establecer los mecanismos fisiopatológicos íntimos responsables de esta asociación, en nuestro trabajo es la masa grasa corporal el

principal elemento pronóstico del IMC. También es necesario destacar como la evolución del IMC en nuestro trabajo no fue determinada, no siendo posible evaluar la influencia de estos potenciales cambios en los resultados de nuestro trabajo, lo cual resulta una limitación intrínseca al análisis empleado.

Finalmente añadir como a diferencia de gran parte de los estudios realizados en este campo, el nuestro realiza una distribución de los pacientes en función del IMC según las directrices que la Organización Mundial de la Salud tiene al respecto⁶. Esto facilita la aplicatividad de los resultados así como la comparación y estandarización de los mismos, algo de reconocido valor a la hora de realizar un trabajo de investigación²¹.

Conclusión

En nuestro estudio el IMC es un factor de riesgo independiente en IC debido exclusivamente al grupo de pacientes con bajo peso, sin que hayamos encontrado diferencias pronósticas entre el resto de grupos de IMC. La pobre supervivencia del grupo de pacientes con bajo peso está asociada con una distribución anómala de la composición corporal, caracterizada por una disminución de la masa grasa corporal.

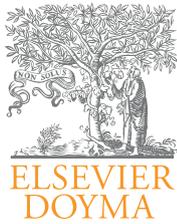
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:305-13.
2. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fanarow G. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1439-44.
3. Imbeart P, Tremblay A, Simoneau J, Joanisse D. Weight loss-induced rise in plasma pollutant is associated with reduced skeletal muscle oxidative capacity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282:E574-9.
4. Weber M, Neutel JM, Smith DHG. Contrasting clinical properties and exercise responses in obese and lean hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:169-74.
5. Dicksteint K, Cohen A, Filippatos G. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1329.e1-70.
6. Comité de Expertos de la OMS sobre la obesidad: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO technical report series, 894. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud, 2000.
7. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscles areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2540-5.
8. Esquiús M, Schwartz J, López Hellín AL, García E. Parámetros antropométricos de referencia de la población anciana. *Med Clin (Barc)*. 1993;100:692-8.
9. Butler J, Howser R, Portner PM, Pierson R. Body mass index and outcomes after left ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:66-73.

10. Lavie C, Osman A, Milani R, Mehra R. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *Am J Cardiol.* 2003;91:891-4.
11. Horwich T, Fonarow GC, Hamilton MA, McLellan W, Woo M, Tillisch J, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:789-95.
12. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol.* 2006;151:57-69.
13. Zamora E, Lupón J, Urrutia A. ¿El índice de masa corporal influye en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca? *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1127-34.
14. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol.* 2006;98:944-8.
15. López-Jimenez F, Jacobsen SJ, Reeder GS, Weston SA, Meverden RA, Roger VL. Prevalence and secular trends of excess body weight and impact on outcomes after myocardial infarction in the community. *Chest.* 2004;125:1205-12.
16. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:789-95.
17. Bozkurt B, Deswal A. Obesity as a prognostic factor in chronic symptomatic heart failure. *Am Heart J.* 2005;150:1233-9.
18. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165:55-61.
19. Ciccoira M, Maggioni AP, Latini R, et al. Body mass index, prognosis and mode of death in chronic heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:397-402.
20. Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The obesity paradox: fact or fiction? *Am J Cardiol.* 2006;98:944-8.
21. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Lancet.* 2001;357:1191-4.



Original

Seguimiento a tres años de la reparación valvular mitral con neocuerdas de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) en 40 pacientes: resultados clínicos y ecocardiográficos

Emiliano Andrés Rodríguez-Caulo*, Omar Araji, Mariano García-Borbolla, Carlos Velázquez, Enrique Pérez-Duarte, Juan Manuel Contreras y José Miguel Barquero

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2010

Aceptado el 12 de octubre de 2010

On-line el 26 de febrero de 2011

Palabras clave:

Cirugía

Ecocardiografía

Insuficiencia mitral

R E S U M E N

Objetivos: Revisar nuestros resultados a corto y medio plazo en la reparación valvular mitral (RVM), utilizando neocuerdas de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE).

Métodos: Desde marzo de 2006 a febrero de 2009, en 40 pacientes la RVM por insuficiencia mitral se realizó mediante el implante de neocuerdas de ePTFE. Había 24 hombres (60%) y 16 mujeres (40%), con una edad media de $62,3 \pm 13,8$ años. Hubo 32 reparaciones de velo posterior (80%), 4 de velo anterior (10%) y 4 de ambos velos (10%).

Resultados: No hubo muertes intraoperatorias, con una mortalidad intrahospitalaria a 30 días de 1 caso (2,5%).

No hubo eventos tromboembólicos. Hubo una reintervención precoz por sangrado (2,5%). El uso de ecocardiografía transesofágica postoperatoria inmediata reveló ausencia de regurgitación mayor que leve en todos los casos.

El seguimiento se completó en el 100% de los pacientes, con un rango de 6-36 meses (media $28 \pm 6,8$). La supervivencia general a 6, 12 y 24 meses es del 97,5%. La ausencia de insuficiencia mitral mayor o igual que leve es del 95% (38 casos).

La clase funcional New York Heart Association, el diámetro telediastólico y el diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo mejoraron en todos los pacientes, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Conclusiones: Nuestros datos confirman que la técnica de neocuerdas es segura, perdurable y reproducible, permitiendo la conservación del tejido valvular mitral. Creemos que su uso irá incrementándose con el tiempo, ampliándose sus indicaciones. La técnica expuesta debe ser tenida siempre en cuenta, ya que creemos que se convertirá en la técnica de elección para la RVM.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: erodriguezcaulo@hotmail.com (E.A. Rodríguez-Caulo).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.10.009

Three year follow up after mitral valve repair with expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) neochordae in 40 patients: clinical and echocardiography results

A B S T R A C T

Keywords:

Surgery

Echocardiography

Mitral regurgitation

Objectives: To review our short and mid-term results of mitral valve repair with expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) neochordae.

Methods: Mitral valve repair due to mitral regurgitation was performed using chordal replacement with ePTFE in 40 patients from March 2006 to September 2009. There were 24 men (60%) and 16 women (40%) whose mean age was 62.3 ± 13.8 . There were 32 posterior leaflet repairs (80%), 4 anterior (10%) and 4 bileaflet (10%).

Results: No operative death or morbidity was observed. There was a 30-day mortality rate of 1 case (2.5%). There was one early reintervention due to haemorrhage (2.5%). No thromboembolic events were reported. The intraoperative transoesophageal echocardiography revealed no grade greater than mild mitral regurgitation.

The follow up period was 100% completed with a range of 6-36 months (mean 28 ± 6.8 months). Freedom from grade greater than mild MR was 95% (38 patients) and overall actuarial survival at 6, 12 and 24 months was 97.5%.

The New York Heart Association functional class, the left ventricular end-systolic dimension, and left ventricular end-diastolic dimension in all patients, were improved, with a statistical significant *P* value (*P* < .05).

Conclusions: Our results demonstrated safety, reproducibility and good durability of ePTFE chordal replacement, allowing the preservation of the mitral valve tissue. We believe that its use will increase over time, expanding its indications and could be considered the gold standard in the near future.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años observamos un incremento en el número de publicaciones concernientes a la reparación valvular mitral (RVM) mediante la reconstrucción de las cuerdas tendinosas con suturas de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE, Gore-Tex, W.L. Gore & Assoc., Flagstaff, AZ, USA), existiendo actualmente una gran variedad de técnicas para reparar el prolapso de la gran variedad de técnicas para reparar el prolapso si son de etiología degenerativa.

La finalidad del estudio es analizar la experiencia de nuestro Hospital en la modificación de la técnica de Sarsam¹ para lograr un correcto ajuste de la longitud de las mismas en 40 casos, analizando los resultados clínicos y ecocardiográficos postoperatorios y a corto y medio plazo tras la cirugía.

La RVM se ha convertido actualmente en el procedimiento de elección para la corrección de casi todos los tipos de insuficiencia mitral (IM), siendo los resultados y beneficios a corto y largo plazo superiores a los de la sustitución valvular mitral, como se ha demostrado en varios artículos^{2,3}.

El prolapso del velo posterior (P2) de la válvula mitral de causa degenerativa es el tipo más común, y puede ser tratado mediante una resección cuadrangular del segmento prolapsado⁴ con excelentes resultados tanto precoces como tardíos, por lo que se considera la técnica de elección o *gold standard* actual para la RVM de IM degenerativa de velo posterior.

Sin embargo, la corrección de un prolapso de velo anterior o de ambos velos es todo un desafío, precisando de técnicas

quirúrgicas complejas, como la transferencia de cuerdas tendinosas desde el velo posterior, la resección triangular de hasta 1/3 del velo anterior y la plastia de cuerdas, estando todas ellas limitadas por la cantidad de tejido nativo sano disponible.

Recientemente, las neocuerdas de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) se han introducido como parte del arsenal quirúrgico disponible para sobrepasar estas dificultades y limitaciones⁵, siendo actualmente muy populares debido a su disponibilidad, seguridad, adaptación fisiológica y resultados precoces y tardíos excelentes, testados desde hace más de 10 años⁶.

Las complicaciones de la técnica de neocuerdas son las derivadas de lograr un correcto ajuste de la longitud de las mismas, habiéndose descrito múltiples técnicas⁷⁻¹⁰ para lograr un ajuste simple, efectivo y reproducible. En nuestro centro, la técnica de implante seleccionada para realizar las intervenciones y ajustar las neocuerdas es una modificación de la técnica de Sarsam¹, descrita en 2002, que será comentada posteriormente.

Actualmente se están utilizando las neocuerdas tanto en la reparación del velo anterior como del posterior con éxito similar¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, las indicaciones para su utilización se revisan constantemente debido a sus buenos resultados, habiéndose extendido su aplicación a pacientes con enfermedad mitral reumática y algunos casos seleccionados de endocarditis activa¹⁵⁻¹⁷.

Por tanto, el objetivo del presente trabajo consiste en analizar nuestra experiencia y resultados con el implante de neocuerdas en la cirugía reparadora de la válvula mitral.

Tabla 1 – Características clínicas preoperatorias.

Parámetro	Valor (%)
Género	
Hombre	24 (60)
Mujer	16 (40)
Edad (años)	62,3 ± 13,8 (29-81)
Etiología	
Degenerativa	34 (85)
Barlow	2 (5)
Infecciosa	2 (5)
Reumática	1 (2,5)
Mixta	1 (2,5)
NYHA	
I	0 (0)
II	12 (30)
III	20 (50)
IV	8 (20)
Fibrilación auricular	12 (30)
IM preoperatoria	
Leve (ORE <0,2)	0 (0)
Moderada (ORE 0,2-0,4)	15 (37,5)
Severa (ORE ≥0,4)	25 (62,5)
NYHA: New York Heart Association; ORE: orificio regurgitante efectivo.	

Material y método

Pacientes

Entre julio de 2001 y febrero de 2009 fueron intervenidos 147 pacientes de cirugía reparadora mitral. De ellos, en 40 casos (27,2%), desde marzo de 2006 a febrero de 2009 la reparación valvular se realizó mediante el implante de neocuerdas de ePTFE junto a otras técnicas reparadoras en algunos casos (7 pacientes, 17,5%). Estos pacientes forman la cohorte del presente estudio.

Había 24 hombres (60%) y 16 mujeres (40%), con una edad media de 62,3 ± 13,8 años (rango 29-81). En cuanto a la etiología, en 34 casos era degenerativa (85%), en 2 síndrome de Barlow (5%), 2 endocarditis (5%), un caso reumático (2,5%) y uno mixto (degenerativo+isquémico, 2,5%). Hubo 32 reparaciones de velo posterior (80%), 4 del anterior (10%) y 4 reparaciones de ambos velos (10%), realizándose anuloplastia mitral en todos los pacientes (38 anillos flexibles y 2 rígidos, con un tamaño medio de 29,4 ± 3 mm). Las características clínicas preoperatorias de estos pacientes se resumen en la [tabla 1](#).

El electrocardiograma preoperatorio reveló ritmo sinusal en 28 pacientes (70%) y fibrilación auricular en 12 (30%). El grado de la IM se determinó mediante ecocardiografía transtorácica (ETT), en función del orificio regurgitante efectivo (ORE), como leve (ORE <0,2), moderada (ORE 0,2-0,4), o severa (ORE ≥0,4).

Los estudios de ETT preoperatorios indicaron una IM severa en 25 pacientes (62,5%, ORE ≥0,4) y una IM moderada a severa (ORE 0,2-0,4) sintomática en otros 15 pacientes (37,5%) que presentaban una fracción de eyección deprimida (media 41 ± 8%) o bien un diámetro telesistólico de ventrículo izquierdo superior a 40 mm (media 45 ± 6 mm).

Se practicó coronariografía preoperatoria en todos los pacientes mayores de 40 años con factores de riesgo cardiovascular.

A 12 pacientes (30%) se les clasificó como clase funcional New York Heart Association (NYHA) II, 20 (50%) como clase III, y 8 pacientes (20%) como clase IV, presentando 4 de ellos una presión sistólica de arteria pulmonar (10%) de grado moderada (media 46 ± 8,5 mmHg).

Procedimiento quirúrgico

Exposición valvular

Se realizó ecocardiografía transesofágica (ETE) con el paciente anestesiado en todos los casos, para asegurar una correcta evaluación preoperatoria y confirmar hallazgos previos.

En todos los pacientes se realizó un abordaje estándar, mediante esternotomía media, posterior disección de ambas venas cava, para canular posteriormente cada una por separado (canulación venosa bicava) y canulación arterial en aorta ascendente. Posteriormente se traccionó del borde derecho del pericardio abierto hasta cubrir completamente el borde esternal para conseguir una correcta rotación cardíaca y exposición valvular.

Se procedió a entrar en circulación extracorpórea (CEC) con canulación bicava para el drenaje venoso, parando el corazón con solución cardiopléjica mezclada con sangre oxigenada fría (cardioplejia hemática fría con proporción 4:1, manteniendo flujos de 2 a 3 l/min/m² y una presión arterial media por encima de 60 mmHg).

El abordaje de la válvula mitral se conseguía accediendo a través de la cresta interatrial de la aurícula izquierda (plano de Sondgaard) de la manera habitual, colocando posteriormente un separador de Cosgrove (Kapp Surgical Inc., Cleveland, OH, USA) con sus tres retractores para lograr una buena exposición valvular.

Posteriormente, de acuerdo con los principios de Carpentier⁴, se inspeccionaba cuidadosamente la válvula mitral y el aparato subvalvular, identificando las zonas de prolapso mediante inyección de suero fisiológico.

Estrategia de implante de las neocuerdas de ePTFE

En síntesis, la técnica quirúrgica del implante de neocuerdas ([fig. 1](#)) consiste en anclar a través de la porción fibrosa de la cabeza del músculo papilar una o más suturas de ePTFE de 4.0 (Gore-Tex, W.L. Gore & Assoc., Flagstaff, AZ, USA) que luego se fijan en el borde libre del segmento mitral afecto, para posteriormente realizar una anuloplastia mitral con anillo protésico^{7,18}.

Si fuera preciso efectuar otras técnicas, como las resecciones de tejido o maniobras adicionales (resecciones cuadrangulares, triangulares, plastias por deslizamiento...), éstas deben practicarse previamente a la implantación de las neocuerdas para así obtener una mejor visibilidad y exposición quirúrgica de la cavidad ventricular.

Una vez anclada la sutura de ePTFE al músculo papilar, se pasa cada aguja a través del borde libre del segmento prolapso, desde la cara ventricular izquierda hacia la cara auricular izquierda, con unos 4-5 mm de separación.

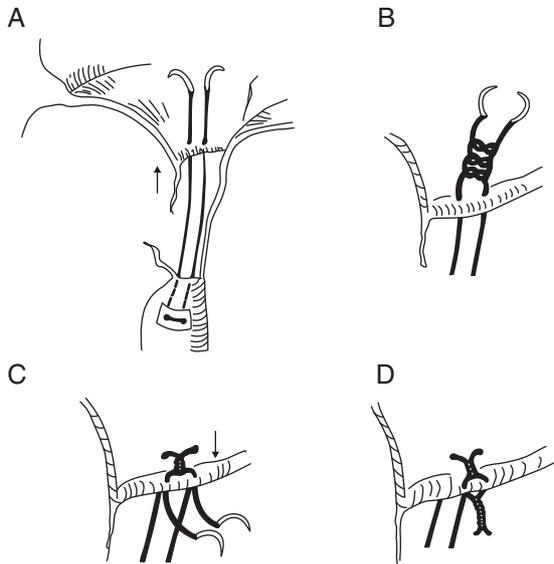


Figura 1 – Técnica de Sarsam modificada para el ajuste de las neocuerdas. Una doble sutura de CV4 ePTFE se pasa a través de la porción fibrosa del músculo papilar, y posteriormente desde la cara auricular a la cara ventricular a través del borde libre de la valva, separadas unos 5-7 mm (A). Se realizan dos o tres nudos no tensados para asegurar la longitud correcta de la neocuerda mediante la inyección de suero salino fisiológico (B). Ambos extremos de la sutura se vuelven a pasar desde la cara auricular a la ventricular a través del borde libre (C). Se realizan entre 8-9 nudos que se tensan con cuidado de no modificar la longitud escogida, en la cara ventricular (D).

Es en esta situación cuando realizamos el ajuste de la longitud de la neocuerda, que debe ser similar a la de las cuerdas tendíneas del velo opuesto sano.

Para ello en nuestro centro utilizamos una modificación de la técnica de Sarsam para evitar el plano de coaptación de ambos velos mitrales mediante el llenado del ventrículo izquierdo con suero salino. Aseguramos inicialmente dicha longitud realizando 2 o 3 nudos sin tensar y con cuidado extremo.

Una vez ajustada la longitud, se pasan nuevamente ambas agujas de la sutura de ePTFE a la cara ventricular, donde se realiza un nuevo anudado de 7-8 nudos, esta vez tensos para lograr una correcta fijación, repitiéndose este procedimiento para cada nueva cuerda que quiera implantarse.

Tras todo lo anterior, se practicó una anuloplastia mitral en todos los pacientes (38 anillos flexibles y 2 rígidos, con un tamaño medio de $29,4 \pm 3$ mm) utilizándose anillos flexibles St. Jude Medical Tailor, y rígidos St. Jude Rigid Saddle (St. Jude Medical, Inc., One Lillehei, MN, USA).

El análisis final de la válvula para asegurar una correcta reconexión se realiza mediante ETE mientras el paciente es desconectado de la máquina de CEC.

En 7 casos (17,5%) fueron necesarias otras técnicas concomitantes de reparación mitral, como la resección cuadrangular de velo posterior en 5 casos (12,5%) y resección

triangular de velo anterior en 2 casos (5%) debido a un exceso de tejido que podía provocar movimiento anterior sistólico de la válvula mitral. En otros 2 casos (5%) se precisó de punto de Alfieri central debido a un resultado subóptimo inicial.

Se realizaron otros procedimientos simultáneos en 4 pacientes, en 3 injertos coronarios por cardiopatía isquémica (7,5%) y reparación valvular tricúspide mediante anuloplastia en 1 caso (2,5%).

Análisis estadístico

Para los análisis estadísticos utilizamos el programa SPSS 15.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Las variables continuas se expresan en media \pm desviación estándar (DE), mientras que las cualitativas se expresan en porcentajes. El test de la t de Student para muestras apareadas fue utilizado con las variables continuas y el test no paramétrico de Wilcoxon para variables ordinales o escalas (NYHA, grado de IM). El análisis de supervivencia se realizó utilizando el método de Kaplan-Meier (fig. 2). Una $p < 0,05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Resultados

Resultados a corto plazo (postoperatorio inmediato)

No hubo mortalidad ni morbilidad intraoperatoria. Se registró una muerte precoz dentro de los 30 primeros días, que ocurrió en una mujer de 70 años que sufrió un síncope de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) bajo gasto cardíaco sin respuesta a altas dosis de aminas ni bajo gasto de contrapulsación intraaórtico.

En 2 casos (5%), para asegurar un resultado correcto fue necesaria la reentrada en CEC al objetivarse una IM moderada subóptima, resolviéndose con puntos de Alfieri en el mismo acto quirúrgico.

Hubo una reintervención precoz por sangrado postoperatorio resuelto favorablemente. No hubo reintervenciones tardías ni eventos tromboembólicos. En 2 casos (5%) se desarrolló un fallo renal transitorio sin necesidad de hemodiálisis y 1

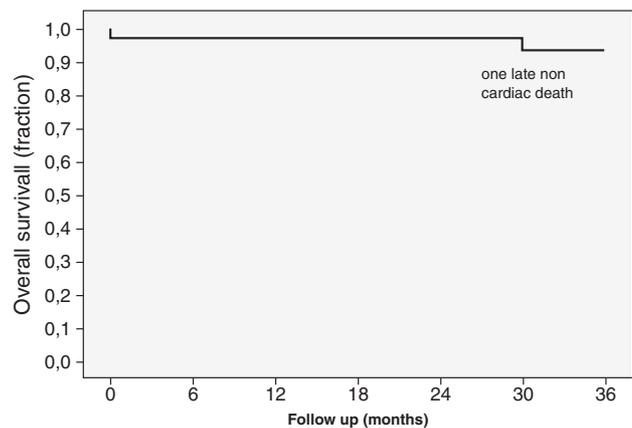


Figura 2 – Gráfica de supervivencia para pacientes intervenidos de reparación valvular mitral con neocuerdas (método de Kaplan-Meier). El descenso de la recta se produce por una muerte tardía no relacionada con la cirugía (cáncer de páncreas).

Tabla 2 – Datos de implante de neocuerdas.

Sitio	Número de pacientes (%)
A1	2 (5)
A2	8 (20)
A3	5 (12,5)
P1	1 (2,5)
P2	26 (65)
P3	6 (15)

Nota: Cada paciente puede necesitar neocuerdas en más de una localización.

paciente (2,5%) sufrió un infarto de miocardio perioperatorio en relación con déficit de protección miocárdica.

El tiempo medio de isquemia fue de 84 ± 16 min (rango 60-115) y el tiempo medio de CEC fue de $95,0 \pm 19,2$ min (rango 65-125).

Como media por intervención se utilizaron unas $4,37 \pm 1,47$ (rango 2-8) neocuerdas, y todos los datos relacionados con su implante se muestran en las tablas 2 y 3.

Los resultados precoces postoperatorios fueron muy satisfactorios; 37 pacientes (92,5%) presentaron ausencia de regurgitación, 2 pacientes (5%) una regurgitación residual trivial y un paciente una regurgitación leve (2,5%, ORE $<0,2$), teniendo por tanto un ratio de ausencia de regurgitación mitral significativa del 100%.

La estancia media en la unidad de cuidados intensivos fue de $4,3 \pm 2,6$ días (rango 2-16), con una estancia hospitalaria media de $13,1 \pm 8,8$ días (4-21).

Los resultados a corto plazo son por tanto excelentes, con una mortalidad precoz dentro de los 30 primeros días de postoperatorio.

Seguimiento y resultados a medio plazo

El seguimiento se completó en el 100% de los pacientes, con un rango de 6-36 meses (media $28 \pm 6,8$ meses). Fue obtenido mediante entrevistas con los pacientes, momento en el que

Tabla 3 – Técnicas adicionales de RVM.

Técnica	Número de pacientes (%)
Resección cuadrangular	3 (7,5)
Resección triangular	2 (5)
Alfieri	2 (5)
Anillos flexibles	38 (95)
25 mm	4 (11)
27 mm	4 (11)
29 mm	17 (43)
31 mm	4 (11)
33 mm	4 (11)
35 mm	5 (13)
Anillos rígidos	2 (5)
28 mm	2 (100)

RVM: Reparación valvular mitral.

Tabla 4 – Insuficiencia mitral preoperatoria, postoperatoria y durante el seguimiento.

Grado de insuficiencia mitral	Preoperatorio, n (%)	Postoperatorio, n (%)	En seguimiento
Ausente/trivial	0 (0)	39 (97,5)	35 (87,5)*
Leve	0 (0)	1 (2,5)	4 (10)*
Moderado	15 (37,5)	0 (0)	1 (2,5) [†]
Severo	25 (62,5)	0 (0)	0 (0) [†]

ORE: orificio regurgitante efectivo. Evaluado mediante ecocardiografía. Leve = ORE $<0,2$; moderada = ORE 0,2-0,4; severa = ORE $\geq 0,4$.
* $p < 0,05$ vs preoperatorio.

se les realizó una ETT de control, por parte de un experto ecocardiografista.

La supervivencia general a 6, 12 y 24 meses es del 97,5%, como podemos apreciar en la figura 2. La ausencia de IM mayor o igual que leve (ORE $\geq 0,2$) es del 95% (38 casos), habiendo mejorado la clase funcional NYHA de manera significativa, de un valor preoperatorio medio de $2,9 \pm 0,63$, a un valor postoperatorio medio de $1,16 \pm 0,38$ ($p < 0,0001$), encontrándose 34 pacientes (85%) en clase I y 6 (15%) en clase funcional II.

Se objetivó una muerte tardía, no relacionada con la cirugía, en un paciente de 63 años que murió de cáncer de páncreas a los 26 meses de la cirugía.

En este seguimiento, por tanto, se encuentra una ausencia de IM en 35 casos (87,5%), IM trivial-leve en 4 casos (10%, ORE $<0,2$) y moderada en un caso (2,5%, ORE 0,3), sin encontrarse IM de grados III ni IV.

Todos los pacientes recibieron terapia anticoagulante para mantener un *international normalized ratio* (INR) entre 2 y 2,5 durante 6 meses, salvo en los casos con fibrilación auricular crónica.

La IM postoperatoria en el seguimiento se encuentra muy mejorada de manera estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) comparado con sus valores preoperatorios evaluados por ETT, como se muestra en la tabla 4.

Por tanto, la clase funcional NYHA, el diámetro telediastólico (DTDVI) y el telesistólico (DTSVI) del ventrículo izquierdo mejoraron en todos los pacientes tras la cirugía, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$ DTDVI, $p < 0,0001$ DTSVI, y NYHA $p < 0,0001$) de acuerdo con los hallazgos de ETT, como se muestra en la tabla 5. No se determinaron otras alteraciones ni calcificaciones en las neocuerdas.

Tabla 5 – Resultados clínicos y ecocardiográficos preoperatorios y en seguimiento tras reparación valvular mitral.

	Preoperatorio	En seguimiento	Valor de p
Clasificación NYHA	$2,81 \pm 0,73$	$1,16 \pm 0,38$	0,0001
DTSVI (mm) ^a	$38,2 \pm 5,9$	$32,3 \pm 4,1$	0,0001
DTDVI (mm) ^a	$52,5 \pm 7,2$	$48,5 \pm 4,4$	0,005

NYHA: New York Heart Association; DTSVI: diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.
^a Evaluado mediante ecocardiografía transtorácica.

Discusión

La reparación quirúrgica de la IM permite una completa preservación del aparato subvalvular y de la función ventricular con muy pocas complicaciones derivadas y excelentes resultados, como ha comunicado Carpentier en numerosas ocasiones^{4,19,20} (la «French Correction»).

La mayoría de las técnicas de RVM para el prolapso del velo posterior consisten en resecciones cuadrangulares con posterior reconstrucción y anuloplastia, estando asociadas a excelentes resultados perioperatorios y a largo plazo^{4,20}, con aprobación unánime de su efectividad por parte de la comunidad científica (es considerada la técnica *gold standard* para RVM de velo posterior). El problema se presenta cuando hay que realizar resecciones de la IM a largo plazo²¹, requiriendo de técnicas más complejas como la transferencia de cuerdas del velo posterior al anterior (*chordal transfer*), resecciones triangulares que no deben superar un tercio de la superficie del velo y resecciones o reimplante de músculos papilares. El acortamiento y plicatura de cuerdas elongadas se ha abandonado debido a la alta tasa de recurrencia de la IM.

Nuestros resultados indican que tanto el prolapso limitado como el extenso pueden ser solucionados con la técnica de implante de neocuerdas más anuloplastia, con excelentes resultados tanto a corto como a medio plazo.

La reparación del prolapso del velo anterior (PVA) requiere de una gran destreza, ya que es bastante más difícil de reparar que el prolapso del velo posterior, presentando una mayor tasa de recurrencia de la IM a largo plazo²¹, requiriendo de técnicas más complejas como la transferencia de cuerdas del velo posterior al anterior (*chordal transfer*), resecciones triangulares que no deben superar un tercio de la superficie del velo y resecciones o reimplante de músculos papilares. El acortamiento y plicatura de cuerdas elongadas se ha abandonado debido a la alta tasa de recurrencia de la IM.

Actualmente está aceptado que la técnica *chordal transfer* es efectiva para resolver PVA, pero en el último lustro hemos observado que la técnica de implante de neocuerdas de ePTFE está desbancándola por su efectividad, seguridad, reproducibilidad y mayor facilidad técnica, siendo por tanto considerada la de elección para el PVA¹⁷.

El implante de neocuerdas fue introducido en 1985 por Tírone David⁵ y colaboradores. Desde entonces se han comunicado diversas técnicas de implante para lograr un correcto ajuste de la longitud de las neocuerdas de ePTFE, utilizando como referencia el *annulus* o la valva opuesta no patológica, para asegurar un correcto plano de coaptación, ya que se ha visto que es el principal factor limitante quirúrgico para una correcta RVM^{1,7-11}.

Actualmente, la versatilidad de las neocuerdas ha provocado que numerosos centros de todo el mundo hayan incrementado su uso y aplicación, como está sucediendo en nuestra institución.

El implante de neocuerdas con suturas de CV4 o CV5 ha demostrado ser una técnica simple, perdurable y efectiva según nuestra experiencia quirúrgica y la de otras Instituciones, no existiendo limitación en el posible número de implante de las mismas, lo que es especialmente ventajoso cuando existe mucho tejido dañado o prolapsado, o cuando están afectados los dos velos.

En cuanto a la durabilidad del ePTFE, se ha demostrado efectivo por más de diez años sin incidencias, observándose

que las neocuerdas se recubren de una capa de neointima dentro del primer año tras su implante, induciendo antitrombogénicidad, y una flexibilidad similar a las cuerdas tendíneas nativas^{6,14}. Sin embargo, debido a algunos hallazgos como el engrosamiento de neocuerdas a lo largo del tiempo²², preferimos realizar el menor número de implantes posible. Además, recientemente se han comunicado 2 casos de ruptura espontánea de neocuerdas^{23,24}, por lo que debemos estar alerta y realizar un correcto seguimiento en estos pacientes, para comprobar la seguridad de la técnica a largo plazo. Ninguno de estos hallazgos fue encontrado en nuestro estudio.

La técnica quirúrgica que describimos aquí es el abordaje sistemático que practicamos en nuestro centro para cada caso de IM. La diferencia principal en la técnica de Sarsam empleada en nuestro caso y modificada, consiste en que el tensado de los nudos lo realizamos en la cara ventricular, utilizando para lograr un correcto plano de coaptación la inyección de suero fisiológico. Los resultados clínicos y ecocardiográficos descritos en el presente estudio son similares a los descritos en estudios de previos de uso de ePTFE^{6,25}.

No se han descrito fallos ni complicaciones relacionadas con la válvula que puedan ser atribuidas a las neocuerdas artificiales. Si la valva posterior no es redundante, preferimos utilizar neocuerdas en lugar de la clásica resección cuadrangular, mientras que en el síndrome de Barlow intentamos realizar una resección con plastia de deslizamiento posterior y una triangular anterior previa al implante de neocuerdas y anuloplastia.

La principal limitación de este estudio estriba en el relativamente corto periodo de seguimiento, con una media de $28 \pm 6,8$ meses, si bien la máxima duración supera los 3 años. Esto se debe a que fue a partir de 2005 cuando apreciamos un aumento de los pacientes referidos a nuestro centro para RVM.

En las series de la Cleveland Clínic, Gillinov et al¹⁶ refieren que el 50% de las reintervenciones por RVM subóptima suceden durante el primer año tras la cirugía. Debido a la ausencia de las mismas durante el seguimiento, somos optimistas acerca de los resultados que obtendremos en el seguimiento a largo plazo.

Nuestra experiencia confirma la experiencia de otros centros de reconocido prestigio^{5,6,13-15} en cuanto a que la técnica de implante de neocuerdas artificiales es una técnica perdurable y efectiva para la RVM, siendo los resultados similares tanto para el prolapso de velo anterior como posterior, si bien en nuestro medio este último es bastante más frecuente.

Conclusiones

El método de Sarsam modificado para el ajuste de las neocuerdas es más reproducible que otras técnicas, con excelentes resultados a corto y medio plazo. El análisis de la situación clínica de nuestros pacientes a medio plazo revela una supervivencia a 6, 12 y 24 meses del 97,5%, sin complicaciones relacionadas con la válvula. No se requirieron reintervenciones tardías, y con la ausencia de IM mayor que leve (ORE >0,2) es del 97,5%, con clara mejoría tanto de la clase funcional NYHA como de los DTDVI y DTSVI.

En resumen, se han estudiado 40 casos de RVM tratados mediante el empleo de neocuerdas artificiales de ePTFE

que resultaron exitosos, concluyendo que el uso de dicho material irá incrementándose, pasando a ser la técnica de elección en la mayoría de los casos. Sin embargo, es preciso realizar seguimientos a largo plazo para determinar su verdadera durabilidad, y estudios para determinar el momento más apropiado para la cirugía en pacientes asintomáticos con IM, haciendo para ello especial énfasis en la necesidad de que el cirujano de referencia sea capaz de asegurar una tasa muy elevada de éxito en la RVM, superior al 95%, particularmente en la población más joven²⁶.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Sarsam MAI. Simplified technique for determining the length of artificial chordae in mitral valve repair. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1659-60.
- Enríquez-Sarano M, Schaff HV, Orszulak TA, et al. Valve repair improves the outcome of the surgery for mitral regurgitation. *Circulation.* 1995;91:1022-8.
- Akins CW, Hilgenberg AD, Buckley MJ, et al. Mitral valve reconstruction versus replacement for degenerative or ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 1994;58:668-76.
- Corpectier A. Cardiac valve surgery—The «French Correction». *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:323-37.
- David TE. Replacement of chordae tendinae with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *J Cardiac Surg.* 1989;4:286-90.
- Kobayashi J, Sasako Y, Bando K, et al. Ten year experience of chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene in mitral valve repair. *Circulation.* 2000;102 Suppl 3:30-4.
- Duran CG, Pekar F. Techniques for ensuring the correct length of new mitral chords. *J Heart Valve Dis.* 2003;12:156-61.
- Cimen S, Ketenci B, Ozay B, Demirtas M. Neo-chordae length adjustment in mitral valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:843-4.
- Kerim, Cagli. A simple method of making artificial chordal loops for mitral valve repair. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:e12-4.
- El Khoury G, Noirhomme P, Verhelst R, et al. Surgical repair of the prolapsing anterior leaflet in degenerative mitral valve disease. *J Heart Valve Dis.* 2000;9:738-9.
- David TE, Bos J, Rakowski H. Mitral valve repair by replacement of chordae tendinae with polytetrafluoroethylene sutures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:495-501.
- Zussa C, Polesel E, Dacol U, et al. Seven-year experience with chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene in floppy mitral valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:37-41.
- David TE, Omran A, Armstrong S, et al. Long-term results of mitral valve repair for myxomatous disease with and without chordal replacement with expanded polytetrafluoroethylene sutures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115:1279-86.
- Tomita Y, Yasui H, Iwai T, et al. Extensive use of polytetrafluoroethylene artificial grafts for prolapse of posterior mitral leaflet. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:815-9.
- Lawrie G, Earle E, Earle N. Feasibility and intermediate term outcome of repair of prolapsing anterior mitral leaflets with artificial chordal replacement in 152 patients. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:849-56.
- Gillinov AM, Cosgrove DM, Blackstone EH, et al. Durability of mitral valve repair for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:734-43.
- Chiappini B, Sanchez A, Noirhomme P, et al. Replacement of chordae tendinae with polytetrafluoroethylene (PTFE) sutures in mitral valve repair: early and long term results. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:657-63.
- David TE. Artificial chordae. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;16:161-8.
- Galloway AC, Colvin SB, Baumann FG, et al. A comparison of mitral valve repair for degenerative disease: intermediate term results. *Ann Thorac Surg.* 1989;47:655-62.
- David TE, Ivanov J, Armstrong S, et al. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:1242-9.
- Curi RM, Schaff HV, Dearani JA, et al. Survival advantage and improved durability of mitral valve repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:287-92.
- Minatoya K, Kobayashi J, Sasako Y, et al. Long-term pathological changes of expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) sutures in human hearts. *J Heart Valve Dis.* 2001;10:139-42.
- Farivar S, Sherman SK, Cohn LH. Late rupture of polytetrafluoroethylene neochordae after mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:504-6.
- Coutinho G, Carvalho L, Antunes MJ. Late rupture of expanded polytetrafluoroethylene neochordae used for mitral valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:259.
- David TE, Ivanov J, Armstrong S, Rakowski H. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;152:1143-52.
- Adams D, Rosenhek R, Falk V. Degenerative mitral regurgitation: best practice revolution. *Eur Heart J.* 2010. doi:10.1093/eurheartj/ehq222.

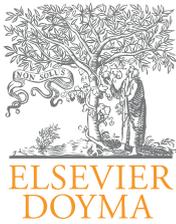


Imagen en Cardiología

Aneurisma supravalvular aórtico asintomático

Asymptomatic supravalvular aortic aneurysm

Amelia Carro Hevia*, Vicente Barriales Álvarez y María Martín Fernández

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

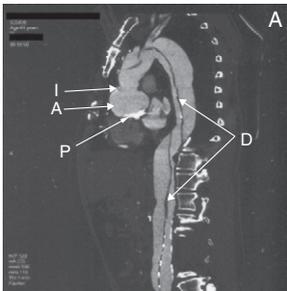


Figura 1

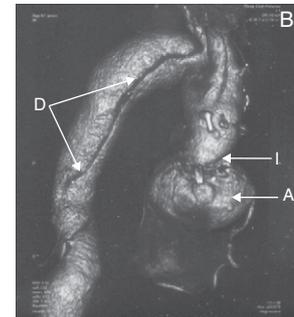


Figura 2

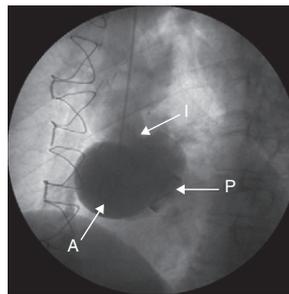


Figura 3

Varón de 62 años portador de prótesis aórtica (PrAo) mecánica e injerto intervascular (I) por disección aórtica tipo A 3 años antes. Ante hallazgo ecocardiográfico casual de aneurisma de raíz aórtica, ausente previo a la cirugía, se realizó TC toracoabdominal. Se visualizó la PrAo y un pequeño tubo en aorta ascendente por disección aórtica (D) tipo A con extensión hasta la bifurcación de la iliaca primitiva derecha (fig. 1), así como dilatación aneurismática de aorta supravalvular de 57 × 63 mm (fig. 2). El estudio hemodinámico confirmó dilatación aneurismática de raíz aórtica y

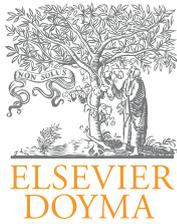
senos de Valsalva (A) (fig. 3). El caso destaca por su localización atípica (aneurisma supravalvular) y ausencia de degeneración distrófica. Se realizó cirugía (resección del aneurisma, injerto en aorta ascendente con sustitución de senos no coronario y coronario derecho y reemplazo de coronaria derecha), por ser el tratamiento indicado a partir de 55 mm de diámetro, independiente de la función ventricular y grado de insuficiencia valvular. La evolución clínica es favorable, sin progresión de la enfermedad en controles de imagen seriados.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: achevia@gmail.com (A. Carro Hevia).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.07.004



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Carta al Editor

Anotaciones sobre la epidemiología de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca

Notes on the epidemiology of hospital admissions for heart failure

Sr Editor:

Hemos leído con interés el artículo de San Román-Terán et al¹ sobre el papel de la comorbilidad asociado a la insuficiencia cardiaca (IC). Este proceso se comporta de modo epidémico, produciendo unos 80.000 ingresos/año en España, siendo la primera causa de ingreso en los mayores de 65 años y la tercera de mortalidad cardiovascular tras la cardiopatía isquémica (CI) y la enfermedad cerebrovascular. Las hospitalizaciones crecen permanentemente, y en Andalucía aumentaron un 230% cuando se consideraron los casos bajo el código 428 de la CIE9-MC en el periodo 1990-2000².

Recientemente el estudio PRICE³ reportó una prevalencia del 7%, discretamente superior a los resultados de Cortina⁴ (prevalencia del 5%) en el primer trabajo poblacional español. Aunque la incidencia aumenta con la edad, su ajuste etario no ha cambiado sustancialmente en los últimos 20 años. Se espera un aumento en la incidencia debido al envejecimiento poblacional, el aumento de supervivencia frente a la CI y el incremento de casos por dos agentes causales: obesidad y diabetes.

Analizar el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) presenta ventajas (registros voluminosos y exhaustivos) pero también inconvenientes por la heterogeneidad de algunas codificaciones, y especialmente por la adscripción del diagnóstico principal en pacientes con CI que desemboca en IC (suele codificarse como primer diagnóstico la CI, siendo un sesgo de selección considerable); el resultado que los autores en Medicina (edad superior en mujeres ingresadas en Medicina Interna [SMI] en comparación con Cardiología) requiere puntualizar que el análisis de datos no agrupados por servicios suele mostrar este resultado.

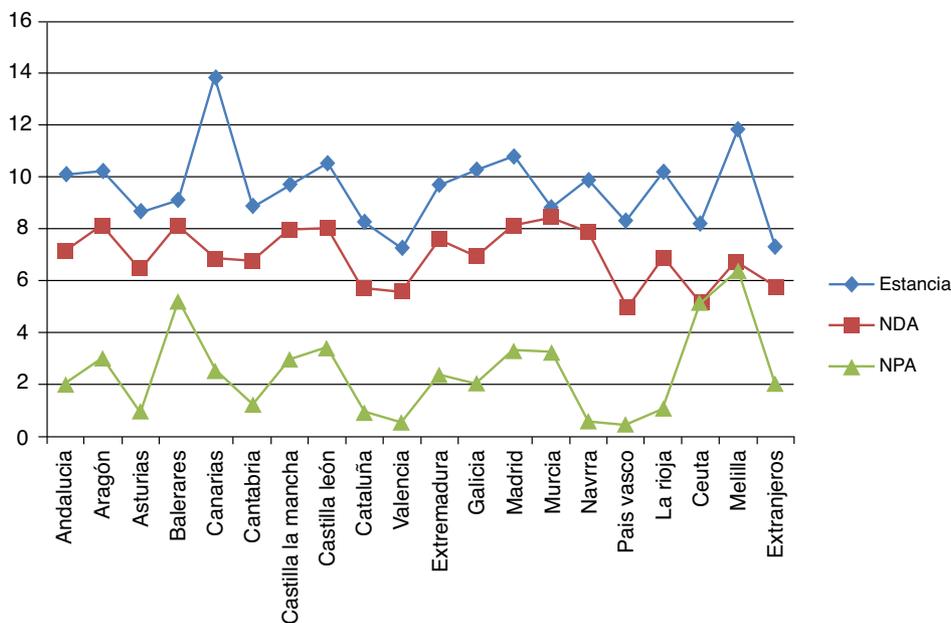
Un trabajo propio sobre pacientes mayores de 45 años ingresados por el grupo relacionado de diagnóstico (GRD) 127 (IC&Shock) en 2002 evidenció un 58% de mujeres, edad media de 75,98 años en mujeres vs 72,29 en varones, independientemente del servicio; estos resultados se basaron en casos

seleccionados mediante el GRD 127 y no en rúbricas específicas de la CIE-9MC en el diagnóstico principal como en un trabajo previo del San Román que evaluó las altas por IC en el periodo 1998-2002⁵, quien contempló la variable GRD en el contexto de su análisis pero no partió de este criterio para la selección de los casos.

La IC aumenta con la edad y, dada la mayor supervivencia de las mujeres, es esperable un mayor volumen de ellas en el segmento más añoso, como revelan los autores y evidenciamos nosotros en 2002. En el análisis del CMBD español para los años 1997-2007 (808.229 casos) partiendo de los GRD 127&544 comprobamos de nuevo resultados congruentes con San Román, con edades de $74,68 \pm 10,05$ años en hombres vs $78,99 \pm 9,17$ en mujeres ($p < 0,001$), persistentes todo el periodo; la duración de la estancia no fue diferente desde el punto de vista clínico, sí estadísticamente debido al alto volumen muestral ($8,08 \pm 4,8$ días en mujeres vs $8,02 \pm 4,8$ en varones). Observamos menor comorbilidad en mujeres, expresada como número de diagnósticos ($6,60 \pm 6,87$ vs $6,87 \pm 2,92$; $p < 0,001$) en el análisis global, manteniéndose entre las mayores de 70 años. Respecto a la distribución por sexos y a tenor del acento de los autores sobre la mayor proporción de mujeres en los SMI (6 de cada 10 lo eran), nuestros datos arrojaron idéntica proporción en los mayores de 70 años (60% mujeres), sin considerar el servicio que ingresa. Evidenciamos un aumento anual y sostenido de las hospitalizaciones, desde las 53.571 de 1997 a las 96.028 de 2007, siguiéndose la tendencia comentada.

Otro dato que matizaría los resultados es el análisis de la variabilidad geográfica, condicionada en parte por la heterogeneidad en las codificaciones entre hospitales; es llamativo observar cómo las estaciones, los diagnósticos y procedimientos presentan acusados cambios según comunidades autónomas (fig. 1), manteniéndose en el análisis por grupos anuales.

Estamos de acuerdo con los autores en que pasó el momento de discutir la idoneidad de los servicios de ingreso y que los intereses inter-especialidades deben abolirse para



NDA: número de diagnósticos al alta (media)
 NPA: número de procedimientos al alta (media)
 Estancia: duración de la estancia (días)

Figura 1 – Distribución de la duración de la estancia (días), con el número de diagnósticos al alta (NDA, media) y el número de procedimientos al alta (NPA, media) por comunidades autónomas en el periodo 1997-2007.

conseguir una atención de la mejor calidad. Ello debe iniciarse con estrategias que aminoren la variabilidad clínica y permitan una atención multiprofesional a los pacientes.

27,248 hospital discharges for heart failure: a study of an administrative database 1998-2002. *Rev Clin Esp.* 2008;208:281-7.

BIBLIOGRAFÍA

- San Román-Terán C, Guijarro Merino R, Guil García M. El punto de vista del internista: papel de la comorbilidad asociada en la insuficiencia cardiaca. *Cardiocre.* 2010;45:147-9.
- Jiménez Navarro MF, Muñoz García A, García Pinilla J, Gómez Hernández G, Gómez Doblaz J, de Teresa Galván E. Evolución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en Andalucía en la última década. *Rev Clin Esp.* 2006;206:474-6.
- Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, de Teresa Galván E, Jiménez Navarro M, Alonso Pulpón L, Muñiz García J. Prevalencia de la insuficiencia cardiaca en la población general española mayor de 45 años. Estudio PRICE. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:1041-9.
- Cortina A, Reguero J, Segovia E, et al. Prevalence of heart failure in Asturias (A Region in the North of Spain). *Am J Cardiol.* 2001;87:1417-9.
- San Román Terán C, Guijarro Merino R, Guil García M, Villar Jiménez J, Martín Pérez M, Gómez Huelgas R. Analysis of

Juan Manuel García-Torrecillas^{a,*}, Emilio Moreno-Millán^b y María del Carmen Lea-Pereira^c

^a Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real, España

^c Servicio de Medicina Interna, E. P. Hospital de Poniente, El Ejido, Almería, España

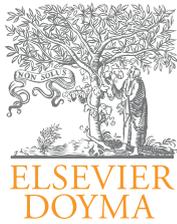
* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: garcia.torrec@yahoo.es (J.M. García-Torrecillas).

1889-898X/\$ – see front matter

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.012



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Carta científica

Cardiotoxicidad por trastuzumab en mujeres con cáncer de mama

Trastuzumab-related cardiotoxicity in women with breast cancer

Sr. Director,

En España, el cáncer de mama es el tipo de cáncer con mayor tasa de mortalidad. En la última década, la detección de cáncer de mama en Europa se ha incrementado debido a los programas de cribado mamográfico y al envejecimiento de la población. A pesar de que la tasa de mortalidad ha descendido especialmente en los grupos de edad más joven gracias a la detección precoz y a las mejoras en el tratamiento, sigue siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres europeas.

Para el 18-20% de pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2, el empleo de trastuzumab (un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la proteína HER2) es una importante opción terapéutica para el tratamiento de casos metastásicos o localmente avanzados; además, se ha demostrado un beneficio de supervivencia cuando el trastuzumab se asocia como quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama de estadio precoz que sobreexpresa la proteína HER2.

El beneficio obtenido con esta terapia tiene como coste un riesgo incrementado de cardiotoxicidad, que difiere en muchos aspectos del descrito para las antraciclinas. Las alteraciones cardíacas relacionadas con el trastuzumab suelen consistir en una disminución asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y, menos frecuentemente, en insuficiencia cardíaca franca¹. A diferencia de las antraciclinas, la disfunción cardíaca por trastuzumab no parece relacionada con la dosis acumulada, y la reinstauración del tratamiento tras la recuperación suele ser bien tolerada en la mayoría de pacientes.

Patogénesis de la cardiotoxicidad por trastuzumab

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la disfunción cardíaca por trastuzumab no han sido aún del todo establecidos². Datos procedentes de estudios *in vivo* e *in vitro* apoyan la hipótesis de que la cardiotoxicidad por trastuzumab

está directamente relacionada con el bloqueo de la proteína HER2:

1. En modelos animales, la señalización HER2 es importante para el desarrollo embrionario del corazón así como para la protección frente a potenciales cardiotoxinas.
2. Los ratones en los que se suprime el gen de la proteína HER2 desarrollan de forma espontánea cardiopatía dilatada, y sus miocitos muestran una susceptibilidad incrementada a la muerte celular inducida por antraciclinas.
3. Aunque el papel del HER2 en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca no es bien entendido, los niveles séricos de HER2 están incrementados en pacientes con insuficiencia cardíaca, y se correlacionan de forma inversa con la función cardíaca.

Consideraciones relacionadas con la historia natural de la cardiotoxicidad por trastuzumab

En estudios prospectivos se ha descrito un 3-7% de eventos cardíacos relacionados con trastuzumab en pacientes que reciben este tratamiento en monoterapia, mientras que la incidencia se incrementa cuando se administra en combinación con otros quimioterápicos, como son antraciclinas más ciclofosfamida (27%) y paclitaxel (13%). Estos últimos, administrados sin trastuzumab, muestran un porcentaje de cardiotoxicidad que sólo alcanza el 8 y el 1%. Por tanto, a la vista de estos datos el papel del trastuzumab en la disfunción cardíaca que desarrollan algunos pacientes es evidente, sin que haya quedado aclarado cuál es su nivel real de participación en dicha cardiotoxicidad³; además, hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos los pacientes habían recibido tratamiento previo con antraciclinas.

Por otro lado, un apartado crucial en el estudio de pacientes en tratamiento con trastuzumab es el intento de identificación de aquellos que presentan un mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Además de la exposición previa a antraciclinas, que parece un factor de riesgo consolidado, se han propuesto multitud de predicto-

res de disfunción cardíaca, como son la radioterapia previa, la diabetes, las valvulopatías, la cardiopatía isquémica y la edad. Sin embargo, hay que considerar con precaución las conclusiones de estos estudios, ya que son contradictorias entre sí y están basadas en análisis de un escaso número de pacientes.

Seguimiento y manejo de la cardiotoxicidad por trastuzumab

Existe acuerdo general en la valoración de la función cardíaca previamente a la instauración de la terapia con trastuzumab, así como periódicamente durante el tratamiento; sin embargo, la mejor manera de monitorizar a los pacientes que reciben trastuzumab no ha sido establecida, y las escasas recomendaciones disponibles se basan en la simple determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la presencia/ausencia de síntomas⁴.

Por otro lado, las diversas técnicas para la determinación de la función cardíaca tampoco se han evaluado en este contexto, asumiéndose que la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es la medida a realizar para monitorizar a estas pacientes. Tampoco se han establecido diferencias entre las diversas técnicas de imagen que cuantifican la fracción de eyección, siendo la ventriculografía isotópica y la ecocardiografía las más extendidas. Entre ambas modalidades la ecocardiografía ofrece la ventaja de no presentar exposición a radiaciones y de poder analizar otros parámetros anatómicos y de función cardíaca más allá de la simple fracción de eyección. El problema del ecocardiograma es la falta de reproducibilidad en la medida de la fracción de eyección, recomendándose que los estudios han de ser realizados por expertos en laboratorios cualificados y auditados, y empleando el método de Simpson o el ecocardiograma en tres dimensiones para la medición de la fracción de eyección. La importancia de una medida válida de la fracción de eyección es crucial habida cuenta que una caída de la misma por debajo del 50-55% o >15% respecto al valor inicial implica la suspensión al menos temporal del tratamiento adyuvante para el cáncer y, por tanto, un riesgo de no curación o de extensión de la enfermedad neoplásica.

Sin embargo, la fracción de eyección no es el mejor parámetro para cuantificar la toxicidad del miocardio. Por un lado está influenciada por las condiciones de carga ventricular, de manera que una variación de su valor en el seguimiento puede no deberse a modificaciones en la función miocárdica, sino a cambio en la pre o poscarga. En segundo lugar la fracción de eyección se mantiene hasta que existen niveles elevados de daño miocárdico, gracias a los mecanismos de compensación que pone en marcha el corazón.

Al margen del parámetro utilizado para medir la cardiotoxicidad, existen dos cuestiones relevantes en pacientes que reciben trastuzumab: En primer lugar, si realmente los efectos cardiotóxicos del trastuzumab son reversibles, y en segundo lugar, si la reintroducción del tratamiento es segura en los casos que desarrollan cardiotoxicidad. Datos procedentes de algunos estudios intentan contestar a estas preguntas pero sin poder llegar a una conclusión definitiva.

Técnicas novedosas en ecocardiografía para la evaluación de la función cardíaca

Nuevas técnicas y aplicaciones dentro de la ecocardiografía han surgido en los últimos años, incluyendo el análisis de imágenes tridimensionales, que permite no sólo estimar con mayor exactitud y reproducibilidad los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, sino también el estudio de la mecánica cardíaca global y regional a través de la técnica conocida como *speckle tracking*, cuya validez y exactitud han sido confirmadas mediante sonomicrometría y resonancia magnética en modo *tagged* de métodos de referencia.

En pocos años el estudio de la mecánica miocárdica ha adquirido un especial interés gracias a la aparición de nuevas aplicaciones informáticas que permiten el *speckle tracking* y que obvian las limitaciones inherentes al Doppler tisular. Se trata de una herramienta relativamente simple que aporta información acerca de la cuantificación de la dinámica cardíaca, permitiendo definir las características globales así como las diferencias regionales en la deformación, rotación y *twist* miocárdicos⁵. El estudio de estos eventos en el corazón normal ha abierto nuevas perspectivas para el conocimiento de la mecánica ventricular de pacientes con disfunción miocárdica subclínica, como podría ocurrir en algún momento de la evolución del tratamiento con trastuzumab.

Diversos estudios han evaluado la utilidad de las troponinas para monitorizar la cardiotoxicidad. En estos trabajos se incluyeron pacientes con distintas neoplasias malignas que requirieron quimioterapia con riesgo de cardiotoxicidad, pero en ninguno de ellos se evaluó el trastuzumab. Tampoco está bien definido si cualquier elevación de troponina es un marcador de disfunción ventricular y, de caso de que lo sea, si es un marcador precoz cuando se utiliza la fracción de eyección para medir la toxicidad cardíaca por quimioterapia. Por su parte, el péptido natriurético cerebral y su fragmento aminoterminal son marcadores de disfunción ventricular, dado que se secretan por el corazón en respuesta al aumento del estrés parietal. Algunos estudios han analizado el papel de estos péptidos en la detección de cardiotoxicidad por quimioterapia, siendo escaso el número de pacientes y limitándose a relacionar el valor del péptido natriurético cerebral con la medida del gasto cardíaco con Doppler en el momento de la perfusión del fármaco, sin realizar un análisis del valor predictor de la elevación de este marcador en la caída de la fracción de eyección.

Implicaciones futuras del tratamiento con trastuzumab en el ámbito cardiológico

La fracción de eyección es un medidor inadecuado de función ventricular para ser usado en la monitorización de la aparición de cardiotoxicidad inducida por quimioterápicos en general y por trastuzumab en particular. Por ello, el estudio de deformación con ecocardiografía mediante *speckle tracking* en mujeres que reciben terapia con trastuzumab puede permitir una identificación más precoz, sensible y específica del desarrollo de cardiotoxicidad. Además, la incorporación a las técnicas de imagen de la medición secuencial de biomarcadores, como la

troponina y el fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral, puede ser una herramienta de apoyo para el diagnóstico de cardiotoxicidad.

En este sentido, nuestro centro ha iniciado recientemente un estudio observacional analítico, con seguimiento longitudinal y de carácter prospectivo, cuyos objetivos son conocer, mediante la realización de un seguimiento clínico, ecocardiográfico y bioquímico, la incidencia, la magnitud y la cronología evolutiva que caracterizan a la cardiotoxicidad por trastuzumab en mujeres que reciben este tratamiento para el cáncer de mama. La caracterización de estos eventos cardiovasculares en el contexto del empleo de trastuzumab puede abrir nuevas perspectivas en la evaluación cardiológica de pacientes que padecen otros tipos de cáncer o que reciben nuevos quimioterápicos.

Fuente de financiación

La Unidad de Ecocardiografía de Hospitales Universitarios Virgen del Rocío (Sevilla) ha sido financiada por la Sociedad Andaluza de Cardiología con una Beca de Investigación año 2010.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002;95:1592-600.

2. Hudis CA. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357:39.
3. Seidman A, Hudis C, Pierrri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20:1215-21.
4. Fox KF. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving trastuzumab (Herceptin) therapy. *Br J Cancer*. 2006;95:1454.
5. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007;24:723-31.

José Ángel Urbano-Moral* y José Eduardo López-Haldón

Unidad de Gestión Clínica Área del Corazón, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

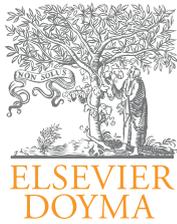
Correo electrónico: virgendelasalud@yahoo.es

(J.Á. Urbano-Moral).

doi:10.1016/j.carcor.2010.07.006

1889-898X/\$ – see front matter

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.



Preguntas y respuestas

Crioablación de venas pulmonares con catéter balón Cryoablation balloon catheter for pulmonary vein isolation

Juan Manuel Durán Guerrero^{a,*}, Gean Baptiste Chierchia^b y Pedro Brugada^b

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Heart Rhythm Management Centre, UZ Brussels, Bélgica

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2010

Aceptado el 19 de noviembre de

2010

¿Por qué es necesario buscar alternativas a la ablación convencional de fibrilación auricular (FA)? ¿Qué aporta la crioablación con balón?

La técnica más extendida para la ablación de FA es la ablación circunferencial de venas pulmonares (VVPP)¹. Sin embargo, los resultados obtenidos no son uniformes, pues dependen de la experiencia tanto del operador como del centro. El abordaje convencional realiza las lesiones punto a punto, de manera que las líneas de ablación que se crean no son siempre continuas, facilitando tanto la aparición de taquicardias auriculares o flúteres, como la recidiva de la FA.

Por otro lado, la elevada incidencia de FA conlleva que un importante número de pacientes se beneficien de la ablación. Resulta necesario buscar abordajes alternativos que permitan acortar, simplificar y estandarizar el procedimiento. En este sentido, la crioenergía ha sido propuesta como alternativa, siendo al menos tan segura como la radiofrecuencia. Ha demostrado ser menos trombogénica² —importante en procedimientos en el lado izquierdo del corazón—, y con el uso de catéter balón, las tasas de estenosis de venas pulmonares o de fístula atrioesofágica son mínimas. Además, los pacientes refieren menos dolor que con radiofrecuencia.

El catéter balón ofrece la ventaja de poder realizar la ablación de forma rápida y sencilla; pues se puede conseguir el aislamiento de una vena pulmonar en una sola aplicación, y a priori, las lesiones que crea son homogéneas y continuas.

¿Qué es diferente en la crioablación con catéter balón con respecto al abordaje «convencional»?

En primer lugar, el material necesario: 1) el catéter crio-balón Arctic Front[®], por el que en su interior circula el líquido refrigerante (hay disponibles 2 tamaños: 23 y 28 mm); 2) la vaina deflectable FlexCath[®] (15 F), que permite posicionar el catéter adecuadamente dentro de la aurícula izquierda (AI), y 3) la Cryoconsole[®], que alberga el refrigerante y los componentes eléctricos y mecánicos que se conectan con el catéter durante el procedimiento. Tanto el catéter como la vaina son deflectables, facilitando su movilidad dentro de la AI.

Normalmente se realiza una única punción transeptal (ACT durante el procedimiento 250-300 s). Se localizan las venas pulmonares con angiografía selectiva y se registra la actividad eléctrica de cada vena con el catéter de mapeo circular (Lasso, Biosense Webster, Inc, Diamond Bar Ca, USA). Se introduce una guía larga en la vena pulmonar que se pretenda aislar,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: madugue@hotmail.com (J.M. Durán Guerrero).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2010.11.003

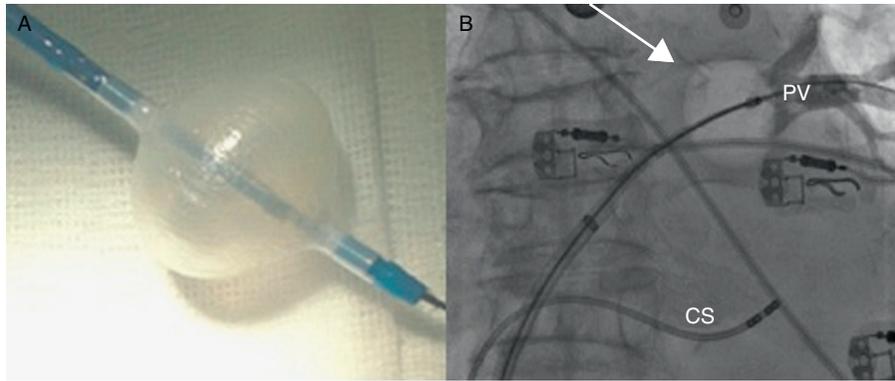


Figura 1 – A. Catéter balón de crioablación. B. El mismo catéter inflado dentro de la vena superior izquierda (ver punta de la flecha). Obsérvese la oclusión completa de la entrada de la vena en la aurícula izquierda, reteniéndose todo el contraste en el interior de la vena.

sobre la cual se avanza el catéter balón. Cuando se encuentra a nivel del antro, se procede al inflado. Se considera óptima cuando la inyección de contraste muestra una retención total del mismo. Habitualmente se realizan 2 aplicaciones por vena pulmonar (VP) y el tiempo por aplicación es de 5 min. El grado de oclusión de la VP (fig. 1) se mide de forma cualitativa, de manera que el grado 1 significa que no se queda retenido contraste en la VP durante el inflado y el 4, que todo el contraste se retiene en la VP que se desea aislar.

Una vez completada la ablación de las VVPP, se comprueba el aislamiento de cada vena pulmonar mediante la introducción del catéter de mapeo circular (Lasso, Biosense Webster, Inc. Diamond Bae Ca, USA). El tiempo del procedimiento, tras superar los primeros casos, en series iniciales como la de Van Belle et al³ es de 137 ± 40 min, con un tiempo de escopia de 21 ± 7 min.

¿Qué resultados ofrece?

Tras la ablación, el porcentaje de venas aisladas varía entre el 70 y el 98%. En los casos en los que no se puede completar la ablación con catéter balón se finaliza el aislamiento siguiendo el tradicional abordaje punto a punto. A medio plazo, el porcentaje de éxito al año es del 70% en la mayoría de las series⁴. No hay disponibles resultados a largo plazo hasta el momento.

Se ha comprobado que en la mayoría de los casos las recidivas se deben a reconexiones de las VVPP inferiores. Habitualmente es en ellas en las que se alcanzan temperaturas más altas durante la ablación, por lo que la capacidad de lesión es menor. La anatomía de las venas pulmonares es un factor limitante a la hora de alcanzar el éxito de la ablación. Así, se ha reportado⁴ que las angulaciones agudas de las VVPP, ostium ovales o con hendiduras en la AI dificultan la posibilidad de ablación con esta técnica.

La reconexión temprana, 30-60 min⁵ tras la ablación, es rara, por lo que intentar inducir o esperar no parece tener mucho sentido, aunque es recomendable comprobar el aislamiento de las VVPP una vez finalizada la ablación.

Las taquicardias auriculares macrorretrantes, tras la crioablación, son menores de lo observado con

radiofrecuencia⁴. Esto se puede explicar por el hecho de realizar lesiones más homogéneas con el balón, y por la localización relativamente más próxima al ostium de las VVPP, aunque, obviamente, esto último depende de las relaciones anatómicas entre el diámetro de la vena y el diámetro del balón.

¿Qué complicaciones nos podemos encontrar? ¿Se pueden evitar?

La parálisis del nervio frénico es una complicación asociada al uso de crioenergía en la ablación de la FA. No en vano, en el estudio STOP AF (Sustained Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation; resultados presentados por Packer et al en el Congreso del American College of Cardiology de 2010) la tasa de parálisis frénica fue del 11,2%. Sin embargo, la mayoría de ellas fueron transitorias y, a los 12 meses, el 98% estaban resueltas. Hasta catéteres balón de 23 mm, debido a que la relación anatómica entre el nervio frénico y la AI ocurre a nivel del ostium de la vena pulmonar superior derecha. Con el catéter balón de 28 mm, alcanzar este punto es más difícil. Sin embargo, es importante recordar que la localización de la lesión producida por el catéter balón depende del tamaño de la vena a aislar. Una maniobra que ayuda a saber si durante la aplicación de frío se está lesionando el nervio frénico y a reducir la tasa de parálisis, es la estimulación desde la vena cava superior a baja frecuencia, hasta conseguir captura diafragmática.

A priori, con el uso de introductores de 15 F y de catéteres más rígidos, se pueden esperar mayor tasa de derrames pericárdicos al manipularlos dentro de la AI. Sin embargo, en la serie descrita por Chierchia et al⁶ esta tasa no fue mayor que en los procedimientos con radiofrecuencia.

Si bien es cierto que técnicamente la canalización de las VVPP inferiores es un desafío, técnicas como la del palo de hockey o de gran loop descritas por Chun et al⁷ facilitan el abordaje de las mismas. Otras complicaciones temidas en la ablación de FA, como la fistula atrioesofágica o la estenosis de VVPP, son muy raras con esta técnica.

¿Qué puntos débiles tiene la crioablación con catéter balón?

La necesidad de realizar líneas de ablación adicionales como la de techo, istmo mitral o tricuspídeo no es posible con el catéter balón, condicionando el uso de catéteres adicionales de ablación, con lo que se incrementa tanto el coste como la duración del procedimiento. Además, sería muy útil que el catéter balón de crioablación pudiera registrar señales eléctricas intracavitarias.

Por otro lado, como ya se ha comentado previamente, tanto la escasa flexibilidad de los catéteres disponibles como las variedades anatómicas de las VVPP disminuyen la posibilidad de realizar aplicaciones efectivas. Para conseguir el aislamiento en estos casos, se requieren numerosas aplicaciones, prolongándose el procedimiento.

A modo de conclusión: ¿con qué nos quedamos?

Para pacientes con FA paroxísticas, la crioablación con catéter balón parece una alternativa razonable con tasas de éxito similares a las de la radiofrecuencia. Sin embargo, las variedades anatómicas y la imposibilidad de creación de líneas adicionales de ablación son las principales limitaciones hasta el momento.

La posibilidad de realizar la ablación en una sola aplicación, en vez del abordaje punto a punto, resulta muy atractiva. Nuevos catéteres de mapeo circular que permiten ablacionar suponen un paso más en este sentido, pues permiten la creación de lesiones más homogéneas y acortar y simplificar el procedimiento.

Conflictos de intereses

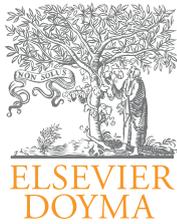
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Sociedad Andaluza de Cardiología por la beca para estancias en el extranjero que permitió que realizara una rotación externa de 3 meses en el Heart Rhythm Management Centre UZ Brussels.

BIBLIOGRAFÍA

1. Natale A, Raviele A, Arentz T, et al. Venice chart consensus document on atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:560-80.
2. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation.* 2003;107:2043-50.
3. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J.* 2007;28:2231-7.
4. Kühne M, Schaer B, Ammann P, et al. Cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:214-21.
5. Chierchia GB, de Asmundis C, Muller-Burri SA, et al. Early recovery of pulmonary vein conduction after cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective study. *Europace.* 2009;11:445-9.
6. Chierchia GB, Calpunzini L, Droogmans S, et al. Pericardial effusion in atrial fibrillation: a comparison between cryoballoon and radiofrequency pulmonary vein isolation. *Europace.* 2010;10:337-41.
7. Chun KR, Schidt B, Metzner A, et al. The «single big cryoballoon» technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single center study. *Eur Heart J.* 2009;30:699-709.



Preguntas y respuestas

Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan

New diagnostic criteria for Marfan syndrome

Fernando Cabrera Bueno^{a,*}, Pastora Gallego García De Vinuesa^b
y Arturo Evangelista Masip^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de mayo de 2011

Aceptado el 20 de mayo de 2011

Introducción

El síndrome de Marfan (SMF) es una enfermedad del tejido conectivo con herencia autosómica dominante que afecta principalmente al sistema cardiovascular, ocular y musculoesquelético; se caracteriza por una alta penetrancia y su marcada heterogeneidad fenotípica.

La prevalencia estimada es de 1 por cada 5.000-10.000 nacidos vivos, con afectación similar por sexo. En la mayoría de los casos el SMF está causado por una mutación en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*), situado en el cromosoma 15 (15q21.1)¹, glucoproteína ampliamente distribuida en tejidos elásticos y no elásticos. A pesar de los avances en el conocimiento acerca de la genética en el SMF, los mecanismos moleculares que dan lugar al desarrollo del fenotipo no están claramente dilucidados.

Descrito por primera vez en 1896 por el pediatra francés Antoine-Bernard Marfan² e incluido en 1955 en una clasificación de enfermedades del tejido conectivo³, no fue hasta 1986 cuando un panel internacional de expertos⁴ definió un conjunto de criterios clínicos (nosología de Berlín) para el

diagnóstico del SMF, con una modificación posterior en 1996⁵, referida desde entonces como nosología de Gante (*Ghent nosology*). Esta última, que incluyó la presencia de mutaciones en el gen *FBN1*, y con unos criterios más restrictivos que los de la nosología de Berlín, tuvo como objetivos disminuir el sobrediagnóstico del síndrome y facilitar mejores guías para diferenciarlo de otras entidades que se superponían.

Los criterios Gante (tabla 1) han sido mundialmente utilizados, ayudando a los profesionales en el diagnóstico del SMF, con una altísima especificidad, al haberse detectado mutaciones en *FBN1* hasta en el 97% de los pacientes que reúnen estos criterios⁶. Sin embargo, presenta también limitaciones, tales como el hecho de no tener suficientemente en cuenta la dependencia de la edad en algunas manifestaciones clínicas (haciendo difícil el diagnóstico en niños), o incluir algunas manifestaciones físicas no específicas o con valor diagnóstico escasamente validado. Esto puede dar lugar a diagnosticar erróneamente de SMF a pacientes con síndrome de ectopia lentic (SEL), síndrome de prolapso de válvula mitral (SPVM) o el fenotipo MASS, o por el contrario, no hacerlo en pacientes con ectopia lentic y dilatación aórtica sin suficientes manifestaciones esqueléticas.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjcabrera@secardiologia.es (F. Cabrera Bueno).

1889-898X/\$ - see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2011.05.003

Tabla 1 – Criterios diagnósticos de la nosología de Gante

Órgano/Sistema	Requisitos para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
Esquelético	Al menos cuatro de los siguientes: 1. <i>Pectus carinatum</i> 2. <i>Pectus excavatum</i> que requiere cirugía 3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (<1,05) 4. Signos del pulgar y muñeca positivos 5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis 6. Extensión del codo reducida (<170°) 7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano 8. Protrusión acetabular	Al menos dos hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y dos de los siguientes criterios menores: 1. <i>Pectus excavatum</i> de moderada severidad 2. Hiperlaxitud articular 3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental 4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja)
Ocular	Ectopia lentis	Al menos dos de los siguientes criterios menores: 1. Cornea anormalmente aplanada 2. Aumento de la longitud axial del globo ocular 3. Hipoplasia del iris o de músculo ciliar, provocando miosis reducida
Cardiovascular	Al menos uno de los siguientes: 1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de Valsalva 2. Disección de la aorta ascendente	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación 2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años 3. Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años 4. Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal en menores de 50 años
Pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Neumotórax espontáneo 2. Bullas apicales
Tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: 1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o incisional 2. Hernia recurrenza o incisional
Dura	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna

Para el diagnóstico de síndrome de Marfan en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados dos órganos/sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar de síndrome de Marfan solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema. (De Paepe et al⁵.)

Nueva nosología

Con objeto de salvar las limitaciones que se han detectado en la nosología de Gante, así como por la necesidad de definir mejor ciertas categorías diagnósticas, identificar individuos que podrían tener diagnóstico alternativo o concretar guías de manejo para varios grupos de pacientes, tales como niños que no reúnen criterios suficientes pero que pueden hacerlo en el futuro, se ha propuesto una revisión de la nosología Gante.

Un panel internacional de expertos en el diagnóstico y manejo del SMF convocado en Bruselas por la National Marfan Foundation (EE.UU.) propuso y publicó recientemente la nosología Gante revisada (*the revised Ghent nosology*)⁷ basándose en la revisión crítica de amplias cohortes de pacientes publicadas y las opiniones expertas de los miembros del panel, con extensa experiencia en la aplicación de los criterios clásicos, en el diagnóstico diferencial del SMF, y en la solidez y las limitaciones del estudio genético.

Cambios mayores en las guías diagnósticas⁸

- Se concede mayor valor a dos hallazgos cardinales del SMF, el aneurisma/disección de la raíz aórtica y la ectopia lentis, siendo suficiente la combinación de ambas para

establecer el diagnóstico. El resto de manifestaciones oculares y cardiovasculares, así como los hallazgos de otros órganos/sistemas, contribuyen a un score sistémico (tabla 2) que guía el diagnóstico cuando está presente la enfermedad aórtica pero no la ectopia lentis.

Tabla 2 – Score de hallazgos sistémicos

Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (signo de la muñeca o pulgar: 1)
<i>Pectus carinatum</i> : 2 (<i>pectus excavatum</i> o asimetría pectoral: 1)
Deformidad retropié: 2 (pie plano: 1)
Neumotórax: 2
Ectasia dural: 2
Protrusión acetabular: 2
SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa: 1
Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1
Extensión del codo reducida: 1
Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)
Estría cutánea: 1
Miopía >3 dioptrías: 1
Prolapso mitral (todos los tipos): 1
Total máximo 20 puntos; un score ≥ 7 indica afectación sistémica.
MS/MI: ratio segmento superior/inferior.

Tabla 3 – Criterios Ghent revisados para diagnóstico de síndrome de Marfan

- En ausencia de historia familiar de síndrome de Marfan
1. Ao ($Z \geq 2$) y EL = SMF^a
 2. Ao ($Z \geq 2$) y MUT = SMF
 3. Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico (≥ 7 puntos) = SMF^a
 4. EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = SMF
 - EL con o sin score sistémico, sin mutación en FBN1, o con mutación FBN1 no relacionada con aneurisma/disección aórtica = SEL
 - Ao ($Z \geq 2$) y score sistémico ($Z \geq 5$) sin EL = MASS
 - PVM y Ao ($Z < 2$) y score sistémico (< 5) sin EL = SPVM
- En presencia de historia familiar (HF) de síndrome de Marfan
5. EL y HF de SMF = SMF
 6. Score sistémico ≥ 7 puntos y HF de SMF = SMF^a
 7. Ao ($Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SMF = SMF^a

Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por Z-score) o disección; mutación FBN1: mutación en fibrilina 1; EL: ectopia lentis; MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación límite de raíz aórtica ($Z < 2$), estrías y hallazgos esqueléticos; PVM: prolapso de válvula mitral; SEL: síndrome de ectopia lentis; SMF: indica síndrome de Marfan; SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral; Z: Z-score.

^a Advertencia: descartar síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en TGFBR1/2, COL3A1 y bioquímica de colágeno.

- Al estudio genético molecular de FBN1 y otros genes relevantes (p. ej., TGFBR1 y TGFBR2) se le asigna un papel más prominente. En la práctica no es requisito formal (teniendo en cuenta la carga económica que impone y la ausencia de un 100% de sensibilidad y especificidad), pero se considera adecuado cuando esté disponible.
- Algunas de las manifestaciones del SMF menos específicas pierden importancia en la evaluación diagnóstica.
- Los nuevos criterios formalizan el concepto de requerirse consideraciones diagnósticas y pruebas adicionales si los pacientes reúnen criterios para SMF pero muestran hallazgos inesperados, sobre todo ante la posibilidad de un diagnóstico alternativo específico. Se enfatiza especialmente en los síndromes de Shprintzen-Goldberg (SSG) y de Loeys-Dietz (SLD), y en la forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos (SEDv).

Perfiles diagnósticos

En la nosología revisada, los nuevos criterios diagnósticos se han definido para un paciente índice esporádico o para un paciente con una historia familiar positiva (tabla 3).

- A. En ausencia de historia familiar de SMF, el diagnóstico puede ser establecido en cuatro escenarios distintos:
1. La presencia de disección o dilatación de la raíz aórtica ($Z\text{-score} \geq 2$, ajustado a edad y superficie corporal)⁸ y ectopia lentis indica el diagnóstico de SMF, independientemente de la existencia de hallazgos sistémicos, salvo cuando éstos sean indicativos de SSG, SLD o SEDv.
 2. La presencia de disección o dilatación ($Z\text{-score} \geq 2$) y la identificación de una mutación causal en FBN1

es suficiente para establecer el diagnóstico, aun en ausencia de ectopia lentis.

3. En presencia de disección o dilatación ($Z\text{-score} \geq 2$), sin ectopia lentis y ausencia o desconocimiento de mutaciones en FBN1, puede establecerse el diagnóstico de SMF cuando existan suficientes hallazgos sistémicos (≥ 7 puntos), aunque se deben excluir en este caso la posibilidad de SSG, SLD o SEDv con los estudios correspondientes.
 4. En presencia de ectopia lentis pero sin dilatación/disección aórtica, la identificación de una mutación en FBN1 previamente asociada a enfermedad aórtica permite confirmar el SMF. Si la mutación en FBN1 no está asociada a enfermedad cardiovascular el paciente sería clasificado como síndrome de ectopia lentis.
- B. En caso de individuos con historia familiar de SMF, el diagnóstico puede ser establecido por la presencia de ectopia lentis, un score sistémico ≥ 7 puntos o la presencia de dilatación de la raíz aórtica ($Z \geq 2$ en adultos ≥ 20 años, o $Z \geq 3$ en individuos < 20 años).

Además, se consideran dos nuevas situaciones en menores de 20 años. En primer lugar, el «trastorno inespecífico del tejido conectivo» para los casos con insuficientes hallazgos sistémicos (< 7) y/o dimensiones límite de la raíz aórtica ($Z < 3$), sin mutación de FBN1. En segundo lugar, el término «SMF potencial» se aplicaría en los casos, esporádicos o familiares, con mutación identificada en FBN1 pero dimensiones que no alcanzan un Z score de 3.

En adultos, se definen además tres categorías alternativas: síndrome de ectopia lentis (SEL), síndrome de prolapso de válvula mitral (SPVM) y el fenotipo MASS.

Finalmente, reconocen que algunos pacientes son difíciles de clasificar debido a la superposición de fenotipos en distintas entidades.

Consideraciones específicas

Criterios cardiovasculares

Un criterio diagnóstico clave en la nueva nosología es la disección o dilatación de la raíz aórtica. El aneurisma es definido como la dilatación de la raíz aórtica al nivel de los senos de Valsalva. La mayor medida de la raíz obtenida correctamente debe ser corregida según la edad y la superficie corporal e interpretada como un Z-score⁸. Si la evaluación ecocardiográfica transtorácica no permite una adecuada visualización de la aorta proximal, se deben aplicar otras técnicas de imagen, tales como el ecocardiograma transesofágico, la tomografía computarizada o la resonancia magnética y aplicar los nomogramas correspondientes.

El prolapso de la válvula mitral se incluye en el score sistémico, sin criterio específico en su diagnóstico, debiéndose aplicar la práctica habitual.

Aunque la dilatación o disección de la aorta torácica en ausencia de dilatación de la raíz puede suceder en el SMF, esta es excepcional y, dada la baja especificidad, no se incluye entre los criterios diagnósticos. Sin embargo, el estudio de imagen intermitente en la aorta torácica descendente está indicado en

individuos con sospecha de SMF, aun en ausencia de dilatación de la raíz.

Crterios oculares

Los hallazgos oculares fundamentales en el SMF son la miopía y la ectopia lentis. Esta última se basa en la exploración con lámpara de hendidura bajo dilatación máxima de la pupila. La miopía es muy frecuente y suele ser de presentación precoz y rápidamente progresiva, de modo que un defecto superior a 3 dioptrías contribuye al diagnóstico en el score sistémico, si bien dado que es un hallazgo habitual en la población general solo se le atribuye un punto es tal score.

Crterios sistémicos

Las manifestaciones clínicas del SMF en otros órganos y sistemas fueron críticamente evaluadas por su especificidad y utilidad diagnóstica basada en la opinión experta y la literatura disponible. Varios de los criterios «menores» de la nosología de Ghent se eliminan, pero los hallazgos sistémicos más selectivos se incluyen en el score sistémico (tabla 2).

A la combinación de los signos de la muñeca y el pulgar se les asigna tres puntos. El signo del pulgar es positivo cuando la falange distal del mismo se extiende al borde cubital de la palma, con o sin ayuda del paciente o examinador para lograr la máxima abducción. El signo de la muñeca es positivo cuando la punta del pulgar cubre enteramente las uñas de los cinco dedos cuando envuelve la muñeca contralateral. Si uno de los dos signos está ausente, solo se asigna un punto.

Se asignan dos puntos a la deformidad anterior del tórax, deformidad del retropié, neumotórax espontáneo, ectasia dural y protrusión acetabular. El *pectus carinatum* se considera más específico del SMF que el *pectus excavatum*, asignándosele 2 puntos.

Se asigna un punto a ocho manifestaciones, que incluyen una cardiovascular (prolapso de válvula mitral), una ocular (miopía ≥ 3 dioptrías) y seis de otros órganos/sistemas. Estas manifestaciones específicas y pueden observarse en otros trastornos del tejido conectivo o como variación normal en la población general.

La presencia de una relación reducida entre segmento superior y segmento inferior ($<0,85$ para adultos blancos) y ratio envergadura y estatura incrementada ($>1,05$ para adultos) contribuye en un solo punto en el score sistémico. La escoliosis de al menos 20° de ángulo de Cobb o una exagerada cifosis toracolumbar, una extensión reducida del codo, los hallazgos faciales (dolicocefalia, fisura palpebral baja, enoftalmos, retrognatia e hipoplasia malar) y la presencia de estrías atróficas (no asociadas con cambios de peso acentuados) tienen asignados un punto cada una.

Se eliminan así de la nosología actual la hiperlaxitud articular, el arco paladar aumentado y la hernia recurrente o incisional.

Crterio genético

En la nosología revisada se otorga un peso mayor a la genética en el diagnóstico de SMF y los síndromes relacionados, estableciéndose criterios de causalidad a las mutaciones en *FBN1*.

En el caso de que la mutación haya sido descrita previamente, debe demostrarse cosegregación familiar. Si la mutación no está descrita previamente, se deben tener en cuenta que tenga probabilidad de ser patogénica (mutación sin sentido o *non-sense*, inserción/delección, mutaciones *splice site* o *missense* de determinadas características, etc.), y debe demostrarse, si es posible, cosegregación en la familia.

Diagnóstico diferencial

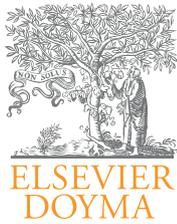
Hay varias entidades en las que se reconocen manifestaciones clínicas que se superponen con el SMF en los sistemas cardiovascular, ocular y esquelético. Esto incluye entidades con aneurisma aórtico (SLD, válvula aórtica bicúspide, aneurisma aórtico torácico familiar, SEDv, síndrome de tortuosidad arterial), ectopia lentis (síndrome de ectopia lentis, síndrome de Weil-Marchesani, homocistinuria y síndrome de Stickler) o manifestaciones sistémicas del SMF (síndrome de Shprintzen-Goldberg, aracnodactilia contractural congénita o síndrome de Beals, SLD, fenotipo MASS y SPVM).

Conclusiones

La evaluación diagnóstica del SMF es inevitablemente compleja debido a la alta variabilidad de presentación de los individuos afectados, la dependencia de la edad en muchas de las manifestaciones, ausencia de *gold standards*, y el amplio diagnóstico diferencial. Esta nueva propuesta en el diagnóstico del SMF pretende facilitar una correcta y precoz identificación por los profesionales que la atienden y así mejorar el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ammash NM, Sundt TM, Connolly HM. Marfan syndrome-diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol.* 2008;33:7-39.
2. Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop Paris.* 1896;13:220-1.
3. Mc Kusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. *Circulation.* 1955;11:321-42.
4. Beighton P, De Paepe A, Danks D, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988;29:581-94.
5. De Paepe A, Deveraux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;62:417-26.
6. Loeys B, Nuytinck L, Belvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene *FBN1* because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med.* 2001;161:2447-54.
7. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476-85.
8. Roman MJ, Deveraux RB, Kramer Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64:507-12.



Preguntas y respuestas

Manejo de la afectación cardiovascular en el síndrome de Marfan

Management of cardiovascular involvement in Marfan syndrome

Martín Thomas Yoles^a y Río Aguilar Torres^{b,*}

^a Hospital Dos de Maig, Barcelona, España

^b Unidad de Fisiología Médica, Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de mayo de 2011

Aceptado el 25 de mayo de 2011

Introducción

El síndrome de Marfan (SM) es una afectación hereditaria multisistémica del tejido conectivo con gran heterogeneidad fenotípica, por las más de 500 mutaciones implicadas reconocidas y también por la gran variabilidad posible en la expresión de una misma mutación del gen responsable de codificar la fibrilina 1 (FBN1). A pesar del favorable impacto en el pronóstico de avances introducidos en las últimas décadas, las complicaciones cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte en el SM. Dada la elevada mortalidad prematura, en pacientes con SM no tratados es fundamental instaurar medidas tempranas para aumentar su esperanza de vida.

En esta revisión se expondrán recomendaciones prácticas extraídas de Guías relativas al manejo de las manifestaciones cardiovasculares en el SM, desde el diagnóstico y el seguimiento hasta el tratamiento, basadas en información obtenida de estudios de seguimiento, ensayos aleatorizados y modelos experimentales¹⁻³.

Afectación cardiovascular en el SM

Las manifestaciones cardiovasculares del SM pueden afectar al corazón, entre las que destaca la afectación mitral, o a los grandes vasos, la arteria pulmonar y la aorta; la patología aórtica es la que presenta mayor impacto pronóstico³. La enfermedad aórtica está presente en el 60-80% de los adultos con SM y, hasta la introducción de la cirugía profiláctica de la aorta proximal, sus complicaciones eran responsables de hasta el 90% de la mortalidad. La afectación típica de la aorta en el SM consiste en la progresiva dilatación de la raíz, comenzando a nivel de los senos de Valsalva, aunque puede extenderse a otros segmentos. El aneurisma de aorta ascendente puede ocasionar disección, rotura aórtica aguda o insuficiencia aórtica (IAo).

En la histopatología, los segmentos aórticos afectados presentan degeneración de la capa media parietal, con fragmentación y desorientación de fibras que finalmente conlleva la pérdida de la lámina elástica y su reemplazo por una matriz desorganizada de proteoglicanos. Las regiones de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rioaguilar@pulso.com (R. Aguilar Torres).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.05.008

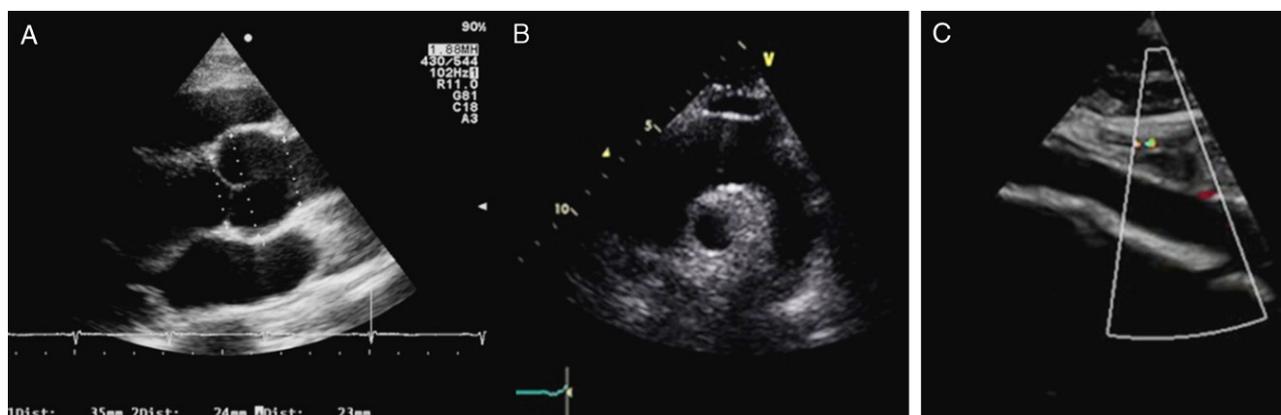


Figura 1 – Ecocardiograma transtorácico. A) El eje paraesternal largo muestra la raíz aórtica y la aorta ascendente y sus diámetros. B) El eje supraesternal muestra la aorta ascendente, el cayado y la aorta torácica descendente proximal. C) Aorta abdominal.

degeneración y la escasez de células dan una imagen lacunar, conocida como necrosis quística de la media, que no es ni necrosis, ni quística ni patognomónica del SM, y que puede presentarse en otras enfermedades degenerativas como la hipertensión arterial (HTA). La continua destrucción de las fibras elásticas de la media aumenta progresivamente la rigidez aórtica, facilitando la dilatación y el adelgazamiento de la pared. Todo ello aumenta la tensión parietal y facilita, aún más, el daño de fuerzas de torsión y cizallamiento que actúan sobre las capas íntima y media de la aorta a lo largo del ciclo cardiaco. El estrés hemodinámico, que provoca daño parietal aórtico incluso en tejido normal, en el SM exagera la elastólisis exagerada debida a metaloproteasas, y la disregulación del factor de crecimiento β transformador de citoquinas (TGF- β) que promueve la apoptosis de células musculares lisas vasculares. El resultado final es un círculo vicioso que acelera la degeneración parietal y provoca dilatación aórtica progresiva, que se intensificará por estados de sobrecarga de presión como la HTA, o de volumen, como la IAO².

Manejo de la afectación aórtica

De forma resumida, el manejo de la patología de la aorta en el SM consiste en:

- Estudio clínico y mediante técnicas de imagen para detectar y cuantificar la progresión de la dilatación aórtica.
- Terapia farmacológica y otras medidas dirigidas a retrasar la dilatación y prevenir las complicaciones.
- Cirugía electiva de la aorta cuando su dilatación suponga un riesgo elevado o exista regurgitación relevante.

Diagnóstico y seguimiento de los pacientes

La evaluación clínica inicial de todo paciente con sospecha de SM debe incluir anamnesis y examen físico completos. El diagnóstico de certeza se puede alcanzar casi en el 90% de los casos mediante la clasificación nosológica de Gante²; el empleo de estudios genéticos y el diagnóstico diferencial se discutirán en otro artículo de esta monografía.

Para completar la información sobre criterios diagnósticos (tabla 1) se realizará una técnica de imagen que permita evaluar la aorta ascendente y las válvulas cardíacas. El ecocardiograma transtorácico (ETT) representa la principal técnica para el diagnóstico del compromiso cardiovascular en la aorta ascendente, proximal y el cayado (fig. 1). Los diámetros máximos del anillo, de los senos de Valsalva, de la unión sinotubular y de la aorta ascendente deben ser medidos perpendicularmente al eje longitudinal de la aorta (fig. 2). Los datos obtenidos serán comparados en nomogramas con los valores esperados según la edad, el sexo y la superficie corporal (SC)¹. La severidad de la afectación aórtica se relaciona con el grado y la extensión de la dilatación, siendo mayor cuando se extiende desde la raíz por la aorta ascendente hasta el cayado. El segundo ETT se realizará a los 6 meses del diagnóstico para determinar la velocidad de crecimiento. Si el diámetro permanece estable, el ETT puede realizarse anualmente, pero si se detecta dilatación acelerada o cuando se aproxima a 45 mm, la evaluación deberá ser más frecuente (tabla 2).

A pesar de que la ETT es la técnica más utilizada para monitorizar el tamaño de la raíz aórtica, su precisión depende del

Tabla 1 – Criterios de Gante: afectación cardiovascular en el síndrome de Marfan

Criterios mayores	Criterios menores
Dilatación de la aorta regurgitación con o sin regurgitación, con compromiso de al menos los senos de Valsalva	Prolapso mitral con o sin regurgitación
Disección de la aorta ascendente	Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa, en pacientes <40 años de edad
	Calcificación del anillo de edad
	Calcificación <40 años de edad
	Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o la aorta abdominal en pacientes <50 años de edad

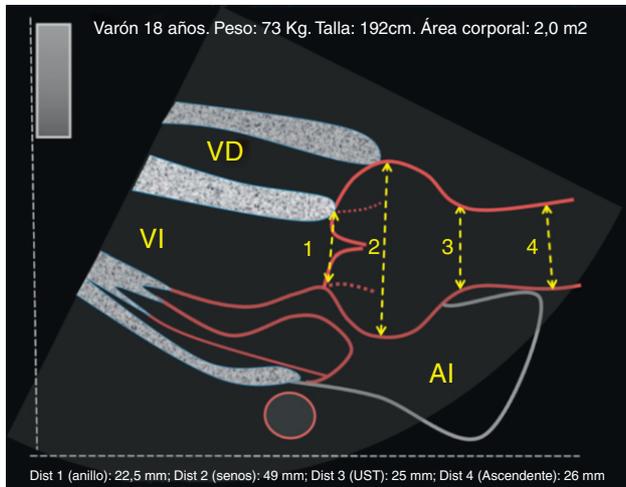


Figura 2 – Esquema de ecocardiograma transtorácico (ETT), proyección paraesternal. Se muestran los niveles de medición de la aorta proximal.

operador. La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) son más precisas y deben ser usadas si el ETT no da una imagen adecuada de la aorta. Es conveniente saber que las medidas ecocardiográficas, al realizarse entre bordes internos, pueden ser hasta 4 mm inferiores a las obtenidas con RM o TC, en las que se incorpora el grosor de la pared.

Prevención de complicaciones cardiovasculares

Tratamiento farmacológico

Betabloqueantes. Diversos ensayos clínicos han demostrado que, al disminuir el estrés hemodinámico en la aorta proximal, los betabloqueantes, especialmente si se emplean desde etapas precoces de la enfermedad, pueden enlentecer el ritmo de dilatación de la aorta y retrasar el momento de aparición de las complicaciones aórticas en el SM (IAo, disección, necesidad de cirugía; insuficiencia cardíaca congestiva; o muerte). Estos beneficios se han observado en todos los grupos de edad, aunque son más marcados en pacientes con dilatación aórtica

Tabla 2 – Seguimiento cardiovascular en el síndrome de Marfan

Anamnesis, examen físico, ecocardiograma:

- Al inicio y a los 6 meses^a
- Posteriormente: cada año, si el ritmo de crecimiento es estable y sin complicaciones^a

TC o RM:

- Si hay dilatación o disección aórticas.
- Tras la cirugía, antes del alta, a los 6 meses, y luego anualmente.

La evaluación será más frecuente a medida que la raíz aórtica se acerque a 45 mm o si se registra una tasa de crecimiento acelerada (>5 mm/año)

^aRecomendaciones clase I, nivel de evidencia C.

^bSe considera de utilidad corregir los diámetros aórticos de acuerdo a la edad y el tamaño corporal (clase IIa, nivel de evidencia C).

Adaptada de Hiratzka et al¹.

Tabla 3 – Tratamiento farmacológico en el síndrome de Marfan

Betabloqueantes	Usar siempre en SM, salvo en casos de intolerancia ^a
	Atenolol: más utilizado (larga vida media y cardioselectividad) Dosis: titular hasta FC en reposo <60 lpm y <100 lpm en ejercicio, si la PA lo permite. Monitorizar la eficacia y las dosis en visitas periódicas
Antagonistas del calcio	Verapamilo: fármaco de segunda línea en pacientes que no toleran el betabloqueo
IECA	Asociado a betabloqueante cuando se necesite medicación adicional para controlar la PA, especialmente aquellos con disección crónica
ARA II	Bloqueo AT1 (losartán) asociado a betabloqueo; en ensayos pequeños no aleatorizados, mayor eficacia en retrasar el ritmo de crecimiento aórtico ^b . Bloqueo AT2, asociado a betabloqueo; uso alternativo a IECA cuando se necesite medicación adicional para el control de PA

^a Recomendación clase I, nivel de evidencia B.

^b Recomendación clase IIa, nivel de evidencia B.

no severa. Actualmente las guías recomiendan usar betabloqueantes en dosis adecuadas en todos los pacientes con SM que los toleren, independientemente del grado de dilatación aórtica. Dado que la velocidad de crecimiento de la aorta cambia a lo largo de la vida, presentando un pico prepuberal, se recomienda iniciar el tratamiento en la infancia y mantenerlo de por vida, incluso en pacientes sometidos a cirugía profiláctica de la aorta. Los efectos del tratamiento farmacológico deben evaluarse periódicamente para asegurar un manejo óptimo de la FC y de la PA (tabla 3).

Bloqueo del sistema renina-angiotensina. La influencia del sistema renina-angiotensina (SRA) en la degeneración parietal aórtica del SM parece cada vez más importante. La angiotensina II (ATII) estimula la expresión de metaloproteasas y promueve la apoptosis de células musculares lisas de la pared aórtica. Los modelos experimentales han demostrado que la deficiencia de FBN1 aumenta el TGF- β activo, causando detención del ciclo de diferenciación celular, aumento de la apoptosis y depósito de matriz extracelular. El bloqueo del SRA, mediante inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI), produce efectos beneficiosos a distintos niveles. Los IECA contribuyen, además del control de la PA, a la disminución de la rigidez de la pared aórtica. El bloqueo selectivo del receptor tipo 1 (AT1) de la ATII podría aminorar los efectos deletéreos del TGF- β , independientemente de sus efectos sobre el control de la PA. Aunque en modelos murinos el losartán ha demostrado detener e incluso revertir manifestaciones del SM, incluyendo el aneurisma aórtico y sus complicaciones, se está a la espera de los resultados de ensayos controlados en humanos que actualmente están en curso.

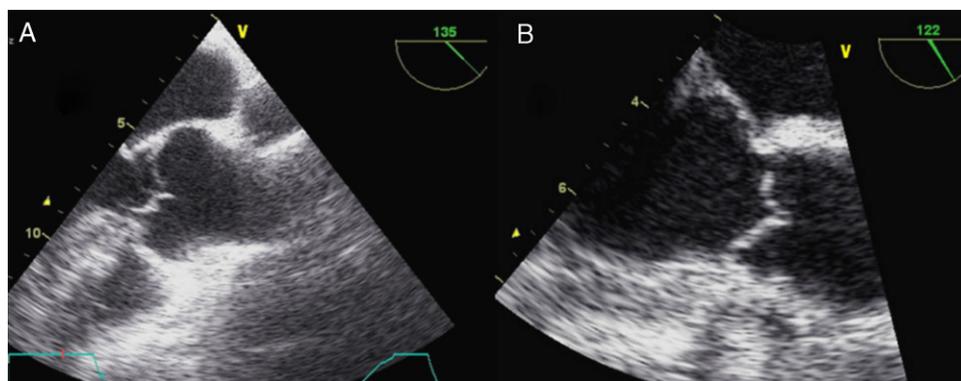


Figura 3 – Cirugía electiva aórtica. Estudio transesofágico. A) Dilatación de la raíz aórtica con incompetencia valvular. B) Resultado tras la cirugía de reimplantación de la aorta (técnica de David).

Es importante insistir que el tratamiento médico, basado fundamentalmente en el beta-bloqueo, al que se puede asociar el bloqueo del SRA, sirve para retrasar la dilatación aórtica³, pero ningún fármaco, hasta el momento, ha demostrado prevenir el desarrollo de disección ni evitar la necesidad de cirugía en humanos.

Actividad física

Para reducir el estrés hemodinámico en el SM, la restricción de la actividad física complementa la terapia farmacológica. El ejercicio isométrico intenso está contraindicado debido a los aumentos marcados de la PA periférica y al estrés de la pared aórtica proximal². También están contraindicados los deportes de competición, los de contacto y los que incluyen cambios marcados en la presión atmosférica, para prevenir el traumatismo arterial y el neumotórax. Dado que el ejercicio dinámico se asocia con menor estrés aórtico, por la disminución de la resistencia vascular periférica y de la PA diastólica, en pacientes sin riesgo elevado se considera segura la práctica de actividad aeróbica hasta de moderada intensidad (tabla 4).

Cirugía profiláctica de la aorta proximal

Adultos

En el SM se recomienda cirugía profiláctica de la raíz aórtica y de la aorta ascendente, por la elevada mortalidad del reemplazo aórtico de emergencia y porque la disección tipo A y la rotura aórtica son las complicaciones con mayor impacto en la supervivencia. Aunque técnicamente más complejas, las técnicas de conservación valvular, remodelado o reimplantación (fig. 3) suelen preferirse en general a los tubos valvulados, siempre que se ofrezcan buenos resultados³⁻⁶.

Dado que el riesgo de disección y la mortalidad son proporcionales al tamaño de la aorta proximal, las guías recomiendan cirugía electiva en adultos cuando el diámetro externo es ≥ 50 mm. La cirugía también debe ser considerada en pacientes con diámetro < 50 mm y que presenten factores de riesgo adicional: a) rápido crecimiento del diámetro aórtico (> 5 mm/año); b) antecedente familiar de disección o rotura aórtica, y c) presencia de IAO significativa (tabla 5).

Respecto al *timing* de la cirugía electiva, se deben hacer algunas consideraciones. Según el valor del umbral de diámetro, una proporción más o menos importante de pacientes

presentarán complicaciones sin alcanzar este valor o se someterán injustificadamente al riesgo quirúrgico de un procedimiento electivo estando alejados aún de complicaciones. Resulta importante incorporar otra información, como el

Tabla 4 – Recomendaciones para la actividad física en el síndrome de Marfan

Tipo de paciente	Recomendación
Todo paciente con SM Cualquier grado de dilatación de raíz aórtica	Evitar deportes de contacto y con riesgo de impacto corporal
Bajo riesgo: todos los siguientes Sin dilatación de raíz aórtica • Adultos, raíz < 40 mm • Niños y adolescentes: raíz Z-score < 2 Insuficiencia mitral menor que moderada Sin antecedentes familiares de riesgo: • Disección o muerte súbita	Actividad estática y dinámica de intensidad baja y moderada ^a
Riesgo: alguno de los siguientes Dilatación de raíz aórtica • Adultos, raíz ≥ 40 mm • Niños y adolescentes: raíz Z-score ≥ 2 Insuficiencia mitral moderada o severa Cirugía previa de raíz aórtica Disección crónica Antecedentes familiares de: • Disección o muerte súbita	Solo aconsejable actividad dinámica de baja intensidad

El tratamiento betabloqueante se considera estándar para todos los pacientes.

^aFC máxima durante actividad < 100 lpm (adultos) y hasta 110 lpm (niños) con betabloqueo.

^bSi hay práctica deportiva habitual, es conveniente el seguimiento del ritmo de crecimiento de la raíz aórtica mediante ETT semestral. La presencia de insuficiencia aórtica importante con dilatación de la raíz hace desaconsejable cualquier tipo de práctica deportiva.

Basada en Maron et al. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1340-1345.

Tabla 5 – Criterios para cirugía electiva de la aorta proximal en adultos con síndrome de Marfan

Recomendaciones clase I, nivel de evidencia C
 Diámetro externo de la aorta proximal ≥ 50 mm
 <50 mm con alguno de los siguientes factores de riesgo:
 • Antecedente familiar de disección o de rotura aórtica
 • Rápida progresión del diámetro aórtico (>5 mm/año)
 • Insuficiencia aórtica significativa (moderada o mayor)

Recomendaciones clase IIa, nivel de evidencia C
 En mujeres con SM que deseen el embarazo parece razonable reemplazo de raíz y aorta ascendente cuando el diámetro >40 mm
 Se recomendará cirugía aórtica cuando el cociente del área máxima aórtica proximal (en cm^2) dividido por la estatura en metros sea superior a 10, ya que los pacientes más bajos y el 15% de los pacientes con SM tienen disección aórtica con diámetros <50 mm

Adaptada de Hiratzka et al¹.

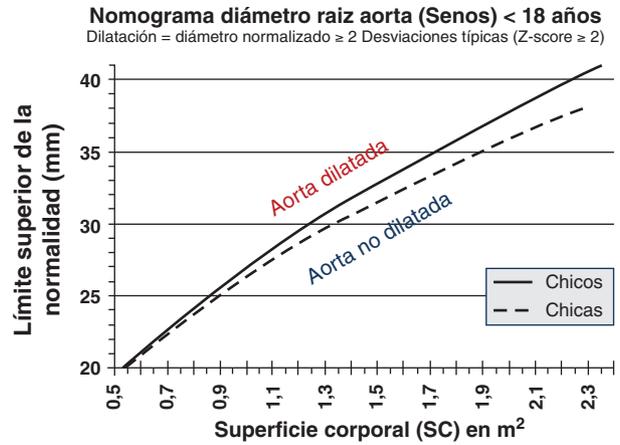


Figura 5 – Nomograma del diámetro de la raíz de la aorta para población pediátrica. Modificado de Gautier M et al. Am J Cardiol. 2010;105:888-894.

ritmo de crecimiento, y ajustar diámetros por el tamaño corporal. La SC, empleada en muchos nomogramas al contemplar el peso, puede modificar artificialmente el umbral quirúrgico. La tendencia actual es corregir según la estatura, para que en sujetos de menor estatura —especialmente mujeres— pero con riesgo de complicación pueda indicarse cirugía aun cuando sus diámetros estén más próximos a 45 que a 50 mm (fig. 4). En la práctica, la indicación quirúrgica se empieza a considerar cuando la aorta está dilatada (≥ 2 desviaciones por encima de la media, Z-score ≥ 2) o cuando se aproxima a 45 mm

de diámetro (antes si la estatura es inferior a 170 cm). Los resultados quirúrgicos son determinantes para indicar cirugía profiláctica, preferentemente conservando la válvula y con muy baja mortalidad, obligatoriamente inferior al 5%^{7,8}.

Niños y adolescentes

Al ser las complicaciones aórticas infrecuentes antes de los 12 años, establecer una relación con el diámetro es más difícil que en adultos. La cirugía electiva de la aorta en población

	Sexo	Estatura (cm)	Peso (Kg)	S.C (m ²)
3 meses Pre-parto	M	177	64	1,79
	Medida (mm)	Media (mm)	LSN (mm)	Z-Score
Senos ao	38	28,9	33,7	3,79
Ratio diámetro senos: 1,31 (31% mayor que la media esperada)				
	Sexo	Estatura (cm)	Peso (Kg)	S.C (m ²)
3 meses Post-parto	M	177	70	1,86
	Medida (mm)	Media (mm)	LSN (mm)	Z-Score
Senos ao	45	30,5	35,3	3,0
Ratio diámetro senos: 1,48 (48% mayor que la media esperada)				
Tasa de crecimiento : 7 mm / 6 meses (18%)				

Figura 4 – Toma de decisiones sobre la cirugía electiva. La toma de decisiones puede ser muy compleja, a veces con contradicciones entre criterios, como se puede ver en este ejemplo hipotético: Mujer >18 años con SM y gestación avanzada (no siguió recomendaciones). Acude a control en el quinto mes de gestación, la paciente no se quería operar antes de decidir el embarazo. La raíz aórtica con <40 mm, ratio 1,3, no haría recomendable la cirugía electiva, según las guías. A los 3 meses postparto la raíz ha crecido hasta 45 mm, la ratio de 1,5 y la tasa de crecimiento aórtico harían recomendable la intervención electiva sobre la raíz. No obstante, debido a la ganancia de peso, el Z-score habría disminuido. LSN: límite superior de la normalidad.

A				
	Sexo	Estatura (cm)	Peso (Kg)	S.C (m ²)
	M	192	72	2,00
	Medida (mm)	Media (mm)	LSN (mm)	Z-Score
Anillo	23	22,3	27,1	0,30
Senos	45	31,2	37,9	3,67
UST	24	25,2	30,9	-0,48
Ascendente	25	25,0	31,3	0
Ratio diámetro senos: 1,44 (44% mayor que la media esperada)				
B				
	Sexo	Estatura (cm)	Peso (Kg)	S.C (m ²)
	H	192	73	2,01
	Medida (mm)	Media (mm)	LSN (mm)	Z-Score
Anillo	22,5	22,4	27,2	-0,18
Senos	49	31,3	38,0	4,49
UST	25	25,3	31,0	-0,10
Ascendente	26	25,1	31,4	0,33
Ratio diámetro senos: 1,56 (56% mayor que la media esperada) Crecimiento: 4 mm / 6 meses (8,9% en 6 meses)				

Figura 6 – Síndrome de Marfan (SM) y cirugía electiva de la raíz aórtica: toma de decisiones y timing. Caso hipotético. Varón de 18 años. Panel superior (A), SM, datos de medidas aórticas en el primer estudio ecocardiográfico y en el estudio a los 6 meses (panel inferior, B). La poca adiposidad que caracteriza a los pacientes más jóvenes con SM hace que, para una misma estatura y diámetro aórtico, el Z-score y la ratio en porcentaje sean mayores cuanto más delgado se está. De ahí que algunos expertos opinen que es preferible en el SM corregir los diámetros tan sólo teniendo en cuenta la estatura.

infantil (hasta 18 años) con SM se recomienda cuando el diámetro aórtico excede los 50 mm, ante el rápido crecimiento aórtico (>10 mm/año), ante el desarrollo de IAo, o cuando hay afectación simultánea de la válvula mitral. En cuanto al *timing*, es necesario sopesar el riesgo de disección y el retraso del momento quirúrgico para evitar *mismatch* protésico, ya que los niños seguirán creciendo. Los nomogramas pediátricos han sido recalculados para mejorar su correspondencia con los de adultos (fig. 5). La normalización por sexo, edad y SC parece adecuada, aunque habrá que definir mejor cuál es la dilatación de riesgo en la que los beneficios de la cirugía profiláctica inequívocamente superan los riesgos. En la figura 6 se presentan ejemplos hipotéticos en la toma de decisiones.

Cirugía electiva de la aorta descendente

Aunque la cirugía electiva de la aorta descendente es actualmente más segura, continúa existiendo riesgo de paraplejía (que debería ser inferior al 5%) dependiente de la experiencia del grupo, de la extensión del segmento aórtico a reemplazar y de la protección medular. Puesto que el riesgo operatorio

aumenta en la emergencia (disección o rotura), y dada la limitación para el uso de stents en estos pacientes, se recomienda el reemplazo profiláctico del segmento aórtico comprometido cuando el diámetro es >55 mm (recomendación clase I, nivel de evidencia: C)^{1,7}.

Tratamiento de las complicaciones aórticas agudas (tabla 6)

Disección de aorta ascendente (tipo A)

Dada la naturaleza impredecible de la disección aórtica en el SM, hay que educar a los pacientes sobre los síntomas de la disección aguda. Como en la población general, la disección aguda tipo A en el SM es una emergencia quirúrgica en la que deben reemplazarse los senos y la suficiente extensión de la aorta ascendente.

Disección de aorta descendente (tipo B)

La disección tipo B representa aproximadamente un 10% de las disecciones agudas en el SM. Como en otros pacientes, inicialmente se recomienda el tratamiento médico, salvo

Tabla 6 – Tratamiento de complicaciones aórticas en el síndrome de Marfan

Dissección de aorta ascendente Tipo A	Emergencia quirúrgica ^a
Dissección de aorta descendente Tipo B aguda	Manejo inicial: tratamiento médico ^a Tratamiento quirúrgico indicado si ^b : <ul style="list-style-type: none"> • Isquemia de miembros o visceral • Progresión de la disección • Aumento acelerado del diámetro aórtico • Incapacidad de controlar la PA o síntomas (dolor...)
Dissección de la aorta descendente Tipo B crónica Terapia endovascular	En ausencia de comorbilidad elevada, cirugía abierta si el diámetro >55 mm ^a Los stents de la aorta descendente no están indicados en pacientes con SM, salvo riesgos que prohíban la cirugía abierta convencional

^aRecomendación clase I, nivel de evidencia B.
^bManejo posterior: betabloqueo, medicación adicional si es necesaria para el control de la PA, y seguimiento con RM o TC según los síntomas, el diámetro y el ritmo de crecimiento aórtico.

complicación o falta de respuesta, en cuyo caso debe considerarse la cirugía. Se recomienda la realización rutinaria de TC o angio-RM de la aorta completa si la descendente es grande o si se ha diseccionado tras la reparación de una disección tipo A. En la disección crónica tipo B se recomienda la cirugía abierta cuando, en ausencia de comorbilidad importante, se superan los 55 mm.

Terapia endovascular: stents

Aunque la experiencia con endoprótesis en la disección aórtica tipo B aguda o crónica en el SM es limitada, se ha observado que a pesar del correcto implante del stent, con trombosis total de la falsa luz, la aorta continúa dilatándose. Por este motivo se recomienda no utilizar stents aórticos en el SM, salvo riesgo prohibitivo para la cirugía convencional. Los pseudoaneurismas tras reemplazo aórtico pueden ser una excepción cuando es posible anclar al injerto previo un stent que selle el «cuello» del falso aneurisma como alternativa a la re-toracotomía.

Recomendaciones tras intervención aórtica en el SM

Tras la reparación de la aorta, los injertos, relativamente rígidos, causan y tensionan hacia territorios contiguos: coronarios, cayado y troncos principales y la aorta descendente, predisponiendo al desarrollo tardío de aneurismas y disección. Los pacientes deben mantener los betabloqueantes y ser seguidos mediante técnicas de imagen de por vida, restringiendo la irradiación por TC cuando sea posible (tabla 7).

Tabla 7 – Seguimiento tras cirugía aórtica en el síndrome de Marfan^a

Postcirugía electiva o no Antes del alta A los 6 meses	TC o RM ^b : aorta completa TC o RM: valorar diámetros. • Estables: anual • Progresión: cada 6 meses
Anualmente	De por vida, salvo inestabilización.
Aparición de complicaciones Dissección de aorta o hematoma intramural tipo A o tipo B	TC o RM a los 1,3, 6 y 12 meses Si posteriormente estable: anual

^aRecomendaciones clase IIa, nivel de evidencia C.
^bLa aorta debe ser valorada en su totalidad, no solamente la porción ascendente, ya que una gran proporción (casi un tercio) de los eventos aórticos que comprometen la aorta distal ocurren durante el seguimiento de estos pacientes.

Manejo de la afectación cardiovascular no aórtica

Afectación valvular

La afectación mitral y la tricúspide constituyen el hallazgo cardíaco más frecuente en el SM, aunque la tricúspide raramente tiene repercusión. Las alteraciones del tejido conectivo mitral conducen al crecimiento con aspecto mixoide, con elevado contenido aéreo en su interior, si bien la histología y la morfología de la mitral en pacientes con SM son diferentes de la afectación valvular mixoide clásica. En el SM los velos, aunque más gruesos de lo normal (fig. 7), son más largos y delgados que las mixoides y con menor celularidad². Los pacientes con SM presentan más frecuentemente compromiso de ambos velos o del velo anterior, lo que, junto con la laxitud del aparato valvular, hace que el prolapso mitral sea más frecuente en el SM. En estos pacientes el prolapso puede producir insuficiencia mitral moderada o mayor hasta en el 25% de los casos. También es característica la tendencia a la calcificación temprana del anillo, lo que constituye un criterio diagnóstico menor. En las formas más graves del SM, que se inician en los primeros años de vida, la afectación mitral puede causar insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar con resultados quirúrgicos muy desfavorables en menores de 2 años, siendo una causa de mortalidad importante en niños con SM. En adolescentes y adultos la reparación quirúrgica de la insuficiencia mitral severa se asocia con una elevada supervivencia libre de eventos. La cirugía mitral aislada es infrecuente, y la mayoría de las ocasiones se realizan procedimientos combinados reparadores sobre la aorta y la mitral para evitar la anticoagulación. La calcificación extensa del anillo mitral es la principal contraindicación para la reparación mitral en el SM. Es importante insistir que la insuficiencia mitral severa no corregida afecta adversamente al estrés hemodinámico aórtico y a la función ventricular en el SM.

Otras manifestaciones cardiovasculares del SM

La dilatación de la raíz del tronco de la arteria pulmonar es menos frecuente que la aórtica, y raramente provoca

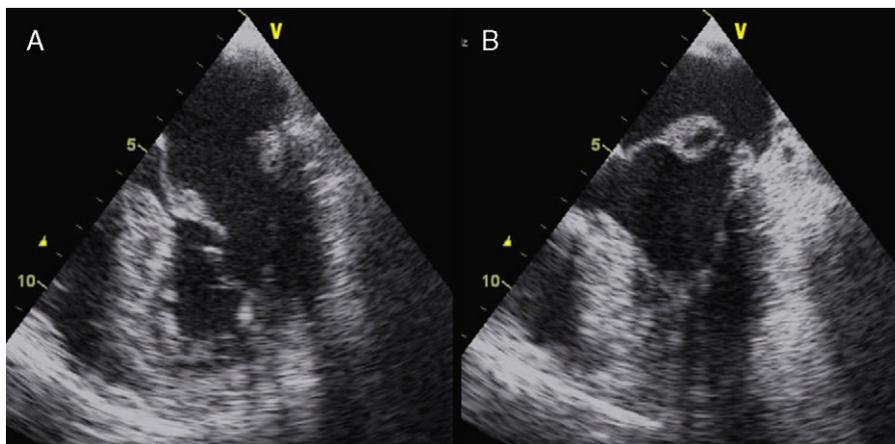


Figura 7 – Afectación mitral en el síndrome de Marfan. Ecocardiograma transesofágico, proyección del eje largo de 4 cámaras (0°). A) En telediástole se aprecia el aumento del grosor valvular con elongación de cuerdas. B) En telesístole se observa abombamiento de ambos velos, con prolapso amplio de la valva anterior.

disección. En el SM podrían darse alteraciones de la conducción auriculoventricular y de la repolarización ventricular (QT prolongado, alteración del ST y ondas U), que podrían asociarse a arritmias ventriculares, pero no está claro si estas alteraciones son secundarias a una miocardiopatía primaria genuina o a dilatación ventricular debida a regurgitaciones evolucionadas⁵.

Conclusiones

En las últimas décadas se han producido importantes modificaciones en el pronóstico del SM, que además del riesgo de muerte súbita ocasiona múltiples trastornos. El manejo cardiovascular de estos pacientes se basa en tres pilares dirigidos a aumentar la esperanza y la calidad de vida: estratificación del riesgo, tratamiento médico y cirugía aórtica profiláctica.

Las técnicas de imagen contribuyen a estratificar el riesgo y a seleccionar mejor los casos y el momento más adecuados para la cirugía electiva.

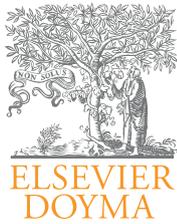
Todos los pacientes deben ser tratados tempranamente, al menos, con betabloqueantes. Mientras tanto, seguirán evaluándose nuevas terapias, dirigidas no a retrasar las complicaciones sino a detener o incluso revertir cambios patológicos.

Cada vez más pacientes con SM llegarán a etapas avanzadas de la vida y plantearán nuevos retos: pacientes intervenidos, enfermedad mitral más evolucionada, patología de la aorta descendente. . . Se pondrá a prueba el conocimiento

adquirido, y será imprescindible el trabajo en equipo desde unidades multidisciplinarias especializadas. La atención integral a pacientes con SM, como ya hemos aprendido, es algo más que disponer de un programa de cirugía de la aorta.

BIBLIOGRAFÍA

- Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: Executive Summary. *Circulation*. 2010;121:1544-79.
- Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008;117:2802-13.
- Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation*. 2005;111:e150-7.
- Canadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: Treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:266-76.
- Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1965-76.
- Kodolitsch Y, Robinson P. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart*. 2007;93:755-60.
- Treasure T. Cardiovascular surgery for Marfan syndrome. *Heart*. 2000;84:674-8.
- Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, et al. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how? *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1834-9.



Preguntas y respuestas

Cirugía profiláctica de la aorta y tratamiento del prolapso de la válvula mitral en el síndrome de Marfan

Prophylactic surgery of the aorta and treatment of mitral valve prolapse in Marfan syndrome

Carlos Porrás Martín*, M. José Mataró López y Gemma Sánchez Espín

Unidad de Marfan y de Cirugía reparadora de la válvula aórtica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de mayo de 2011

Aceptado el 24 de mayo de 2011

Introducción

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria que afecta a diversos órganos y sistemas. La afectación cardiovascular determina el pronóstico vital de los afectados de este síndrome, ya que la disección de la aorta es la principal causa de muerte de estos pacientes. De hecho, la cirugía profiláctica de la dilatación de la raíz aórtica es la medida terapéutica de mayor impacto sobre la supervivencia de los individuos con síndrome de Marfan¹.

Manifestaciones cardíacas

Son criterios mayores diagnósticos la disección de aorta ascendente y la dilatación de la misma, con o sin regurgitación valvular. Otras patologías que se presentan también con alta prevalencia son el prolapso valvular mitral, con o sin

insuficiencia mitral, la dilatación de la arteria pulmonar, la persistencia del foramen oval permeable y la dilatación y/o disección de la aorta torácica descendente o abdominal.

Cirugía de la aorta ascendente

La finalidad de la cirugía es sustituir la raíz aórtica, preservando o sustituyendo la válvula aórtica. La técnica de Bentall y de Bono ha sido considerada clásicamente como el *gold standard* en el tratamiento de estos pacientes. Consiste en reemplazar la raíz y la válvula aórtica con un injerto compuesto formado por un injerto vascular de dacron (recto o con morfología que remeda a los senos de Valsalva) y una prótesis valvular; las arterias coronarias han de reimplantarse al injerto vascular de dacron. Diversas variaciones técnicas (inclusión vs interposición, *button technique*, modificaciones de Cabrol o Svensson) han ido surgiendo con el paso de los años intentando reducir las complicaciones precoces (sangrado, oclusión coronaria) y

* Autor para correspondencia.

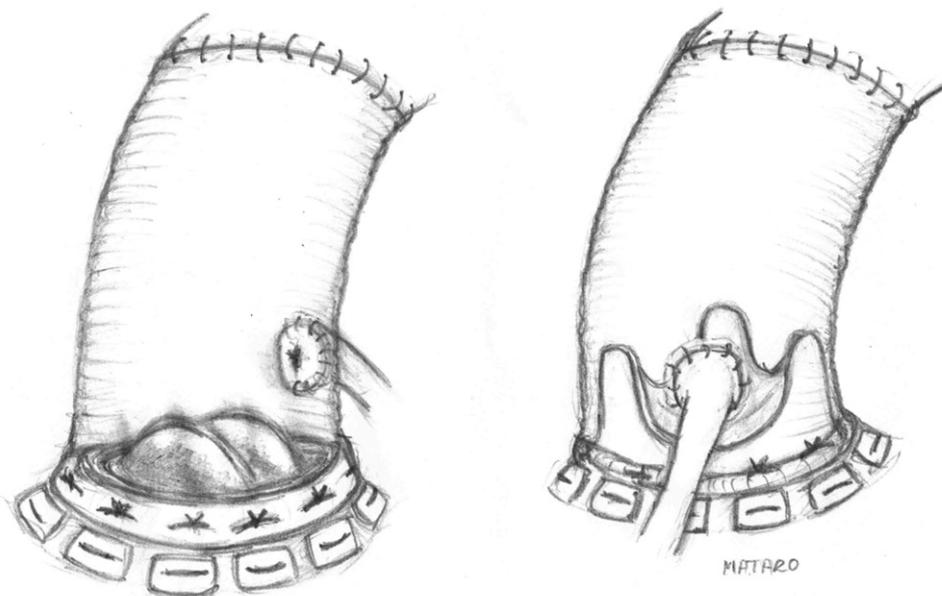


Figura 1 – Sustitución de la aorta ascendente y de la válvula aórtica mediante técnica de Bentall y de Bono. A) Con prótesis mecánica. B) Con prótesis biológica.

tardías (seudoaneurismas anastomóticos) de la misma, siendo la más utilizada actualmente el Bentall por interposición con anastomosis de las coronarias en pastillas (*button technique*). En pacientes jóvenes se suelen implantar prótesis mecánicas, mientras que en los de mayor edad o con contraindicaciones a la anticoagulación se emplean prótesis biológicas (fig. 1).

Los resultados inmediatos y a largo plazo de la técnica son muy buenos, y las tasas de supervivencia alejada son similares a las de la población general. No obstante, los resultados empeoran considerablemente cuando la cirugía se realiza de forma emergente en el contexto de una disección aórtica²⁻⁴.

La morbilidad de los pacientes a largo plazo en gran medida está en relación con el hecho de ser portadores de una prótesis aórtica. Es por ello que en los últimos años han surgido técnicas que intentan preservar la válvula aórtica nativa, que se reimplanta al injerto vascular de dacron. Son las cirugías preservadoras de la válvula o *valve-sparing*, básicamente con dos variantes: la *reimplantation technique* o cirugía de David y la *remodelling technique* o cirugía de Yacoub; en ambos casos se talla la raíz aórtica eliminando los senos de Valsalva y la válvula se sutura a una prótesis de dacron. En el David la prótesis de dacron embute la válvula por fuera hasta el plano del anillo y la válvula se reimplanta al tubo por dentro; se puede emplear un injerto de dacron recto o con senos de Valsalva (David I) o dos tubos de dacron de distinto diámetro para recrear unos neosenos (David V). En el Yacoub el injerto de dacron se recorta remediando los senos de Valsalva y el injerto se sutura a los remanentes de tejido aórtico que quedan junto a la inserción de los velos (fig. 2). La técnica de David es la que más adeptos tiene dentro de la comunidad quirúrgica ya que teóricamente estabiliza mejor el anillo valvular, aunque hay cirujanos que preconizan el uso de la técnica de Yacoub asociada a maniobras de estabilización anular (anuloplastias con sutura o con anillos externos), pues esta técnica preserva mejor la funcionalidad de la raíz aórtica.

La cirugía preservadora puede realizarse tanto cuando la válvula aórtica es competente en el momento de la intervención como cuando no lo es, aunque en este último caso, especialmente si la regurgitación es muy antigua, en ocasiones no es posible preservar la válvula. Esto se debe a la intensa elongación que pueden presentar los velos, con tejido muy fino y friable e incluso con grandes fenestraciones, al estar sometidos a una gran tensión mecánica durante mucho tiempo.

Los resultados inmediatos de estos procedimientos son similares a los de la cirugía de Bentall, aunque su dificultad técnica es muy superior, por lo que sólo se emplean en centros de referencia.

Los resultados a largo plazo también son excelentes, con libertad de regurgitación valvular aórtica significativas y de reoperación superiores al 90% a los 10 años^{4,5}.

Dados estos buenos resultados a largo plazo, en muchos centros las cirugías tipo *valve-sparing* se han convertido en el nuevo *gold standard* para los pacientes con Marfan.

En el arco aórtico y la aorta torácica descendente se emplean las técnicas clásicas de sustitución de los segmentos afectos; el empleo de endoprótesis está contraindicado, ya que en las zonas de implantación de la prótesis no existe remodelado de la pared.

La disección tipo B se trata de igual forma que en los pacientes no Marfan, es decir, de forma médica, con control del dolor y terapia «antiimpulso», salvo que aparezcan complicaciones mayores (dolor o hipertensión incontrolables, rotura aórtica, etc.), en cuyo caso está indicada la cirugía abierta o probablemente se justifique el uso de endoprótesis.

Cirugía de la insuficiencia mitral

La laxitud del aparato subvalvular mitral es un hallazgo común en el síndrome de Marfan, provocando la presencia de

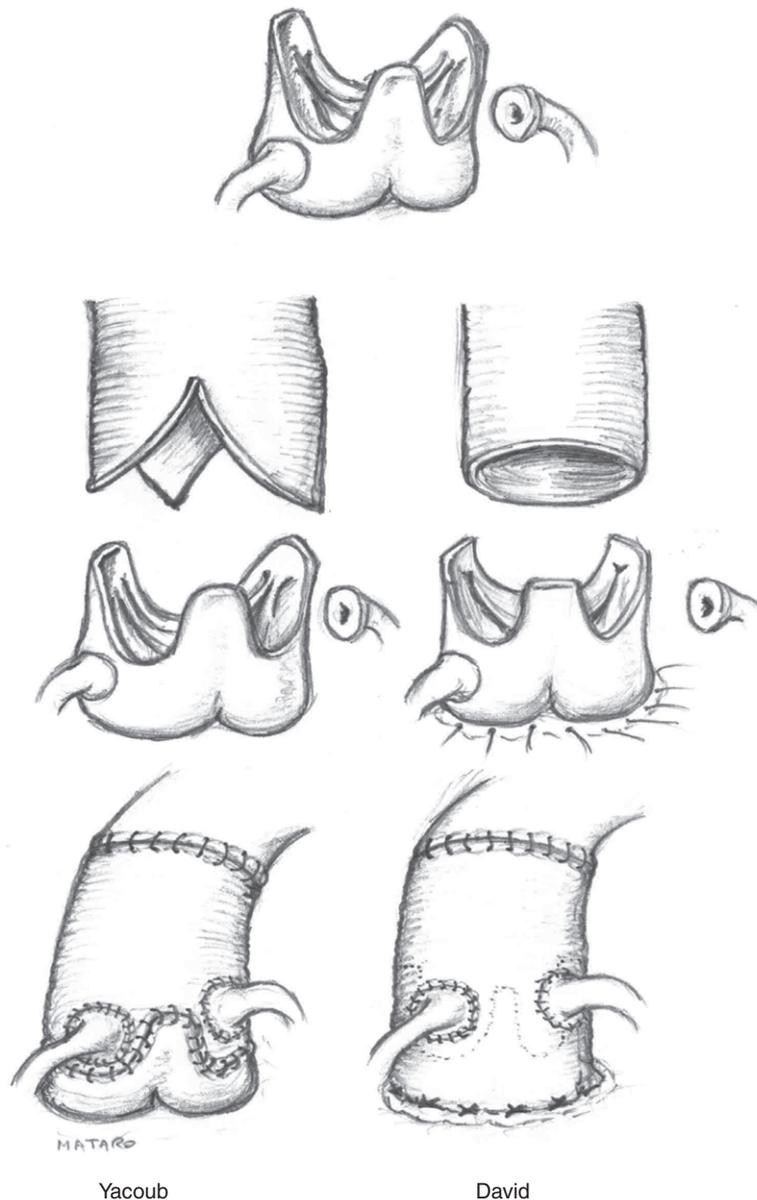


Figura 2 - Sustitución de la aorta ascendente preservando la válvula aórtica mediante técnica de Yacoub (*remodelling technique*) y de David (*reimplantation technique*). En el primer caso el injerto de dacron se recorta para adaptarse a la válvula, quedando los triángulos intercomisurales «al aire». En el segundo caso la prótesis de dacron embute los remanentes de raíz aórtica y la válvula se reimplanta al tubo por dentro.

un prolapso mitral en entre el 50 y el 80% de los casos, frente al 2,4% de prevalencia en la población general. En el 12-13% de los casos aparece una regurgitación moderada o severa⁶.

Normalmente la afectación de la válvula mitral en el paciente con síndrome de Marfan es global, presentando velos de aspecto mixoide con elongación del aparato subvalvular y de las valvas, y prolapsando habitualmente ambos velos e incluso las comisuras.

De forma similar al caso de la válvula aórtica, la técnica clásicamente empleada en los pacientes con insuficiencia mitral severa es la sustitución valvular, habitualmente por prótesis mecánicas. No obstante, y dada la alta morbilidad que éstas producen con el paso de los años en forma de eventos

tromboembólicos e infecciosos, las técnicas de reparación valvular son el verdadero patrón oro de la cirugía mitral, con resultados a largo plazo similares a los obtenidos en pacientes no Marfan.

Ante este tipo de válvulas el cirujano ha de emplear todo el armamentario técnico disponible, utilizándose de forma extensa las neocuerdas de PTFE, y siempre asociándose anuloplastias con anillo, preferentemente rígido o semirrígido. En ocasiones se emplea la técnica del doble orificio, descrita por Alfieri, menos exigente técnicamente, aunque se prefieren las técnicas de reparación anatómicas.

Los resultados inmediatos y a largo plazo son muy buenos, con mortalidades y eventos alejados muy bajos (más del

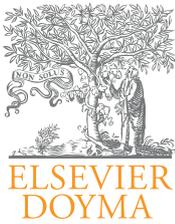
95% de libertad de reoperación a los 10 años)⁶, especialmente cuando la cirugía se indica de forma precoz.

Conclusiones

- La disección de la aorta ascendente es la principal causa de muerte de los individuos con síndrome de Marfan.
- La cirugía profiláctica de la raíz aórtica se puede llevar cabo con muy buenos resultados a corto y a largo plazo, modificando la historia natural de estos pacientes.
- Pese a que durante mucho tiempo la cirugía de Bentall se consideró el *gold standard* de la cirugía de la aorta, probablemente el nuevo patrón oro recaiga en las cirugías preservadoras de la válvula, si bien deben ser realizadas por grupos expertos en este tipo de intervenciones.
- La cirugía mitral reparadora convencional ofrece excelentes resultados a corto y a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, et al. Marfan syndrome. Part 2: Treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:266-76.
2. Gott VL, Cameron DE, Pyeritz RE, et al. Composite graft repair of Marfan aneurysm of the ascending aorta: results in 150 patients. *J Card Surg*. 1994;9:482-9.
3. Zehr KJ, Orszulak T, Mullanyet CJ, et al. Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience. *Circulation*. 2004;110:1364-71.
4. Forteza A, de Diego J, Centeno J, et al. Aortic valve-sparing in 37 patients with Marfan syndrome: midterm results with David operation. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:93-6.
5. Cameron D, Alejo D, Patel N, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: evolution and operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1344-50.
6. Keane M, Pyeritz R. Medical management of Marfan syndrome. *Circulation*. 2008;117:2802-13.



Preguntas y respuestas

Genética del síndrome de Marfan

Roberto Barriales-Villa^{a,*}, Diego García-Giustiniani^a y Lorenzo Monserrat^b

^a Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC)-Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), A Coruña, Galicia, España

^b Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de mayo de 2011

Aceptado el 3 de mayo de 2011

Palabras clave:

Síndrome de Marfan

Genética

Mutación

Fibrilina 1

RESUMEN

En 1896 el médico francés Antoine Bernard-Jean Marfan presentó el caso de una niña de 5 años en la Sociedad Médica del Hospital de París, con extremidades y dedos desproporcionadamente largos. Denominó a esta patología *dolichosténomélie*. En 1986 se identificó la fibrilina 1 como el principal componente de la matriz extracelular presente en todos los tejidos con manifestaciones fenotípicas de la enfermedad, y en 1991, tras varios estudios previos, de ligamiento dos pacientes con una mutación en el síndrome de Marfan (SM), describiendo dos pacientes con una mutación en el diagnóstico gen (R239P). Este acontecimiento permitió integrar la genética en el estudio de los pacientes con SM, llegando en 1996 a incluir la identificación de una mutación en el estudio de los criterios mayor en el diagnóstico del síndrome. Recientemente, en los nuevos criterios diagnósticos publicados en 2010 se asignó un peso todavía mayor a los estudios genéticos en el diagnóstico del SM y de los síndromes relacionados. Desde entonces se han detectado más de 1.700 mutaciones en el gen *FBN1* relacionadas con el SM, se han identificado otros genes relacionados con la enfermedad y se han diferenciado, en base a otros genes implicados, fenotipos muy similares al SM con los que es necesario realizar un exhaustivo diagnóstico diferencial.

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Genetics of Marfan syndrome

ABSTRACT

In 1896 the French physician Antoine Bernard-Jean Marfan presented the case of a 5 years old girl in the Medical Society of the Paris Hospital, with disproportionately long limbs and fingers. He called this condition as *dolichosténomélie*. In 1986, the fibrillin-1 is identified as the major extracellular matrix component presents in all tissues with phenotypic manifestations of the disease and in 1991, after several previous linkage studies, the Marfan syndrome is related with the fibrillin gene (*FBN1*), describing two patients with a mutation in that gene (R239P). This event allowed the integration of genetics in the study of patients with Marfan syndrome, including in 1996 the identification of a mutation in *FBN1* as a major criterion in the diagnosis of the syndrome and recently, in the new diagnostic criteria published in 2010,

Keywords:

Marfan syndrome

Genetics

Mutation

Fibrillin 1

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbarrialesv@gmail.com (R. Barriales-Villa).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.05.001

even a greater weight is assigned to genetic studies in the diagnosis of Marfan syndrome and other related syndromes. Since then, over 1700 mutations have been identified in the fibrillin-1 gene associated with Marfan syndrome, other genes related with the disease have been discovered and other disease-related genes with phenotypes very similar to the Marfan syndrome (which need a thorough differential diagnosis) have been also identified.

© 2011 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Genes relacionados con el síndrome de Marfan

La mayoría de los pacientes diagnosticados de síndrome de Marfan (SM) presentan mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN1). Sin embargo, hay una pequeña proporción de pacientes en los que se han detectado mutaciones en los genes TGFB1 y 2 (rece del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)¹⁻⁵.

Gen de la fibrilina 1 (FBN1)

El gen de la fibrilina 1 consta de 65 exones y está localizado en el cromosoma 15q-21.1. Codifica la proteína fibrilina 1, que es un componente importante de los tejidos conectivos elásticos y no elásticos y es la principal proteína de un grupo de microfibrillas del tejido conectivo que son esenciales para una normal fibrillogénesis elástica. El gen FBN1 se caracteriza por tener varias secuencias ricas en cisteína, homólogas al factor de crecimiento epidérmico (EGF). Cuarenta y siete exones codifican un dominio completo EGF y cuatro y tres de estos incluyen la secuencia consenso para la unión al calcio Asp/Asn-x-Asp/Asn-Glu/Gln-xm-Asp/Asn*-xn-Tyr/Phe (donde x representa cualquier aminoácido, * representa posible beta-hidroxilación de este residuo y «m» y «n» representan un número variable de residuos). Cada uno de los dominios EGF-simil contiene seis residuos altamente conservados de cisteína que forman tres puentes disulfuro (entre C1 y C3, entre C2 y C4 y entre C5 y C6), dando lugar a una estructura de lámina β que está implicada en la unión al calcio. El calcio juega un papel muy importante en la estabilidad del dominio y confiere una mayor resistencia a la degradación proteolítica^{5,6}.

Métodos de estudio

En la actualidad pueden emplearse varias estrategias en el estudio genético del gen FBN1⁵:

- Secuenciación directa de los exones y regiones intrónicas flanqueantes (patrón oro).
- DHPLC o cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento, con confirmación posterior por secuenciación directa.
- Cuando no se identifica una mutación y existe una alta sospecha clínica de la presencia de la enfermedad, pueden buscarse grandes deleciones/duplicaciones (imposibles de detectar por los métodos anteriores) utilizando MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*).
- Análisis de ligamiento. Puede ser utilizado para determinar si un individuo ha heredado un alelo del gen FBN1 que está asociado con el síndrome en varios miembros de la

familia. Sin embargo, existen limitaciones en familias pequeñas o en presentaciones atípicas de la enfermedad. Además, su coste y su efectividad son limitadas, comparadas con la secuenciación.

Criterios para establecer la patogenicidad de una mutación relacionada con el síndrome de Marfan

Para que la mutación identificada sea considerada como causal, evaluaremos una serie de criterios⁴:

- Si la mutación ha sido previamente descrita debe demostrarse cosegregación familiar (es decir, que en una familia con SM, los que tengan la mutación estén afectados y los que no la tengan estén sanos).
- Si la mutación no está descrita previamente, hay que tener en cuenta:
 - Cierta tipo de mutaciones tienen una alta probabilidad de ser patogénicas:
 - a) Mutación sin sentido (*nonsense*), que crea un codón de terminación prematuro.
 - b) Inserción/delección que afecta a un número de bases que no es múltiplo de tres y consecuentemente altera la pauta de lectura, creando habitualmente un codón de terminación prematuro.
 - c) Mutación que afecta al *splicing* o al «corte y empalme» de la secuencia de referencia o que altere a nivel del cADN/mARN («*splice site mutations*»); mecanismo que forma parte de la maduración del ARN que consiste en la eliminación de los intrones del ARN que se obtiene una secuencia codificante y sin interrupciones que puede ser traducida a proteína.
 - d) Mutación *missense* que crea o sustituye residuos de cisteína.
 - e) Mutación *missense* que afecta a un residuo conservado de la secuencia consenso EGF.
 - La mutación debe afectar a un residuo conservado en la evolución (se considera que los aminoácidos que no han sufrido cambios a lo largo de la escala evolutiva son importantes para la función de la misma).
 - Para demostrarse la patogenicidad de la mutación pueden utilizarse modelos bioinformáticos que pueden predecir si el cambio que provoca la mutación puede conllevar efectos deletéreos o no en la proteína.
 - Debe demostrarse cosegregación en la familia (si es posible) y ausencia de la mutación en al menos 400 cromosomas de la misma etnia (200 individuos).
 - La patogenicidad es muy probable en las mutaciones identificadas mediante análisis de ligamiento, que implica la existencia de cosegregación de la mutación con la enfermedad en la familia.

Sensibilidad clínica

La posibilidad de encontrar una mutación cuando se estudia a un paciente con el SM es alta, aunque puede depender de varios factores como son la edad, la historia familiar o el método utilizado para el diagnóstico genético. En los estudios publicados varía entre el 76 y el 93%⁵.

Modo de herencia

Se hereda siguiendo una herencia autosómica dominante; de esta manera, el riesgo de que el hijo de un padre afectado o de una madre afectada tenga la enfermedad es del 50%. Aproximadamente el 75% de los pacientes con SM tiene a uno de sus padres afectado y sólo en un 25% el afectado presenta una mutación de novo (la mutación aparece espontáneamente durante la replicación celular previa a la división celular en el oocito o aparece en un gameto).

Penetrancia

Se define como el porcentaje de portadores de la mutación que manifiestan el fenotipo a una determinada edad. La penetrancia de las mutaciones en *FBN1* es en general elevada y se considera cercana al 100%. Se han comunicado casos excepcionales en los que la penetrancia ha sido incompleta. Hay que tener en cuenta que muchas de las manifestaciones del síndrome son edad-dependientes; así, un niño puede ser portador de la mutación y sólo desarrollar rasgos de la enfermedad cuando llegue a la edad adulta⁵.

Correlaciones genotipo-fenotipo

La identificación de las mutaciones asociadas con el SM es el paso inicial para evaluar las manifestaciones clínicas y la severidad del fenotipo asociado a cada una de las variantes o a un determinado tipo de variantes. Así^{7,8}:

- Los pacientes con las formas más severas y más progresivas de la enfermedad (lo que en ocasiones se denomina «síndrome de Marfan neonatal») suelen presentar mutaciones en la parte central del gen, entre los exones 24 y 32. Sin embargo, esta no es una norma general, ya que hay individuos con esta forma neonatal que presentan mutaciones en otros exones, e individuos con formas ligeras de la enfermedad que sí presentan alteraciones en estos exones.
- Como regla general, las mutaciones que producen inserciones o deleciones con cambio o desplazamiento del marco de lectura o errores en el «corte y empalme» (*splicing*) se asocian con formas más severas de la enfermedad. Sin embargo, mutaciones que crean un codón prematuro de terminación y pueden provocar una rápida degradación de los mutantes pueden asociarse con formas ligeras de la enfermedad que en ocasiones no cumplen los criterios diagnósticos.
- Los pacientes con mutaciones que alteran el procesado del péptido C-terminal han sido relacionadas con afectaciones predominantemente esqueléticas de la enfermedad.

Es evidente que se necesita recopilar información sobre las consecuencias clínicas y el fenotipo asociado a las diferentes mutaciones, ya que mutaciones con un mismo mecanismo pueden tener consecuencias clínicas muy diferentes, como se demuestra en otras patologías de causa genética.

Indicaciones del estudio genético

El diagnóstico del SM puede realizarse sin necesidad de un estudio genético, pero:

- Es de gran relevancia en pacientes que no cumplen los criterios clínicos, en particular pacientes con ectopia lentis aislada y pacientes con rasgos cardiovasculares sugestivos combinados con hallazgos esqueléticos o en casos esporádicos en gente joven.
- Es muy útil en familiares (niños) de pacientes afectados, para saber si ellos han heredado la mutación de sus padres y necesitan seguir controles periódicos.
- Debe realizarse en pacientes en los que el diagnóstico genético puede influenciar su estilo de vida (deportistas), la iniciación del tratamiento o la programación de controles o seguimiento clínico.
- Puede utilizarse en el diagnóstico prenatal, analizando el ADN extraído de células fetales obtenidas de las vellosidades coriónicas entre la 10 y 12 semanas de gestación. Podría hacerse si previamente se ha identificado una mutación causal en la familia (siempre que esa mutación tenga una patogenicidad claramente demostrada) y se evite la contaminación con ADN materno de la muestra estudiada, en los casos en los que la madre sea la afectada.
- En el diagnóstico preimplantacional, en tratamientos de fecundación *in vitro* y consiste en estudiar si los embriones son portadores o no de la mutación patogénica e implantar en el útero los que no la tienen. El uso del diagnóstico prenatal y el preimplantacional es controvertido en muchos países, con aspectos éticos y legales que deben ser tenidos en cuenta.

Genes *TGFBR 1* y *2* (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)

En algunos pacientes diagnosticados o con sospecha de síndrome de Marfan se han encontrado mutaciones en estos genes. Estos pacientes presentan una forma más agresiva de la enfermedad vascular con disecciones y roturas a edades más tempranas y con diámetros más pequeños. Inicialmente fueron identificados con el nombre de SM tipo 2, dejando el tipo 1 para los que tenían mutaciones en el gen *FBN1*. Posteriormente, estos pacientes con características marfanoides, enfermedad vascular agresiva y presencia de otras características morfológicas como el hipertelorismo, úvula bífida, tortuosidad arterial, etc., fueron agrupados dentro del síndrome de Loeys-Dietz, por lo que en ocasiones podemos encontrar ambas nomenclaturas⁵.

Otros genes relacionados

Los nuevos criterios diagnósticos recalcan que antes de hacer un diagnóstico definitivo del SM debemos de haber descartado rasgos de estos síndromes relacionados (síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Shprintzen-Goldberg, forma vascular del Ehler-Danlos, etc.) con estudio genético de los genes relacionados si estuviese indicado⁴.

Conclusión

Como hemos visto en esta revisión, los estudios genéticos han ganado peso no sólo en el diagnóstico del SM, sino también en el pronóstico, al permitirnos realizar un diagnóstico diferencial más preciso con otros síndromes relacionados. Con el tiempo y el mayor conocimiento de la enfermedad se irán estableciendo correlaciones genotipo-fenotipo más precisas y robustas. El diagnóstico genético se incluye ya como criterio de inclusión de pacientes en ensayos clínicos, donde se emplean tratamientos en pacientes portadores de mutación con fenotipo leve o incluso sin fenotipo. Podremos en definitiva tratar de adelantar el diagnóstico y mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

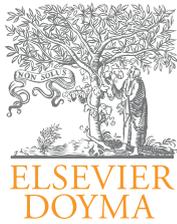
En una revisión retrospectiva del caso presentado por el Dr. Marfan se vio que la niña realmente padecía el síndrome de Beals (aracnodactilia contractural congénita), que recuerda al de Marfan y que se debe a una mutación en el gen *FBN2*¹. De todos modos, fue la descripción inicial del Dr. Marfan la que dio nombre al síndrome.

Conflicto de intereses

RBV y DAG forman parte del Comité Científico de Health-icode®; LM es promotor y director científico de Health-icode®.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho NC, Tran JR, Bektas A. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1978-81.
2. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352:337-9.
3. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62:417-26.
4. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-85.
5. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet*. 2010;18, doi:10.1038/ejhg.2010.42.
6. Schrijver I, Liu W, Brenn T, et al. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*. 1999;65:1007-20.
7. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*. 2007;81:454-66.
8. Dietz HC, Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001 p. p. 5287-311.



Preguntas y respuestas

Aneurisma aórtico en síndromes hereditarios. Diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan

Aortic aneurysm in hereditary syndromes. Differential diagnosis of Marfan syndrome

Elena Fortuny*, Victoria Cañadas e Isidro Vilacosta

Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de abril de 2011

Aceptado el 8 de abril de 2011

Introducción

Los aneurismas de la aorta torácica (AAT) son una patología relativamente frecuente, responsable de hasta 15.000 muertes anuales en Estados Unidos, lo que los sitúa como la 13.^a causa principal de muerte en dicho país^{1,2}. Se detecta un sustento genético predisponente hasta en el 20% de los pacientes diagnosticados de esta patología^{1,3-5}.

Los AAT familiares pueden diferenciarse en síndrómicos (los que aparecen acompañados de manifestaciones fenotípicas a otros niveles) y no síndrómicos (los que aparecen como manifestación aislada, pero con agregación familiar, sugiriendo una base genética).

El máximo exponente del primer grupo es el síndrome de Marfan (SMF), causado por una mutación en el gen de la fibrilina-1 (FBN1). Además de un fenotipo característico, los pacientes portadores de las mutaciones genéticas responsables del SMF desarrollan AAT muy agresivos, de rápido crecimiento y con alto riesgo de rotura y disección a edades tempranas de la vida (mediana de edad, 24,8 años).

Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre el SMF y múltiples patologías del tejido conectivo con características

fenotípicas y manifestaciones clínicas similares³. La mayoría de estas enfermedades son monogénicas y tienen un patrón de herencia autosómico dominante, y en ocasiones el diagnóstico diferencial se convierte en un auténtico reto (tabla 1).

Aneurismas de la aorta torácica síndrómicos

Entre los síndromes genéticos que pueden acompañarse de AAT destacan:

Fenotipo MASS (mitral valve-aorta-skeleton-skin)³

El término se acuñó para denominar a los pacientes con un trastorno sistémico del tejido conectivo que no cumplían los criterios diagnósticos de otros síndromes conocidos, especialmente del SMF, con el que comparte muchas de sus manifestaciones fenotípicas. Se incluye, junto con otras entidades, dentro del grupo de las fibrilopatías (enfermedades producidas por mutaciones en el gen de la fibrilina) y se caracteriza por la presencia de miopía, prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica (leve y no progresiva) y anomalías en el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gelfortuny@hotmail.com (E. Fortuny).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2011.04.001

Tabla 1 – Diagnóstico diferencial del síndrome de Marfan

Aneurismas de la aorta torácica sindrómicos	<p>No fibrilino patías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Loeys-Dietz • Síndrome de Ehler-Danlos tipo IV • Síndrome de Turner • Síndrome de Beals • Síndrome de Noonan • Síndrome de Alagille • Enfermedad poliquística renal autosómica dominante <p>Fibrilino patías</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Shprintzen-Goldberg • Síndrome de Weill-Marchesani • Fenotipo MASS
Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos	TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente Válvula aórtica bicúspide

tejido cutáneo y musculoesquelético. Al menos dos sistemas deben estar afectados para establecer el diagnóstico.

Síndrome de Loeys-Dietz³⁻⁶

Es una enfermedad autosómica dominante resultado de una mutación en alguno de los genes que codifican para el receptor del factor de crecimiento transformante beta (TGFB1 o TGFB2). Se pueden distinguir dos variantes fenotípicas (tabla 2).

Los aneurismas de aorta son muy frecuentes (98%), aparecen a edades tempranas y se caracterizan por un alto riesgo de disección y/o rotura, incluso con diámetros <5 cm^{4,6}. Además, hasta el 53% de los pacientes desarrollan aneurismas en otras localizaciones. En general, los pacientes con manifestaciones craneofaciales más severas presentan una enfermedad arterial más agresiva.

Recomendaciones en el síndrome de Loeys-Dietz⁴

- Estudio completo de imagen para evaluar la aorta en el momento del diagnóstico y cada 6 meses para ver el ritmo de crecimiento del AAT.

Tabla 2 – Síndrome de Loeys-Dietz

	Loeys-Dietz tipo I	Loeys-Dietz tipo II
Fenotipo	Hipertelorismo. Craneosinostosis Úvula bifida/paladar hendido Tortuosidad arterial y aneurismas	Sin otras anomalías craneofaciales, excepto úvula bifida Similar al síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
Genes mutados	TGFB1 y TGFB2	TGFB1 y TGFB2
Prevalencia	Desconocida	Desconocida
Pronóstico	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años

- Resonancia magnética (RM) anual craneo-torácico-abdomino-pélvica para detectar posibles aneurismas vasculares sistémicos.
- Reparación quirúrgica de los AAT cuando el diámetro interno supere los 4,2 cm en el ecocardiograma transesofágico o el diámetro externo sea mayor de 4,5 cm en la tomografía computarizada (TC) o en la RM.

Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular o tipo IV^{3,4,7}

Es producido por una mutación en el gen que codifica para el colágeno tipo 3 (COL3A1) y se transmite de forma autosómica dominante. Se caracteriza por una fragilidad vascular y visceral extrema, que puede conducir a roturas vasculares y viscerales espontáneas o ante mínimos traumatismos. Otras manifestaciones de la enfermedad, como la hiperlaxitud cutánea y articular, son menos marcadas que en los otros subtipos. La mayor parte de las muertes se producen por roturas vasculares.

Recomendaciones en estos pacientes⁷

Se recomienda realizar pruebas de imagen no invasivas por el alto riesgo de rotura vascular. Se desconoce la utilidad de la cirugía aórtica para reparar los AAT no complicados. En caso de rotura o disección aórtica sí está indicada la cirugía urgente, prestando especial cuidado a las anastomosis vasculares por la tendencia a la hemorragia, la fragilidad vascular y las dificultades para la cicatrización que conllevan este síndrome.

Síndrome de Turner^{4,5}

Síndrome causado por una monosomía del cromosoma X (cariotipo 45,X0). Las pacientes afectadas muestran un fenotipo característico (estatura baja, cuello corto, infertilidad) que puede incorporar distintas manifestaciones cardiovasculares, como coartación de la aorta, cardiopatía isquémica precoz, válvula aórtica bicúspide y AAT (hasta en el 40%). La incidencia de disección de la aorta torácica (DAT) en estas pacientes es claramente superior a la de la población general (×6), con una mediana de edad de 31 años, pero aun así sigue siendo claramente inferior a la incidencia de AAT o DAT en los pacientes con las otras enfermedades sindrómicas ya mencionadas.

Recomendaciones en pacientes con síndrome de Turner⁴

Estas pacientes deben realizarse una prueba de imagen inicial para descartar válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta o AAT.

Si la prueba resulta normal y no hay factores de riesgo para disección aórtica, es suficiente un seguimiento cada 5-10 años con una prueba de imagen. En caso contrario se deben realizar controles anuales.

Las pacientes con síndrome de Turner gestantes o que planean un embarazo deben realizarse una prueba de imagen para determinar el riesgo de DAT.

Enfermedad poliquística renal autosómica dominante^{4,5}

Es secundaria a una mutación en los genes PKD1 y PKD2. A pesar de que la complicación más frecuente son las hemorragias subaracnoideas secundarias a la rotura de aneurismas

Tabla 3 – Aneurismas familiares de la aorta torácica no sindrómicos

Gen responsable	FTAAD	%	Dissección aórtica
Gen desconocido Locus 5q13-14 Codifica para las proteínas versican, trombospondina 4 y proteína relacionada con el cartilago	TAAD1		
TGFBR2 Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento transformante beta 2 Mutación en la arginina 460 en el locus 3p24-25	TAAD2 Mismo gen mutado en el síndrome Loeys Dietz	5%	Riesgo de dissección aórtica con diámetro <5 cm Recomendaciones similares a las del síndrome de Loeys-Dietz
MYH11 Cadena pesada de la beta miosina 11 específica de células de músculo liso. Localizado en el cromosoma 16p	TAAD-ductus arterioso persistente	1%	Riesgo de dissección con diámetro aórtico ≤4,5 cm
ACTA2 Gen que codifica para la región alfa2 de la actina del músculo liso de la aorta. Locus 10q22-24	TAAD4	15%	Riesgo de dissección aórtica aguda tipo A con diámetro <5,0 cm y a edades tempranas de la vida Riesgo de dissección aórtica tipo B a edades menores de 21 años
TGFBR1 Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 Locus 9q33-34	TAAD5 Mismo gen mutado en el síndrome de Loeys Dietz y el síndrome de Furlong		
FAA1 Locus 11q23-24	FAA1		
FBN1 Gen que codifica la fibrilina 1 Locus 15q21.1 Puede presentar mosaicismo en células somáticas y germinales	Mismo gen mutado en el síndrome de Shprintzen-Goldberg, el síndrome de Weill-Marchesani y el fenotipo MASS (fibrilopatías)		

cerebrales, se relaciona también con un aumento en la incidencia de AAT y dissecciones aórticas tipo A.

Síndrome de Beals, o aracnodactilia contractural congénita^{3,8}

Es debido a mutaciones en el gen de la fibrilina 2 (FBN2), heredadas de modo autosómico dominante. A pesar de que el fenotipo puede ser similar al del SMF, se diferencia por la aparición de contracturas de flexión múltiples, aracnodactilia, cifoescoliosis grave, pabellones auriculares anormales e hipoplasia muscular. Se asocia a elongación aórtica y AAT, pero no se ha documentado progresión hacia la DAT.

Otros síndromes asociados a AAT^{3,4}

Síndrome de Noonan y síndrome de Alagille.

Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos (FTAAD)

La mayoría de los AAT y dissecciones aórticas familiares se producen en pacientes que no pueden encuadrarse en ninguno de los síndromes ya descritos. Los estudios de agregación familiar sugieren que entre el 11 y el 19% de los pacientes con AAT o dissecciones presentan un familiar de primer grado con dicho antecedente³⁻⁵.

En general, en estos pacientes las complicaciones (rotura o dissección) tienden a producirse a edades más tempranas (mediana de edad de 56,8 años) en comparación con los pacientes con aneurismas esporádicos (64,3 años), aunque sin alcanzar la precocidad de los AAT sindrómicos⁵. La dilatación de la aorta puede afectar tanto a la porción tubular de la aorta ascendente como a los senos de Valsalva¹. Tanto la edad de aparición de la clínica como la velocidad de progresión de las lesiones son muy variables, incluso dentro de los componentes de una misma familia. Desde el punto de vista genético, los FTAAD se caracterizan por una marcada heterogeneidad, habiéndose identificado hasta el momento 7 loci diferentes: TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente³ (tabla 3). El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta (menor en el sexo femenino)^{1,3,5}. Esta heterogeneidad genética es un claro inconveniente para su diagnóstico y, a día de hoy, los genes ya descritos explican sólo el 20% del total de los FTAAD.

Recomendaciones en los pacientes con AAT familiares no sindrómicos^{4,5}

- Consejo genético individualizado a los familiares. Análisis genético en los familiares de primer grado, si se conoce la mutación en el caso índice.

- En familiares de primer grado con estudio genético negativo, se aconseja una única prueba de imagen como cribado para descartar patología aórtica.
- Si presentan una de las mutaciones genéticas descritas deben someterse a pruebas de imagen periódicas (cada 2 años, aproximadamente).
- Si uno de los parientes de primer grado del probando presenta también la mutación genética, el cribado con prueba de imagen debería ampliarse a los familiares con parentesco de segundo grado, valorando en cada caso el riesgo-beneficio.

Conclusión

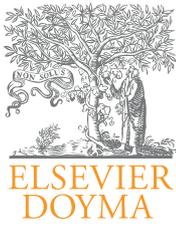
El máximo exponente de los AAT hereditarios es el SMF. Sin embargo, existe un amplio grupo de patologías hereditarias con manifestaciones clínicas similares a las del SMF con las que es mandatorio realizar un diagnóstico diferencial. Sólo así podemos ofrecer a nuestros pacientes un tratamiento óptimo, acorde con las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica.

Para ello es preciso conocer los rasgos fenotípicos característicos de estas entidades, las particularidades que presentan en su historia natural y, en especial, las alteraciones genéticas específicas para cada una de ellas.

Es necesario seguir avanzando en el conocimiento de estas patologías. El futuro parece estar ligado a los progresos que se obtengan en el campo de la genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Milewicz DM, Tran-Fadulu V. Thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *GeneReviews at Gene Tests* 2006. Disponible en: <http://www.genetests.org>.
2. Pannu H, Fadulu VT, Chang J, et al. Mutations in transforming growth factor-beta receptor type II cause familial thoracic aortic aneurysms and dissections. *Circulation*. 2005;112:513-20.
3. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:256-65.
4. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:e27-129.
5. Pannu H, Tran-Fadulu V, Milewicz DM. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and aortic dissections. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;139C:10-6.
6. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF- β receptor. *N Engl J Med*. 2006;355:788-98.
7. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:32.
8. Tunçbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodyctyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:20.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Artículo especial

Efecto de la estimulación ventricular derecha permanente sobre la geometría y la función ventricular, y los niveles de péptido natriurético cerebral (diseño del Estudio Apex)

Fernando Cabrera-Bueno*, Javier Alzueta, María José Molina Mora, Alberto Barrera, José Peña, Julia Fernández Pastor y Antonio Linde Estrella

Unidad de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2010

Aceptado el 12 de diciembre de 2010

On-line el 26 de febrero de 2011

Palabras clave:

Estimulación cardíaca

Insuficiencia cardíaca

Asincronía

Remodelado

R E S U M E N

La estimulación permanente en el ápex ventricular derecho es el tratamiento de elección de disfunción sinusal sintomática y los trastornos avanzados de la conducción auriculoventricular. Sin embargo, existen datos que sugieren un efecto deletéreo sobre la morbimortalidad. La asincronía mecánica, el remodelado y los efectos hemodinámicos descritos, hasta la actualidad podrían justificar parcialmente estas consecuencias de la estimulación, aunque el hecho de que la asincronía por conducción de forma sucesiva al desarrollo de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca (IC) no ha sido aún esclarecido. El propósito de este trabajo es conocer si la estimulación permanente en el ápex modifica la geometría y/o la función ventricular, y si favorece la aparición de parámetros clínicos o bioquímicos de IC en pacientes sin cardiopatía estructural. Para ello se incluirán en este estudio observacional y prospectivo pacientes en ritmo sinusal sin evidencia de cardiopatía estructural sometidos a implante de marcapasos y con un porcentaje de estimulación en el ápex ventricular derecho superior al 90%. Se realizará estudio ecocardiográfico basal, a 6 y 24 meses tras el implante, analizando parámetros de geometría, función ventricular y de asincronía. Se recogerán variables clínicas de morbilidad y mortalidad cardiovascular y parámetros bioquímicos de IC (NT-proBNP). Los resultados aportarán datos sobre la evolución de la asincronía mecánica, la función y la geometría ventricular izquierda y la potencial relación con la morbimortalidad cardiovascular en pacientes sometidos a estimulación permanente en el ápex.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effect of right ventricular pacing on ventricular geometry and function, and brain natriuretic peptide levels (Apex Study)

Permanent stimulation of the right ventricular apex is the treatment of choice for symptomatic sinus dysfunction and advanced degrees of atrioventricular conduction. Nevertheless, there is evidence that suggests a deleterious effect on morbidity and mortality. Mechanical asynchrony, remodeling and the hemodynamic effects described to date could partially justify these consequences of stimulation, although the fact that

Keywords:

Cardiac stimulation

Heart failure

Asynchrony

Remodelling

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjcabrera@secardiologia.es (F. Cabrera-Bueno).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.12.002

asynchrony does not unequivocally lead to the development of ventricular dysfunction and cardiac insufficiency has not yet been explained. The aim of this paper is to find out whether permanent stimulation of the apex modifies ventricular geometry and/or function, and whether it favours the onset of clinical or biochemical parameters for heart failure (HF) in patients without structural cardiac disease. This observational prospective study will thus include patients with a sinus rhythm showing no evidence of structural heart disease subjected to a pacemaker implant, and with right ventricular apex stimulation higher than 90%. Echocardiographic studies will be carried out at baseline, 6 and 24 months post-implant to analyse the parameters of geometry, ventricular function and asynchrony. The clinical variables of cardiovascular morbidity and mortality, and biochemical parameters for HF (NT-proBNP) will be collected. The results will provide information on the development of mechanical asynchrony, left ventricular function and geometry, and the potential relationship with cardiovascular morbidity and mortality in patients undergoing permanent apical stimulation.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y justificación del estudio

En 1959, Furman y Schwedel¹ publicaron el primer implante de electrodo endocárdico transvenoso para estimulación cardíaca en humanos. Desde entonces el ápex del ventrículo derecho (VD) ha sido la localización preferida debido a la facilidad del implante, buena función de sentido y estimulación, y estabilidad a largo plazo de los electrodos.

La estimulación del VD por marcapasos ha mostrado efectos hemodinámicos agudos asociados a una disminución en el volumen latido del ventrículo izquierdo (VI) y en la máxima pendiente en la curva de presión del VI (+dp/dt). En estudios realizados a corto y largo plazo se ha demostrado una reducción en la fracción de eyección del VI (FEVI) de un 5 a un 10% con la estimulación en el ápex del VD^{2–4}. Además, la estimulación apical derecha puede también alterar la función diastólica con reducción del tiempo de llenado diastólico y máxima pendiente de presión negativa del VI (–dp/dt)^{2–6}. Más aún, en pacientes con función ventricular izquierda deprimida la estimulación ventricular derecha se asocia a la aparición precoz y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca^{7,8}.

Por otro lado, aunque el tipo de estimulación cardíaca no parece influir en los niveles de péptido natriurético cerebral (BNP)⁹, éstos parecen ser más elevados cuando el porcentaje de estimulación por marcapasos es superior al 50%¹⁰ o se produce una mayor asincronía ventricular izquierda¹¹.

Sin embargo, en pacientes con función ventricular preservada la incidencia anual de insuficiencia cardíaca es baja, y oscila entre el 3 y el 10% en seguimientos de 3 y 2,8 años^{12,13}, y aunque recientemente ha sido publicado un trabajo con una incidencia del 26% en un seguimiento de 7,8 años¹⁴, su aparición se relacionaba con la edad, la anchura del QRS estimulado y la presencia de enfermedad coronaria, lo que explicaría, al menos en parte, la baja incidencia de disfunción ventricular izquierda en niños con bloqueo AV completo congénito sometidos a estimulación ventricular derecha permanente a medio y largo plazo^{15,16}.

En resumen, existen datos que sugieren un efecto deletéreo de la estimulación ventricular derecha permanente sobre la función ventricular izquierda, que sin embargo no parecen tener una clara repercusión clínica sobre la incidencia o precocidad de aparición de insuficiencia cardíaca, cuando

basalmente esta función ventricular izquierda está preservada.

Objetivo del estudio

La estimulación ventricular derecha permanente no produce cambios significativos en la geometría y la función ventricular de los pacientes que puedan inducir o precipitar la aparición de insuficiencia cardíaca en pacientes con función ventricular conservada, detectable precozmente mediante la alteración de parámetros bioquímicos. La detección de factores predictores de alteraciones preclínicas podría identificar a una población de pacientes en la que la estimulación permanente en el VD debería ser evitada.

Objetivo principal

Demostrar clínicamente que los pacientes a los cuales se les ha implantado un marcapasos con estimulación permanente en el ápex del VD, con función sistólica del VI conservada, no tienen diferencia relevante en la función ventricular izquierda.

Objetivos secundarios

Recoger datos sobre la hospitalización, la mortalidad cardiovascular y la morbilidad.

Variables de resultados primarios

Analizar mediante ecocardiografía-Doppler los parámetros de geometría, función sistólica y diastólica, así como de asincronía ventricular izquierda, básicamente, y en el seguimiento a los 6 y 24 meses en pacientes sometidos a implante de marcapasos con estimulación permanente en el ápex del VD, con función sistólica del VI conservada.

Datos adicionales

- Comparar la concentración plasmática de NT-proBNP básicamente, y en el seguimiento a los 6 y 24 meses en pacientes a los que se ha implantado un marcapasos después de someterlos a estimulación ventricular.

- Correlacionar los cambios producidos en los parámetros ecocardiográficos con la concentración plasmática de NT-proBNP tras el implante del dispositivo.
- Mortalidad por cualquier causa y por insuficiencia cardiaca.
- Hospitalizaciones por cualquier causa cardiovascular y por insuficiencia cardiaca.
- Síntomas cardíacos del paciente.

Plan de investigación clínica

Estudio observacional, prospectivo, con el fin de comparar parámetros ecocardiográficos de geometría y de función ventricular y la concentración plasmática de BNP en una muestra de pacientes consecutivos sometidos a estimulación ventricular derecha por marcapasos temporales.

Se realizarán seguimientos ecocardiográficos postimplante a los 6 y 24 meses.

Selección de pacientes

Los pacientes seleccionados para su participación deben pertenecer a la población general de pacientes del investigador y cumplir las indicaciones de implantación de un dispositivo de este tipo.

Los pacientes incluidos tienen que satisfacer los criterios de inclusión y ninguno de exclusión que se relacionan a continuación.

Criterios de inclusión

- Paciente que haya sido implantado con un marcapasos de acuerdo a las guías ACC/AHA/NASPE. Paciente que está con un porcentaje de estimulación ventricular mayor del 90%.
- Paciente con una fracción de eyección mayor del 55%.
- Paciente que ha otorgado su consentimiento informado por escrito.
- Paciente mayor de 18 años.

Criterios de exclusión

- Ecocardiograma-Doppler de calidad insuficiente para una valoración correcta de las variables a analizar.
- Fibrilación auricular permanente en el momento de del implante.
- Enfermedad valvular significativa.
- Hipertrofia ventricular severa.
- Miocardiopatía restrictiva.
- Pericarditis constrictiva.
- Pacientes que no puedan acudir a las visitas de seguimiento establecidas.

El criterio de exclusión a) evita que se incluyan pacientes en los que no se va a poder medir las variables introducidas en el endpoint primario.

El criterio de exclusión b) introduciría una variable que podría relacionarse con un posible deterioro de la función ventricular no relacionado con la estimulación.

El criterio de exclusión c) evita que se incluyan pacientes con dificultad de colocación del electrodo con potenciales complicaciones posteriores.

Los criterios de exclusión c), d), e) y f) pueden influir en la medicación de las variables ecocardiográficas y NT-proBNP independiente de la estimulación.

Diseño del estudio

Es un estudio observacional, prospectivo.

La inclusión de pacientes se realiza en las primeras 48 h tras el implante, y esta ventana permite adaptarse a la práctica habitual. Los pacientes deben otorgar su consentimiento informado antes de ser incluidos y se realizarán seguimiento habitual y ecocardiograma durante los meses 6 y 24 tras la inclusión.

Visita de inclusión

Esta visita se realizará en las primeras 48 h tras el implante.

Se registrarán las variables demográficas (edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal, superficie corporal), epidemiológicas (factores de riesgo cardiovascular), clínicas (tensión arterial, frecuencia cardiaca, clase funcional según la NYHA), electrocardiográficas (anchura del QRS en ms), analíticas (función renal, niveles de NT-proBNP).

Se realizará un ecocardiograma, tras el implante (ver detalles más abajo).

Visitas de seguimiento

Se realizarán visitas de seguimiento a los 6 y 24 meses más/menos un mes.

Se registrarán las variables demográficas (peso, talla, índice masa corporal, superficie corporal), clínicas (tensión arterial, frecuencia cardiaca, clase funcional según la NYHA), electrocardiográficas (anchura del QRS en ms), analíticas (función renal, niveles de NT-proBNP).

Se realizará un ecocardiograma, tras el implante antes del alta hospitalaria, a los 6 y 24 meses.

Recogida de datos ecocardiográficos

Ecocardiograma. Se realizará con un ecocardiógrafo Micromax (Sonosite) equipado con sistema de almacenamiento de imagen digital, y Doppler-tisular (DTI). Todos los registros serán almacenados en DVD-R/CD-R.

En el registro basal y del seguimiento se valorarán:

- Variables ecocardiográficas generales. Parámetros ecocardiográficos que incluyen el análisis de la morfología y de la función ventricular izquierda (sistólica y diastólica), así como la función valvular:
 - Ventrículo izquierdo: Diámetros/volúmenes ventriculares sistólico y diastólico; fracción de eyección; volumen metido; gasto e índice cardiaco; grosor de paredes; geometría ventricular izquierda; índice de esfericidad; índice deTei.
 - Válvula mitral: Regurgitación (área/volumen regurgitante); dP/dt; llenado mitral (relación de velocidades onda E/A, relación de velocidades ondas E/e').

- Otros: Índice de funcionamiento miocárdico; PAP sistólica; cavidades derechas; aurícula izquierda; índice de Tei derecho y TAPSE. Otras alteraciones valvulares coexistentes.
- Variables ecocardiográficas específicas de asincronía. Las que han sido utilizadas para el estudio específico de la asincronía mecánica interventricular e intraventricular mediante ecocardiografía-Doppler: Estudio de la asincronía interventricular; retraso mecánico interventricular; estudio de la asincronía intraventricular; retraso sistólico entre septo interventricular y pared posterior del VI (índice de Pitzalis); intervalo preeyectivo aórtico; retraso en la contracción de la pared posterolateral.

Recogida de datos: Determinación de NT-proBNP.

Se realizará en 250 μ l de plasma fresco anticoagulado con EDTA en las 4 h posteriores a la extracción de sangre periférica, mediante inmunoensayo por fluorescencia directa (método Triage[®]-BNP, Biosite Inc., San Diego, USA).

Acontecimientos adversos/desviaciones del protocolo

Notificación de acontecimientos adversos

Cualquier experiencia médica que sufra un paciente se considerará un acontecimiento adverso (AA). Todos los AA deberán ser clasificados por un investigador del estudio (el investigador principal o un co-investigador) y analizados.

La clasificación se hará de acuerdo con tres criterios: si el AA está relacionado con el dispositivo o no, si es inesperada o no, y si el AA es grave o no.

Relación con el dispositivo

Al investigador se le pedirá que clasifique el AA como relacionado con el dispositivo, no relacionado con el dispositivo o posiblemente relacionado con el dispositivo. Cualquier posible relación entre el AA y el dispositivo se considerará relacionada con el dispositivo.

Acontecimiento adverso grave

El AA se considera grave si: ha causado la muerte; causó un empeoramiento grave en el estado de salud de un sujeto; ha generado un deterioro permanente de una estructura corporal o función corporal; ha exigido la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización existente; ha dado lugar a una intervención médica o quirúrgica para impedir el deterioro permanente de una estructura corporal o función corporal; ha producido una amenaza la vida (riesgo inminente de muerte).

En este estudio se registrarán:

- Los datos sobre hospitalizaciones y muerte debidas a causas cardiovasculares durante los 24 meses del estudio, que deberán recopilarse para todos los pacientes.
- Los AA relacionados con el dispositivo.

Desviaciones del protocolo

Todas las desviaciones del protocolo deberán documentarse.

Solidez científica y tamaño de la muestra

Los datos se registrarán en una base de datos específicamente construida para el estudio, para lo que se utilizará el paquete estadístico SPSS para Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Las variables cuantitativas se expresarán como medias/medianas y las cualitativas como proporciones. Tras la comprobación de la distribución normal de las variables mediante el test de Shapiro-Wilks, la comparación de variables cuantitativas se realizará mediante el test t-Student (en caso de que la distribución de alguna de las variables no fuese normal, se utilizarán test no paramétricos). La comparación de proporciones se realizará mediante el test χ^2 o el test exacto de Fischer cuando el número de frecuencias esperadas sea inferior a 5. Se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson para estimar la existencia de relación entre variables cuantitativas continuas. Se considerará significativo un valor de $p < 0,05$ en sentido bilateral.

La muestra total de pacientes será de 120. Se espera una pérdida de seguimiento por cualquier causa de un 5% de los pacientes reclutados.

Financiación

Este trabajo ha sido premiado con una Beca de Investigación Biotronik por la Sociedad Andaluza de Cardiología.

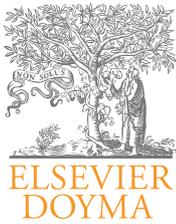
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furman S, Schwedel JB. An intracardiac pacemaker for Stoke-Adams seizures. *N Engl J Med.* 1959;261:943-8.
2. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1451-8.
3. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:744-9.
4. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, et al. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1883-8.
5. Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002;25(4 Pt 1):484-98.
6. Zile MR, Blaustein AS, Shimizu G, et al. Right ventricular pacing reduces the rate of left ventricular relaxation and filling. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:702-9.
7. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA.* 2002;288:3115-23.

8. Steinberg JS, Fischer A, Wang P, et al. MADIT II Investigators. The clinical implications of cumulative right ventricular pacing in the multicenter automatic defibrillator trial II. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:359-65.
9. Sadowski M, Wozakowska-Kaplon. The influence of permanent cardiac pacing on plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with sick sinus syndrome. *Cardiol J.* 2008;15:39-42.
10. Ichiki H, Oketani N, Hamasaki S, et al. Effect of right ventricular apex pacing on the Tei index and brain natriuretic peptide in patients with a dual-chamber pacemaker. *Pace.* 2006;29:985-90.
11. Kawanishi Y, Ito T, Suwa M, et al. Effect of left ventricular dyssynchrony on plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with long-term right ventricular apical pacing. *Int Heart J.* 2008;49:165-73.
12. Toff WD, Camm AJ, Skehan JD. United Kingdom Pacing and Cardiovascular Events Trial Investigators. Single-chamber versus dual-chamber pacing for high-grade atrioventricular block. *N Engl J Med.* 2005;353:145-55.
13. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Mode Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation.* 2003;107:2932-7.
14. Zhang XH, Chen H, Siu CW, et al. New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008;19:136-41.
15. Kim JJ, Friedman RA, Eiden BW, et al. Ventricular function and long-term pacing in children with congenital complete atrioventricular block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:373-7.
16. Vatasescu R, Shalghanov T, Paprika D, et al. Evolution of left ventricular function in paediatric patients with permanent right ventricular pacing for isolated congenital heart block: a medium term follow-up. *Europace.* 2007;9:228-32.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Observaciones clínicas

Diagnóstico mediante tomografía axial computarizada multidetector de vena cava superior izquierda persistente

Ángel D. Domínguez-Pérez*, Raquel González-Martín, Verónica Nacarino-Mejías y María del Alcázar Iribarren-Marín

Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2010

Aceptado el 11 de marzo de 2010

Palabras clave:

Vena cava superior

Tomografía computarizada

Anomalías congénitas

R E S U M E N

La vena cava superior izquierda persistente es una anomalía congénita venosa rara. Las posibles complicaciones derivadas de procedimientos endovasculares en el contexto de esta entidad obligan al conocimiento de ésta. La evolución de los métodos de imagen y la reciente introducción de la tomografía computarizada multidetector han facilitado el diagnóstico de esta entidad. Presentamos el caso de un varón de 62 años al que se le descubrió incidentalmente una vena cava superior izquierda persistente y planteamos un breve repaso de esta entidad.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnosis with multislice computer tomography of persistent left-sided superior vena cava

A B S T R A C T

The persistent left-sided superior vena cava is a rare congenital venous anomaly. The existence of complications resulting from endovascular procedures in the context of this entity, requires knowledge of it. The evolution of imaging methods and the recent introduction of multidetector computed tomography allows easy diagnosis of this entity. We present a case of a 62 year-old-male with an incidental left-sided superior vena cava diagnosis as well as a short review of this uncommon entity.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Superior vena cava

Computed tomography

Congenital anomalies

Introducción

La vena cava superior izquierda persistente (VCSIP), aunque supone la anomalía venosa más frecuente del tórax, aparece en menos del 0,5% de la población general¹. Es una condición benigna, pero la existencia de complicaciones a consecuencia

de cateterizaciones endovasculares en el contexto de esta entidad obliga al conocimiento de ésta. La evolución de los métodos de imagen y la reciente introducción de la tomografía computarizada multidetector (TCMD) permiten obtener un fácil diagnóstico de esta entidad. Presentamos un caso de esta anomalía descubierta de manera incidental.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drdominguezperez@hotmail.com (A.D. Domínguez-Pérez).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.03.004

Caso clínico

Hombre de 62 años, que ingresó de forma programada y procedente de otro centro, para colocación de endoprótesis por úlcera penetrante de la aorta torácica. Entre sus antecedentes destacaba el ser fumador, haberse realizado una simpatectomía lumbar derecha por arteriopatía no revascularizable 6 años antes y haberse realizado angioplastia y colocación de stents de ambas arterias subclavias por isquemia crónica de ambos miembros superiores. Tras la colocación de la prótesis endovascular como tratamiento de la úlcera penetrante en la aorta torácica, se le solicitó una TCMD torácica de control (fig. 1), donde se objetivó la existencia de una VCSIP con drenaje en el seno coronario. Se identificó la persistencia de una vena innominada hipoplásica comunicante de ambas venas cavas superiores.

Discusión

Los primeros informes sobre la persistencia de la VCSIP datan del siglo XIX por Holpert y Coman, y su primera corrección quirúrgica fue comunicada por Hurwitz et al². Es la variante más común de las anomalías congénitas de la vena cava superior y la anomalía venosa torácica más frecuente. En términos absolutos es rara, reportada hasta 2003 en menos de 150 ocasiones³. Aparece aproximadamente en el 0,3% de la población general y en un 4% de casos se asocian a cardiopatías congénitas, como la comunicación interventricular, la comunicación interauricular, la coartación aórtica o la atresia mitral^{1,4}.

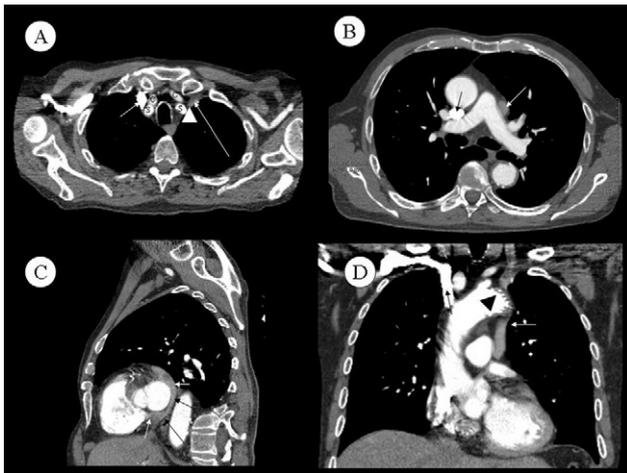


Figura 1 – Tomografía computarizada multidetector. A) Plano axial. Hipoplasia del tronco venoso braquiocefálico izquierdo (flecha larga). Vena cava superior derecha rellena de contraste (flecha corta); vena cava superior izquierda persistente (VCSIP) (cabeza de flecha). B) Plano axial, nivel inferior de A. Vena cava superior derecha (flecha negra); VCSIP (flecha blanca). C) Reconstrucción sagital; VCSIP que drena en el seno coronario (flechas). D) Reconstrucción coronal; vena cava superior derecha (flecha negra); VCSIP (flecha blanca). Prótesis aórtica (cabeza de flecha). C: arteria carótida; S: arteria subclavia.

El retorno venoso cefálico del embrión es llevado a cabo por las venas cardinales superiores. Hacia la octava semana de gestación, se origina una anastomosis entre ambas estructuras que desarrollará la vena innominada. El remanente caudal de la vena cardinal izquierda involuciona hacia el ligamento de Marshall. Se ha postulado que este mecanismo de involución está en relación con la compresión de la aurícula y el hilio pulmonar izquierdo. Su falta de obliteración supone la VCSIP, que coexiste con una vena cava superior derecha hasta en el 80-90% de los casos, como sucedió en nuestro paciente.

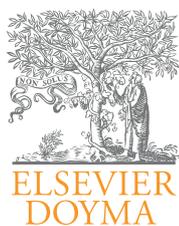
Se ha descrito que en un 65% de los casos se asocia a la ausencia o hipoplasia de la vena innominada, como en el caso que nos ocupa. Generalmente drena en la aurícula derecha a través del seno coronario, el cual aparece agrandado, como signo asociado y que puede insinuar el diagnóstico^{2,4}. El diagnóstico definitivo de una VCSIP se puede realizar por medio de una TCMD, una resonancia magnética, una angiografía y mediante una ecocardiografía con contraste salino, transtorácica o transesofágica, ya que encontramos a la VCSIP a la izquierda de la aorta, un seno coronario dilatado en ausencia de aumento de presiones de llenado en el lado derecho y relleno del seno coronario antes que la aurícula derecha, cuando el contraste se introduce por el brazo izquierdo⁵. Se ha descrito también su asociación con ausencia de vena cava superior derecha⁶.

En la mayoría de los pacientes afectados, la VCSIP no produce síntomas clínicos ni repercusión hemodinámica. Suele diagnosticarse incidentalmente durante la realización de un cateterismo, la implantación de un marcapasos o en un estudio de imagen por otro motivo, como el caso que nos ocupa. No obstante, está descrita su asociación con la presencia de vías accesorias, ausencia de vena cava superior derecha, anomalías de la conducción del impulso cardíaco, y con taquicardias nodales por reentrada^{6,7}. Se han descrito alteraciones histológicas del nódulo auriculoventricular y del sistema de conducción cardíaco en pacientes con arritmias en los que se descubre esta anomalía. La VCSIP puede ser causa de complicaciones durante procedimientos, tales como la implantación de marcapasos o desfibriladores, canalización por catéter de Swan-Ganz o la canalización de la cava, estando por detrás casos de arritmias, shock cardiogénico, trombosis del seno cardíaco y taponamiento cardíaco en esta entidad². Estas complicaciones, junto con las eventuales repercusiones clínicas a las que se asocia, son los dos motivos principales que se consideran de interés en el conocimiento de esta inusual anomalía congénita.

BIBLIOGRAFÍA

- Burney K, Young H, Barnard SA, McCoubrie P, Darby M. CT appearances of congenital and acquired abnormalities of the superior vena cava. *Br J Radiol*. 2007;80:423-42.
- Goyal SK, Punnam SR, Verma G, Ruberg FL. Persistent left superior vena cava: A case report and review of literature. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;10:50.
- Araújo Júnior CR, Carvalho TN, Fraguas Filho SR. Persistent left superior vena cava with absent right superior vena cava: Image findings. *Radiol Bras*. 2003;36:323-6.

4. Erdoğan M, Karakaş P, Uygur F, Meşe B, Yamak B, Bozkir MG. Persistent left superior vena cava: The anatomical and surgical importance. *West Indian Med J.* 2007;56:72-6.
5. Toyama Y, Kunisawa T, Nagashima M, Okada H, Suzuki A, Takahata O, et al. Diagnosis of persistent left superior vena cava in a child using transesophageal echocardiography. *Masui.* 2008;57:1280-2.
6. Ramos N, Fernández-Pineda L, Tamariz-Martel A, Villagra F, Egurbide N, Maitre MJ. Ausencia de vena cava superior derecha y vena cava superior izquierda con drenaje en el seno coronario sin techo. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:984-7.
7. Fang CC, Jao YT, Han SC, Wang SP. Persistent left superior vena cava: Multi-slice CT images and report of a case. *Int J Cardiol.* 2007;121:112-4.



Observación clínica

Leiomiomatosis intravenosa con extensión hasta arterias pulmonares y aneurismas venosos pélvicos

Basilio Martínez-Mora^{a,*}, José Francisco Díaz-Fernández^a,
María Luisa Hidalgo-Ordóñez^a y Rafael Estefanía-Morales^b

^a Sección de Cardiología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2010

Aceptado el 29 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Leiomiomatosis

Tumores cardíacos

Aneurismas venosos

Ecocardiografía

R E S U M E N

Presentamos el caso de una mujer joven con un útero con múltiples tumoraciones hiper-vascularizadas que invaden los vasos sanguíneos pélvicos, extendiéndose como única formación tumoral muy alargada, a través de la vena cava inferior, las cavidades cardíacas derechas y arterias pulmonares. Se realizó exéresis del tumor mediante incisión a nivel de la bifurcación ilíaca de la vena cava inferior y traccionando. El postoperatorio inmediato cursó con inestabilidad hemodinámica grave. Entonces una ecocardiografía transesofágica (ETE) diagnosticó una insuficiencia tricuspídea importante, con restos tumorales anclados a las estructuras valvulares, que motivó una segunda intervención urgente que resultó con éxito. El diagnóstico anatomopatológico fue de leiomiomatosis intravenosa. Un año después se diagnosticaron dos aneurismas venosos gigantes en la pelvis, en relación con una probable recidiva tumoral y fistulas arteriovenosas asociadas, hallazgo que no hemos encontrado en los casos revisados en la bibliografía.

La leiomiomatosis intravascular es una tumoración tipo mesenquimal benigna e invasiva muy infrecuente. Los pacientes suelen cursar asintomáticos durante años, pudiendo desarrollar insuficiencia cardíaca, síncope o muerte súbita. El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica. La ETE debe emplearse como monitorización intraoperatoria y el seguimiento precisa de estudios de imagen mediante TC o RM.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Intravenous leiomyomatosis with invasion into pulmonary arteries and venous pelvic aneurysms

A B S T R A C T

We present the case of a young woman who was admitted with a growth in her hypogastrium. A magnetic resonance imaging (MRI) found that her uterus had multiple highly vascularised tumours, which extended into the venous structures, inferior vena cava, right cardiac chambers and pulmonary arteries. The tumour was excised by traction from the iliac bifurcation in the inferior vena cava. The diagnosis

Keywords:

Leiomyomatosis

Cardiac tumours

Venous aneurysms

Echocardiography

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: basilio-martinez@hotmail.com (B. Martínez-Mora).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.11.002

was intravenous leiomyomatosis. Surgical intervention led to an unstable haemodynamic situation. Significant tricuspid regurgitation was found in a transoesophageal echocardiogram (TE). Some tumour remains were found in the tricuspid valve. A second surgical intervention was needed. A year later a number of venous pelvic aneurysms were discovered, possibly due to tumour recurrence, as well as some associated arteriovenous fistulae, a finding not described in the literature so far.

Intravenous leiomyomatosis is an uncommon benign, but invasive, mesenchymal tumour. Patients are normally asymptomatic for a long time, but they can suffer from heart failure, syncope or sudden death. The preferred treatment method is surgical excision. A transoesophageal echocardiogram is mandatory for surgical monitoring. Tumour follow up is based on imaging techniques such as CT scanning or MRI.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Caso clínico

Mujer de 38 años que consultó por una masa palpable y no sintomática en hipogastrio. Como antecedentes personales destacaban: tabaquismo activo y dos cesáreas. En la primera de ellas se detectaron miomas uterinos, precisando una miomectomía parcial para la extracción fetal.

La ecografía abdominal y una posterior resonancia magnética (RM) informaron de múltiples masas intrapélvicas, compatibles con un útero polimiomatoso de localización y estructura atípicas. A nivel parametrial izquierdo presentaban un importante conglomerado interno de vasos, con dilatación de las venas ilíacas interna y común por invasión intravascular, extendiéndose como única formación tumoral muy alargada y obstruyendo parcialmente la vena cava inferior (VCI), hasta alcanzar cavidades cardíacas derechas y arterias pulmonares. Además, se visualizaban múltiples nódulos parahiliares en ambos parénquimas pulmonares (fig. 1A), sin descripción de anclajes intravasculares ni adenopatías locorregionales.

La paciente fue valorada por Cardiología, sin presentar entonces semiología cardiorrespiratoria. El electrocardiograma era normal y en la ecocardiografía transtorácica (ETT) destacaba una desde la VCI penetraba en la aurícula derecha, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. Las cavidades derechas aparecían dilatadas con función sistólica preservada. Se apreció una significativa regurgitación tricuspídea muy artefactuada.

Se inició anticoagulación empírica con heparina de bajo peso molecular ante el riesgo de tromboembolismo, hasta realizar la exéresis del tumor. Esta cirugía se llevó a cabo con parada cardiocirculatoria y circulación extracorpórea, mediante apertura de VCI sobre la bifurcación ilíaca, extra- yéndose la tumoración por tracción. Además se implantó un filtro de cava y se hizo una histerectomía total con doble ane-xectomía. No se realizó monitorización con ecocardiografía transesofágica (ETE) durante la intervención. La evolución posquirúrgica cursó con grave inestabilidad hemodinámica en relación a una hemorragia en cavidad abdominal. Entonces una ETE diagnosticó restos tumorales anclados al músculo papilar y cuerdas tendinosas del velo anterior tricuspídeo, que condicionaba una insuficiencia tricuspídea severa. Todo ello motivó una segunda intervención urgente, se realizaron puntos de sutura sobre el lecho quirúrgico previo, que presentaba

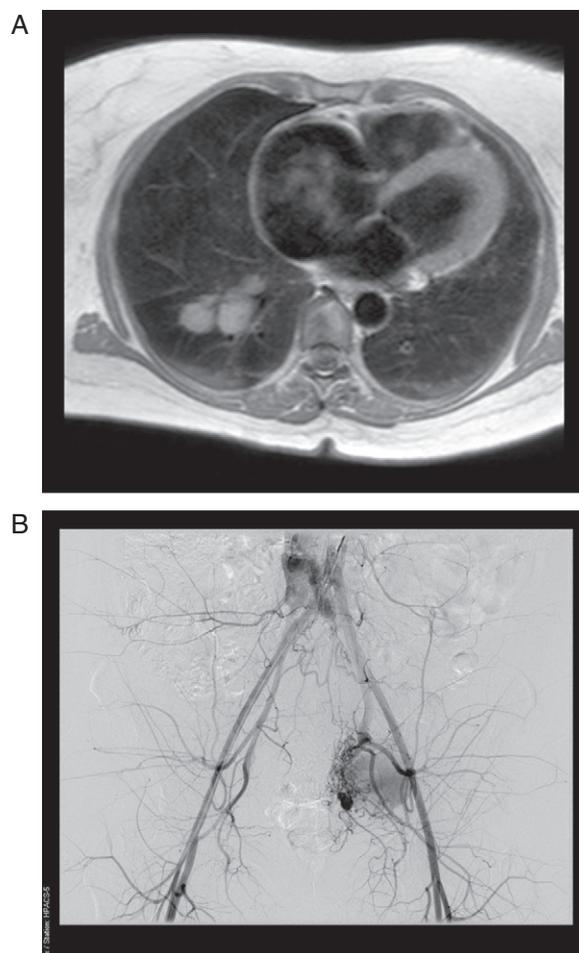


Figura 1 – A. Resonancia magnética, corte axial en T1. Se muestra una masa única tumoral de origen pélvico que alcanza a invadir cavidades cardíacas derechas. Las formaciones nodulares en el parénquima pulmonar derecho de localizaciones parahiliares y posteriores son sugestivas de implantes metastásicos. B. Arteriografía de arteria aorta y vasos femorales. Se visualizan formaciones aneurismáticas venosas gigantes localizadas en territorio pélvico izquierdo, en relación a fistulas arteriovenosas que presentan relleno de contraste precozmente.

puntos sangrantes, solventando la hemorragia, y se extirparon los restos tumorales junto a la reparación de la válvula tricúspide mediante plicatura con técnica de Alfieri.

El diagnóstico anatomopatológico confirmó una leiomiomatosis uterina, con receptores de estrógenos y progesterona positivos. Al alta, la paciente realizó tratamiento con acenocumarol durante 6 meses e inhibidores de la aromatasa convertora de estrógenos de forma indefinida, al objeto de prevenir recidivas tumorales y como terapia inhibitoria sobre las lesiones pulmonares descritas.

Una RM un año después mostraba dos dilataciones venosas de gran tamaño en hemipelvis izquierda, la mayor de 70 mm de diámetro (fig. 1B), dependientes de la arteria y la vena ilíacas internas, en relación a una probable recidiva tumoral hipervascolarizada con desarrollo de fístulas arteriovenosas que presentaban de contraste muy precoz en la arteriografía selectiva.

La paciente ha permanecido asintomática desde el punto de vista cardiorrespiratorio, con discreta evolución de los nódulos parenquimatosos pulmonares hacia la regresión, empleando controles radiológicos de imagen. Queda pendiente del manejo quirúrgico definitivo de los aneurismas venosos pélvicos y probable recidiva tumoral.

Discusión

La leiomiomatosis intravascular fue mencionada por Birch-Hirschfeld en 1896¹. Es una variante del leiomioma uterino muy infrecuente. Presenta un carácter mesenquimal benigno de células musculares lisas, con capacidad para implantarse en otros tejidos, sobre todo los pulmones, y por ello también denominado leiomiomasarcoma de bajo grado^{1,2,3}. Es posible su proliferación hacia venas uterinas u ováricas, incluso vasos linfáticos, pudiendo progresar intravascularmente, ocasionando procesos obstructivos inclusive intracardíacos^{1,2,4}. Se atribuye su origen histológico desde la propia pared muscular lisa de las venas miométricas o debido a una invasión vascular por un leiomioma que crece sobremanera, si bien su etiología aún no está aclarada^{1,2}. La aparición de nódulos pulmonares, como ocurre en nuestro caso, podría explicarse como implantes sobre el endotelio vascular de la circulación menor e invasión posteriormente del tumor hacia tejidos parenquimatosos, lo que justificaría la mayor frecuencia de aparición de implantes en este órgano, aunque sin poder descartar la circulación sistémica como vía de implantación. Aparecen a mediana edad, sin relación con la paridad. Suelen cursar asintomáticos hasta fases avanzadas, pudiendo desarrollar disnea y sintomatología congestiva por insuficiencia cardíaca, síncope o muerte súbita. Su pronóstico a priori es favorable^{2,4}.

Menos del 30% de los casos presenta invasión cardíaca², solamente existen 68 casos publicados en la literatura hasta

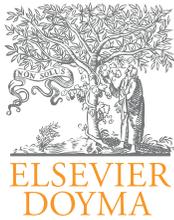
2003, donde un 66,1% presentaron insuficiencia cardíaca, sólo hubo un caso de muerte súbita y el 8,8% alcanzaba las arterias pulmonares⁵. En ninguno de los casos revisados se describen aneurismas venosos pélvicos asociados al tumor.

Debe plantearse su diagnóstico ante datos de insuficiencia cardíaca no atribuible a otras causas y/o masas intracardíacas junto a antecedentes ginecológicos compatibles². El diagnóstico diferencial debe realizarse con el leiomioma benigno metastásico, el leiomiomasarcoma, la diseminación peritoneal leiomiomatosa, la linfangioleiomiomatosis, el hipernefroma, el carcinoma adrenal, el hepatocarcinoma, el carcinoma de tiroides, el mixoma y el trombo recanalizado^{2,3,4,6}.

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica completa en uno o dos tiempos², con ETE como método de monitorización mandatoria durante la intervención^{2,4}, técnica que no fue empleada en el presente caso, considerando la posibilidad de extraer el tumor traccionando y asumiendo la inexistencia de anclajes. Debe realizarse extirpación de todas las venas locorreccionales afectadas con histerectomía y doble salpingoovarectomía, para prevenir la estimulación hormonal a largo plazo². Como tratamiento farmacológico se proponen los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos o los inhibidores de la aromatasa, dada la influencia hormonal estrogénica en el desarrollo de estos tumores¹. Se recomienda el seguimiento con métodos de imagen crosseccional², como la TC o la RM, que pueden emplearse como técnicas complementarias según los casos, cada 3-6 meses, para la detección de recidivas del tumor². Para el seguimiento cardiológico nos basaremos en la ETT según la evolución clínica del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Atienza-Cuevas L, Añón-Requena MJ, Guerrero-Cauqui R, Palomo-González MJ. Leiomiomatosis intravenosa uterina. Presentación de un caso con afectación paratubárica y ovárica. *Rev Esp Patol.* 2005;38:238-41.
- Ruiz-Nodar JM, Aguilar-Torres R, Nieto S, Iturralde E, Romero C, Jiménez J, et al. Leiomiomatosis intravenosa con extensión a cavidades cardíacas. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:451-4.
- Torres-Gómez FJ, Arroyo-Tristán A, Torres-Olivera FJ. Leiomioma benigno metastásico de localización pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:52-3.
- Jerez-Anera M, Delange-Segura L, Carmona-Aurioles J. Leiomioma uterino con extensión cardíaca: manejo anestésico. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2004;51:40-3.
- Lam PM, Lo KW, Yu MY, Wong WS, Lau JY, Arifi AA, et al. Intravenous leiomyomatosis: two cases with different routes of tumor extension. *J Vasc Surg.* 2004;39:465-9.
- Pifarré R, Izquierdo J, Calatrava A, Martínez C, Ruiz J, Morera J. Leiomiomatosis pulmonar benigna metastatizante. A propósito de tres casos. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:564-6.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Enfermería en Cardiología

Registro de cuidados para pacientes tratados en un laboratorio de electrofisiología

José María Fernández-Pérez^{a,*}, Inmaculada Paneque-Sánchez-Toscano^a, Felisa González-Cotán^a y Carmen Pinilla-Jiménez^b

^a Enfermero, Unidad de Electrofisiología y Arritmias, Unidad Clínica Intercentro, Área del Corazón, Nodo Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Técnico en Cuidados de Enfermería, Unidad de Electrofisiología y Arritmias, Unidad Clínica Intercentro, Área del Corazón, Nodo Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de septiembre de 2010

Aceptado el 27 de abril de 2011

Palabras clave:

Registros de cuidados

Documentación enfermera

Laboratorio de electrofisiología

R E S U M E N

Los registros de cuidados son un sistema de comunicación imprescindible en toda unidad y constituyen una necesidad profesional. En su elaboración son factores críticos de éxito el tiempo empleado en el registro de la información relativa a los cuidados y la utilidad de la información registrada en términos de impacto en la comunicación y la continuidad en la atención del paciente.

El objetivo fue elaborar un registro de cuidados para el laboratorio de electrofisiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, adecuado a las características de esta unidad bajo criterios de calidad específicos.

El resultado fue el registro que a continuación se presenta. El desarrollo de registros de enfermería se centra en su uso como vehículos para el almacenamiento e intercambio de información. Los beneficios del registro son claros e incluyen, entre otros, mejorar la seguridad del paciente y la continuidad de la atención. Los registros de cuidados para los pacientes atendidos en un laboratorio de electrofisiología varían de un hospital a otro; en este sentido, sería interesante llegar a un consenso entre hospitales sobre los ítems mínimos que ha de registrar la enfermera en el laboratorio de electrofisiología.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Nursing healthcare records of patients treated in an electrophysiology laboratory

A B S T R A C T

Nursing healthcare records are an essential communication system throughout medical units and are a professional necessity. There are some critical success factors in developing these records, including time spent to record the information related to patient healthcare and usefulness of the recorded information in terms of impact on communication and continuity of patient healthcare.

Keywords:

Nursing healthcare records

Nursing report

Electrophysiology laboratory

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmariafdez@yahoo.es (J.M. Fernández-Pérez).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.04.007

The goal was to develop a nursing healthcare record in the electrophysiology laboratory of the Virgen del Rocío University Hospital, suited to the characteristics of this unit using specified quality criteria.

The outcome was the record presented below. Development of nursing healthcare records focus on their use as a resource in order to store and interchange information. The benefits are evident and include, among others, patient safety and continuity of care. Healthcare records of patients treated in an electrophysiology laboratory vary from one hospital to another; therefore it would be interesting to reach a consensus between hospitals on minimum items to be included by nursing staff in an electrophysiology laboratory.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Históricamente, las enfermeras han tenido una difícil relación con los registros argumentando principalmente la falta de tiempo que tienen para registrar, considerándolo como un asunto al margen de la debida atención al paciente¹. Sin embargo, hoy en día ningún profesional de enfermería pone en duda que los registros son un sistema de comunicación imprescindible en toda unidad, constituyendo una necesidad profesional. La clave para no considerar el registro de enfermería como un trámite burocrático que lleva tiempo y que lo resta de la atención a pie de cama reside en comprender los diversos propósitos de los registros de enfermería y la manera en que respaldan la atención; sólo así se obtendrán documentos de enfermería efectivos y experimentados como imprescindibles en la práctica de la enfermería².

Actualmente el debate debe centrarse en unos aspectos fundamentales que podrían considerarse factores críticos de éxito: la facilidad y el tiempo empleado en el registro de la información relativa a los cuidados y la utilidad de la información registrada en términos de impacto en la comunicación y continuidad en la atención del paciente³. En relación a la utilidad, lograr que los registros apoyen de manera activa la práctica enfermera constituye un reto para los profesionales de enfermería. Los aspectos a registrar son complejos y llevan tiempo pero, en realidad, muchas veces se repiten anotaciones de los cuidados y observaciones de rutina, y por ello no se registran importantes observaciones u otros aspectos del cuidado¹. A ello hay que añadir el formato utilizado, debiendo considerar siempre los que ahorran tiempo y presentan datos concisos. Es preciso examinar lo que es verdaderamente importante en un determinado registro, puesto que no se trata de escribir lo máximo posible, ni duplicar información, sino de registrar solamente aquello que sea necesario y relevante, aportando valor al conjunto de profesionales que atienden al paciente.

Los registros de cuidados básicos para pacientes en unidades de hospitalización convencional han sido extensamente trabajados en los últimos años¹. Pero además de las unidades estándar de hospitalización, existen unidades especiales en las que son necesarios registros adecuados a las características de dichas unidades. Son principalmente unidades donde se efectúan procedimientos diagnósticos o terapéuticos, al margen de los quirófanos convencionales, como el caso que nos ocupa: procedimientos efectuados en el laboratorio de electrofisiología cardiaca. A pesar de una todavía escasa documentación enfermera, se trata de unidades que precisan

que para cada paciente atendido se registre, en un único documento y de forma ágil, clara y concisa, la valoración, la planificación, la intervención y la evaluación de los cuidados llevados a cabo por el equipo de profesionales de enfermería que lo atienden. Y ello, bajo criterios de calidad que han de ser comunes a cualquier tipo de registro independientemente de la unidad donde se implanten^{3,4}:

- El centro de todo registro debe ser el paciente y los datos pertinentes que aseguren la seguridad en la atención al paciente y la continuidad de cuidados.
- Debe satisfacer requerimientos legales y profesionales. Por ello, ha de proporcionar información sobre la función independiente y la interdependiente.
- La estructura de las anotaciones debe estar constituida de forma que queden claros tanto el proceso como el resultado para todos los cuidados.
- Proporcionar una estructura que evite documentación enfermera incompleta o repetitiva que permita optimizar el tiempo dedicado a registrar los cuidados.

Nuestro laboratorio participaba de la escasa tradición de registro mencionada anteriormente y común a determinadas unidades especiales. Concretamente en nuestro laboratorio solamente se registraban las actuaciones llevadas a cabo en un procedimiento específico (ablación de venas pulmonares) recogiendo datos relacionados con la valoración fisiológica y con la administración del tratamiento médico: constantes vitales, determinadas valoraciones, entradas y salidas, y administración de medicamentos. Estos datos se recogían en una gráfica de cuidados intensivos, no específica para el laboratorio. Para el resto de procedimientos, aunque no se registraban estos aspectos, sí se indicaban en la historia del paciente los cuidados a seguir en la unidad de hospitalización tras el procedimiento, básicamente control del apósito compresivo e indicación de retirada del mismo a determinada hora, salvo complicaciones. Sin duda, eran registros deficientes que no contemplaban todos los datos necesarios. Creemos que el tratamiento intervencionista de las arritmias cardiacas precisa disponer de instrumentos que garanticen una adecuada continuidad de cuidados para todos los procedimientos y en el que se aborden no solo determinados datos sino todos los necesarios.

Objetivo

Elaborar un registro de cuidados para el laboratorio de electrofisiología (LEF) del Hospital Universitario Virgen del Rocío de

Sevilla adecuado a las características de esta unidad bajo los criterios de calidad especificados.

En el LEF se realizan estudios electrofisiológicos (EEF), procedimientos de ablación, implantación de desfibriladores automáticos (DAI) e implantación de monitores cardíacos insertables (holter subcutáneo), entre otros, excepcionalmente con anestesia general y habitualmente con sedación, con lo que las exigencias de una estrecha valoración, control y detección recaen en la profesionalidad del equipo de enfermería que lo atiende.

Métodos

Constitución de un grupo de trabajo integrado por los enfermeros y la técnico en cuidados de enfermería del laboratorio del mencionado hospital, cuyo objetivo fue elaborar un registro adecuado a las características del LEF y acorde a los criterios de calidad especificados que debe reunir cualquier registro de cuidados. Teniendo en cuenta las características del laboratorio y los procedimientos que en éste se llevan a cabo, se llegó al consenso de una serie de apartados que debía contener el registro.

Para la elaboración del registro se tuvieron en cuenta los aspectos que anteriormente se registraban en el LEF en un soporte no específico y tan sólo para algunos procedimientos, la opinión de los profesionales del laboratorio y la revisión bibliográfica. Se realizó una búsqueda de la literatura relacionada con los sistemas de registros enfermeros en general y específicamente relacionados con los laboratorios de electrofisiología. De este aspecto, la mayor parte de la documentación se obtuvo de manuales especializados⁵, de los que se han estudiado los apartados o capítulos sobre los cuidados intraprocedimientos donde específicamente se abordan las valoraciones e intervenciones de enfermería que se llevan a cabo.

Resultados

La elaboración del registro (figs. 1 y 2) consta de:

- *Logotipo para la identificación* del servicio de salud y del hospital.
- Datos de *filiación* del paciente. *Fecha* del procedimiento y orden en el parte del laboratorio. *Nombre* del procedimiento.
- *Verificación Preparación EEF/Ablaciones/Implantes DAI*. Apartado a cumplimentar por la enfermera de hospitalización del turno de noche. Este apartado es fruto de un análisis y estudio de las causas que originan suspensión o retraso de procedimientos programados en nuestro ámbito. Entre estas causas, en nuestro laboratorio figuran falta de pruebas complementarias necesarias, la no suspensión de determinados tratamientos médicos (anticoagulación, antiarrítmicos, etc.) o inadecuada preparación del paciente. Por ello, este registro se entrega a la enfermera responsable del paciente el día anterior al procedimiento para la verificación de la preparación por la enfermera de hospitalización del turno de noche, constituyendo así una medida para evitar suspensiones y retrasos de procedimientos programados.

- *Nombre del profesional de enfermería* que realiza la recepción y acogida del paciente en el laboratorio.
- *Verificación de Seguridad*. Actualmente, la necesidad de impulsar y favorecer iniciativas dirigidas a la implementación de prácticas seguras constituye un tema de salud pública. Los estándares clave de seguridad raramente se siguen en su totalidad, pero los ítems a verificar mejoran su cumplimiento. Por ello, este apartado de verificación de seguridad contiene los ítems que consideramos fundamentales para mejorar la seguridad de los procedimientos realizados en el LEF y reducir así los eventos adversos evitables, adhiriéndonos así a la Organización Mundial de la Salud y su estrategia de la cirugía segura salva vidas.
- *Valoración Inicial Focalizada Preprocedimiento*. Al igual que los datos médicos son importantes para el componente interdependiente de la práctica, es esencial proporcionar una base para el componente independiente que se centra en la respuesta del paciente ante el estado de salud⁴. Basándonos en el método de valoración de Marjory Gordon y sus patrones funcionales de salud, realizamos una valoración focalizada con el objetivo de reunir información sobre problemas específicos que necesariamente hemos de valorar en el tipo de pacientes que atendemos en el laboratorio y en relación al tiempo que van a estar con nosotros. Para esta valoración, el paciente es la principal fuente de información, aunque también nos apoyamos en la valoración de datos básicos generales sobre los aspectos de salud del paciente que es realizada al ingreso por la enfermera referente del paciente en la unidad de hospitalización.
- *Gráfica*. Proporciona información concisa recogiendo datos relacionadas con la valoración fisiológica y con la administración del tratamiento médico. Básicamente constantes vitales, determinadas valoraciones, entradas y salidas, tratamientos y administración de medicamentos.
- *Diagnósticos de Enfermería - Criterios de Resultados - Intervenciones y Actividades/Problemas Interdisciplinares e Intervenciones y Actividades*. Constituiría el diagnóstico, la planificación, la ejecución y la evaluación de intervenciones basadas en un modelo de práctica clínica bifocal que diferencia los diagnósticos enfermeros de otros problemas tratados por las enfermeras, los problemas interdisciplinares o determinadas complicaciones fisiológicas controladas por las enfermeras para detectar su aparición o cambio en el estado de salud¹. Para facilitar, unificar y normalizar la práctica diaria de los cuidados enfermeros, se ha elaborado un plan de cuidados estandarizado (PCE) del paciente en el LEF que sirve de soporte y de guía para su posterior aplicación e individualización de los cuidados⁴. En el PCE se representan los diagnósticos de enfermería y problemas interdisciplinares cuya probabilidad de aparecer en el grupo de pacientes que se atienden en el LEF es muy elevada, ratificando la enfermera su presencia en cada uno de los pacientes e incorporando criterios de resultado para los diagnósticos de enfermería, los cuales podrán lograrse o mantenerse con las intervenciones independientes prescritas por enfermería; en cambio, para los problemas interdisciplinares el objetivo global es la estabilidad fisiológica^{1,4}. Con todo ello, se da un plan de cuidados que representa y refleja la práctica real, al mismo tiempo que ayuda a delimitar y definir el marco de la práctica incorporando los sistemas

estandarizados de lenguaje enfermero (NANDA, NIC, NOC): diagnósticos enfermeros de la NANDA, clasificación de resultados de enfermería (NOC) y clasificación de intervenciones de enfermería (NIC)⁶⁻⁸.

- *Evolución de Cuidados.* Apartado para registrar en formato de narración la aparición de nuevos problemas o situaciones de urgencia, las intervenciones llevadas a cabo para tratarlos y cómo está respondiendo el paciente.



Registro de Cuidados Laboratorio de Electrofisiología
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Unidad de Electrofisiología y Arritmias

Nombre y apellidos _____

Etiqueta Identificativa

NUHSANº Historia _____

Fecha del procedimiento ____/____/201__

Cama ____/____

Orden en el parte del Laboratorio _____

Procedimiento																
Verificación Preparación EEF/Ablaciones/Implantes DAI																
Electrocardiograma	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Peso y Talla	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si											
Perfil Cardíaco y Estudio de Coagulación	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Rasurar ambas ingles y tórax	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si											
RX: PA y L de Tórax	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Ayunas desde las 23 horas día anterior	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si											
Actualización tratamiento médico	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	(excepto medicación oral incluida la del desayuno)													
Nombre Enfermera/o de hospitalización (turno de noche)																
Recepción y Acogida del Paciente																
Presentación de los profesionales	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si														
Identificación del paciente	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si														
Verificación de Seguridad																
El paciente confirma su identidad	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si														
Alergias	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	a _____													
Prótesis dental	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si	Entregada a _____													
Consentimiento informado	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Si														
Profilaxis antibiótica en últimos 60 min.	<input type="checkbox"/> No procede	<input type="checkbox"/> Si	Extracción compresa bolsillo DAI	<input type="checkbox"/> No procede	<input type="checkbox"/> Si											
Valoración Inicial Focalizada Preprocedimiento																
ACTIVIDAD/EJERCICIO	RESPIRACIÓN	COGNITIVO/PERCEPTUAL		AUTOPERCEPCIÓN												
<input type="checkbox"/> Autónomo	<input type="checkbox"/> Sin dificultad	<input type="checkbox"/> Orientado	<input type="checkbox"/> Tranquilo													
<input type="checkbox"/> Necesita ayuda	<input type="checkbox"/> Disnea	<input type="checkbox"/> Desorientado	<input type="checkbox"/> Inquietud													
<input type="checkbox"/> Dificultad para moverse		<input type="checkbox"/> Obnubilado	<input type="checkbox"/> Temor verbalizado													
			<input type="checkbox"/> Llanto													
Gráfica																
FR	Tª	FC	PA													
80	40	180	200													
70	19	160	180													
60	38	140	160													
50	37	120	140													
40	36	100	120													
30	35	80	100													
20	34	60	80													
10	33	40	60													
Sat. O2																
ACT																
Medicación																
Aportes																
Perdidas																

figura 1 y 2-(Continuación)

Diagnósticos de Enfermería	Criterios de Resultados	Intervenciones y Actividades								
<input type="checkbox"/> Ansiedad r/c el procedimiento m/p preocupación Escala Likert ¹ : Nunca demostrado 2: Raramente demostrado 3: A veces demostrado 4: Frecuentemente demostrado 5: Siempre demostrado	NOC: 1402 Autocontrol de la ansiedad Controla la respuesta de ansiedad <table border="1"> <tr><td>NOC INICIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NOC FINAL</td><td></td></tr> </table> Busca información para reducir la ansiedad <table border="1"> <tr><td>NOC INICIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NOC FINAL</td><td></td></tr> </table>	NOC INICIAL		NOC FINAL		NOC INICIAL		NOC FINAL		NIC: 5820 Disminución de la ansiedad <input type="checkbox"/> Utilizar un enfoque sereno que de seguridad. <input type="checkbox"/> Explicar todo el proceso, incluyendo las posibles sensaciones que se han de experimentar durante el procedimiento. <input type="checkbox"/> Permanecer con el paciente para proporcionar seguridad y reducir el miedo.
NOC INICIAL										
NOC FINAL										
NOC INICIAL										
NOC FINAL										
<input type="checkbox"/> Conocimientos deficientes: cuidados postprocedimiento r/c falta de exposición m/p demanda de información Escala Likert ¹ : Ninguno 2: Escaso 3: Moderado 4: Sustancial 5: Extenso	NOC: 1814 Conocimiento: procedimientos terapéuticos Descripción del procedimiento terapéutico <table border="1"> <tr><td>NOC INICIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NOC FINAL</td><td></td></tr> </table> Descripción restricciones relacionadas procedimiento <table border="1"> <tr><td>NOC INICIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NOC FINAL</td><td></td></tr> </table>	NOC INICIAL		NOC FINAL		NOC INICIAL		NOC FINAL		NIC: 5618 Enseñanza: procedimiento/ttº <input type="checkbox"/> Describir las actividades posteriores al procedimiento y el fundamento de las mismas. <input type="checkbox"/> Informar al paciente sobre la forma en que puede ayudar en la recuperación. <input type="checkbox"/> Reforzar la información proporcionada por otros miembros del equipo de cuidados, según corresponda.
NOC INICIAL										
NOC FINAL										
NOC INICIAL										
NOC FINAL										
Problemas Interdisciplinarios										
<input type="checkbox"/> Lesión perioperatoria Escala Likert ¹ : Ninguno 2: Escaso 3: Moderado 4: Sustancial 5: Extenso	Objetivo: Prevenir y/o detectar y/o tratar precozmente la aparición de signos-síntomas de: NOC: Conocimiento: seguridad personal Descripción de las medidas para reducir el riesgo de lesiones accidentales <table border="1"> <tr><td>NOC INICIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NOC FINAL</td><td></td></tr> </table>	NOC INICIAL		NOC FINAL		NIC: 2920 Precauciones quirúrgicas <input type="checkbox"/> Verificar el correcto funcionamiento de los equipos. <input type="checkbox"/> Aplicar la placa de toma a tierra en una parte de la piel que esté seca, intacta y con mínima cantidad de vello, sobre una masa muscular grande y lo más cerca posible del sitio de la operación. NIC: 5618 Enseñanza: procedimiento/ttº <input type="checkbox"/> Enseñar al paciente cómo cooperar/participar durante el procedimiento/ttº, si procede.				
NOC INICIAL										
NOC FINAL										
<input type="checkbox"/> Dolor Escala Likert (1): 1: Grave 2: Sustancial 3: Moderado 4: Leve 5: Ninguno Escala Likert (2): 1: No del todo satisfecho 2: Algo satisfecho 3: Moderadamte. satisfecho 4: Muy satisfecho 5: Completamte. satisfecho	NOC: 2102 Nivel del dolor (1) Dolor referido <table border="1"> <tr><td>NOC INICIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NOC FINAL</td><td></td></tr> </table> NOC: 2100 Nivel de comodidad (2) Control del dolor <table border="1"> <tr><td>NOC INICIAL</td><td></td></tr> <tr><td>NOC FINAL</td><td></td></tr> </table>	NOC INICIAL		NOC FINAL		NOC INICIAL		NOC FINAL		NIC: 1400 Manejo del dolor <input type="checkbox"/> Vigilar tipo, características e intensidad del dolor. <input type="checkbox"/> Vigilar al paciente para determinar la necesidad de medicamentos según necesidades, si procede. NIC: 2300 Administración de medicación <input type="checkbox"/> Observar los efectos terapéuticos de la medicación en el paciente.
NOC INICIAL										
NOC FINAL										
NOC INICIAL										
NOC FINAL										
<input type="checkbox"/> Efectos de la sedación	NIC: 2260 Manejo de la sedación <input type="checkbox"/> Administrar medicación según prescripción médica o protocolo y de acuerdo con la respuesta del paciente. <input type="checkbox"/> Comprobar el nivel de conciencia y los signos vitales del paciente, saturación de O ₂ y ECG. <input type="checkbox"/> Observar si se producen efectos adversos como consecuencia de la medicación. <input type="checkbox"/> Asegurar la disponibilidad y administración antagonistas, si procede, de acuerdo con prescripción médica o protocolo. NIC: 6650 Vigilancia									
<input type="checkbox"/> Infección	NIC: 6545 Control de infecciones: intraoperatorio									
Evolución de Cuidados										
		Nombre Enfermera/o								
		Nombre Enfermera/o								
		Nombre TCE								
Dispositivos/Cuidados Post-procedimiento										
EEI/Ablación										
Compresión venosa femoral										
<input type="checkbox"/> Derecha a las _____ horas	Retirar a las _____ horas, si procede									
<input type="checkbox"/> Izquierda a las _____ horas	Retirar a las _____ horas, si procede									
Compresión arterial femoral										
<input type="checkbox"/> Derecha a las _____ horas	Retirar a las _____ horas, si procede									
<input type="checkbox"/> Izquierda a las _____ horas	Retirar a las _____ horas, si procede									
Compresión arterial radial										
<input type="checkbox"/> Derecha a las _____ horas	Retirar a las _____ horas, si procede									
<input type="checkbox"/> Izquierda a las _____ horas	Retirar a las _____ horas, si procede									
DAI										
<input type="checkbox"/> Hielo sobre herida quirúrgica durante 24 horas										
<input type="checkbox"/> Inmovilización hombro izquierdo con vendaje tipo Payr durante 24 horas										
Acompañamiento a la habitación realizado por: Nombre Enfermera/o										

figura 1 y 2

También en este apartado estarían otros datos significativos que la enfermera considere oportunos, huyendo de valoraciones e intervenciones de rutina o repetitivas. Incluye apartado para registrar el nombre y apellidos del equipo de

profesionales de enfermería que han atendido al paciente en el laboratorio.

- **Cuidados Post-procedimiento.** Incluye cuidados protocolizados para EEI/Ablaciones y para DAI, y firma de la enfermera que

acompaña al paciente a la habitación. Este último apartado está concebido como un pequeño informe de continuidad de cuidados para garantizar la continuidad de cuidados coordinando las distintas unidades que intervienen sobre un paciente, con el objetivo último de favorecer la comunicación entre enfermeras para conseguir un cuidado integral y continuado del paciente.

Discusión

La atención sanitaria cada vez más compleja y los flujos de trabajo multidepartamentales y/o multidisciplinares precisan una adecuada coordinación para la atención de los pacientes que ha de basarse en el intercambio y en la transferencia de información. Los beneficios del registro de enfermería son claros, e incluyen mejorar la seguridad del paciente y la continuidad de la atención^{2,4,9,10}.

Los registros de enfermería documentan nuestra práctica asistencial, presentando resultados obtenidos o proporcionando evidencia de actividades desempeñadas, satisfaciendo así requerimientos legales y profesionales, y dejando constancia de la responsabilidad de la enfermería hacia el paciente y la profesión^{4,10}.

La inclusión de la nomenclatura NANDA-NIC-NOC en los registros de enfermería aporta un conocimiento base y un lenguaje estandarizado⁹.

La elaboración de registros ágiles, claros y concisos es posible si se incluyen en ellos datos de enfermería estructurados y se sigue una recogida de información sistematizada, con registro gráfico y estandarización de los cuidados, eliminando la presencia de anotaciones rutinarias o repetitivas y limitando el uso de las notas sobre evolución, que deberían contener solamente datos o hechos significativos no contemplados en el resto del registro^{1,4,10}.

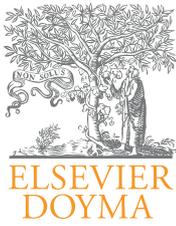
Los registros de cuidados para los pacientes atendidos en un laboratorio de electrofisiología varían de un hospital a otro; en este sentido, sería interesante llegar a un consenso entre hospitales sobre los ítems mínimos que ha de registrar la enfermera en el laboratorio de electrofisiología¹⁰.

Agradecimiento

A Socorro Iglesias Guerra, Jefa de Bloque de la Unidad Clínica del Área del Corazón, por su estímulo y apoyo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carpenito LJ. *Planes de cuidados y documentación en enfermería*. Madrid: McGraw-Hill - Interamericana; 1994.
2. Currell R, Urquhart C. Sistemas de registro de enfermería: efectos sobre la práctica de la enfermería y resultados en la asistencia sanitaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Softwarw Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
3. Saletnik LA, Niedlinger MK, Wilson M. Nursing resource considerations for implementing an electronic documentation system. *AORN Journal*. 2008;87:585-96.
4. Wesorick B. *Estándares de calidad para cuidados de enfermería*. Barcelona: Doyma; 1993.
5. Grupo de trabajo de enfermería en electrofisiología y estimulación cardíaca. *Manual de Enfermería en Estimulación Cardíaca y Dispositivos Implantables*. Asociación Española de Enfermería en Cardiología; 2010.
6. NANDA-I. *Diagnósticos enfermeros: definiciones y clasificación 2007-2008*. Madrid: Elsevier; 2008.
7. McCloskey Dochterman J, Bulechek G, editores. *Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC)*. 4.ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
8. Moorhead S, Johnson M, Maas M, editores. *Clasificación de resultados de enfermería (NOC)*. 3.ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.
9. Müller-Staub M. Evaluation of the implementation of nursing diagnoses, interventions, and outcomes. *International Journal of Nursing Terminologies and Classifications*. 2009;20:9-15.
10. Tiisanen TS, Junttila K, Leinonen T, Salanterä S. The Validation of AORN Recommended Practices in Finnish Perioperative Nursing Documentation. *AORN Journal*. 2010;91:236-47.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Observaciones clínicas

Diagnóstico mediante tomografía axial computarizada multidetector de vena cava superior izquierda persistente

Ángel D. Domínguez-Pérez*, Raquel González-Martín, Verónica Nacarino-Mejías y María del Alcázar Iribarren-Marín

Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2010

Aceptado el 11 de marzo de 2010

Palabras clave:

Vena cava superior

Tomografía computarizada

Anomalías congénitas

R E S U M E N

La vena cava superior izquierda persistente es una anomalía congénita venosa rara. Las posibles complicaciones derivadas de procedimientos endovasculares en el contexto de esta entidad obligan al conocimiento de ésta. La evolución de los métodos de imagen y la reciente introducción de la tomografía computarizada multidetector han facilitado el diagnóstico de esta entidad. Presentamos el caso de un varón de 62 años al que se le descubrió incidentalmente una vena cava superior izquierda persistente y planteamos un breve repaso de esta entidad.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnosis with multislice computer tomography of persistent left-sided superior vena cava

A B S T R A C T

The persistent left-sided superior vena cava is a rare congenital venous anomaly. The existence of complications resulting from endovascular procedures in the context of this entity, requires knowledge of it. The evolution of imaging methods and the recent introduction of multidetector computed tomography allows easy diagnosis of this entity. We present a case of a 62 year-old-male with an incidental left-sided superior vena cava diagnosis as well as a short review of this uncommon entity.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Superior vena cava

Computed tomography

Congenital anomalies

Introducción

La vena cava superior izquierda persistente (VCSIP), aunque supone la anomalía venosa más frecuente del tórax, aparece en menos del 0,5% de la población general¹. Es una condición benigna, pero la existencia de complicaciones a consecuencia

de cateterizaciones endovasculares en el contexto de esta entidad obliga al conocimiento de ésta. La evolución de los métodos de imagen y la reciente introducción de la tomografía computarizada multidetector (TCMD) permiten obtener un fácil diagnóstico de esta entidad. Presentamos un caso de esta anomalía descubierta de manera incidental.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drdominguezperez@hotmail.com (A.D. Domínguez-Pérez).

1889-898X/\$ - see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.03.004

Caso clínico

Hombre de 62 años, que ingresó de forma programada y procedente de otro centro, para colocación de endoprótesis por úlcera penetrante de la aorta torácica. Entre sus antecedentes destacaba el ser fumador, haberse realizado una simpatectomía lumbar derecha por arteriopatía no revascularizable 6 años antes y haberse realizado angioplastia y colocación de stents de ambas arterias subclavias por isquemia crónica de ambos miembros superiores. Tras la colocación de la prótesis endovascular como tratamiento de la úlcera penetrante en la aorta torácica, se le solicitó una TCMD torácica de control (fig. 1), donde se objetivó la existencia de una VCSIP con drenaje en el seno coronario. Se identificó la persistencia de una vena innominada hipoplásica comunicante de ambas venas cavas superiores.

Discusión

Los primeros informes sobre la persistencia de la VCSIP datan del siglo XIX por Holpert y Coman, y su primera corrección quirúrgica fue comunicada por Hurwitz et al². Es la variante más común de las anomalías congénitas de la vena cava superior y la anomalía venosa torácica más frecuente. En términos absolutos es rara, reportada hasta 2003 en menos de 150 ocasiones³. Aparece aproximadamente en el 0,3% de la población general y en un 4% de casos se asocian a cardiopatías congénitas, como la comunicación interventricular, la comunicación interauricular, la coartación aórtica o la atresia mitral^{1,4}.

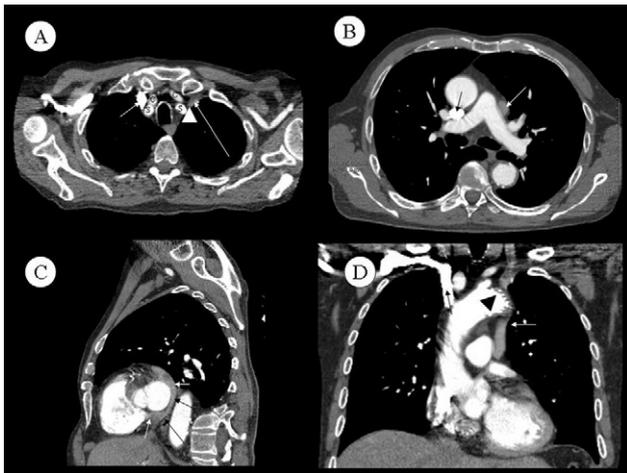


Figura 1 – Tomografía computarizada multidetector. A) Plano axial. Hipoplasia del tronco venoso braquiocefálico izquierdo (flecha larga). Vena cava superior derecha rellena de contraste (flecha corta); vena cava superior izquierda persistente (VCSIP) (cabeza de flecha). B) Plano axial, nivel inferior de A. Vena cava superior derecha (flecha negra); VCSIP (flecha blanca). C) Reconstrucción sagital; VCSIP que drena en el seno coronario (flechas). D) Reconstrucción coronal; vena cava superior derecha (flecha negra); VCSIP (flecha blanca). Prótesis aórtica (cabeza de flecha). C: arteria carótida; S: arteria subclavia.

El retorno venoso cefálico del embrión es llevado a cabo por las venas cardinales superiores. Hacia la octava semana de gestación, se origina una anastomosis entre ambas estructuras que desarrollará la vena innominada. El remanente caudal de la vena cardinal izquierda involuciona hacia el ligamento de Marshall. Se ha postulado que este mecanismo de involución está en relación con la compresión de la aurícula y el hilio pulmonar izquierdo. Su falta de obliteración supone la VCSIP, que coexiste con una vena cava superior derecha hasta en el 80-90% de los casos, como sucedió en nuestro paciente.

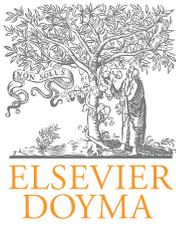
Se ha descrito que en un 65% de los casos se asocia a la ausencia o hipoplasia de la vena innominada, como en el caso que nos ocupa. Generalmente drena en la aurícula derecha a través del seno coronario, el cual aparece agrandado, como signo asociado y que puede insinuar el diagnóstico^{2,4}. El diagnóstico definitivo de una VCSIP se puede realizar por medio de una TCMD, una resonancia magnética, una angiografía y mediante una ecocardiografía con contraste salino, transtorácica o transesofágica, ya que encontramos a la VCSIP a la izquierda de la aorta, un seno coronario dilatado en ausencia de aumento de presiones de llenado en el lado derecho y relleno del seno coronario antes que la aurícula derecha, cuando el contraste se introduce por el brazo izquierdo⁵. Se ha descrito también su asociación con ausencia de vena cava superior derecha⁶.

En la mayoría de los pacientes afectados, la VCSIP no produce síntomas clínicos ni repercusión hemodinámica. Suele diagnosticarse incidentalmente durante la realización de un cateterismo, la implantación de un marcapasos o en un estudio de imagen por otro motivo, como el caso que nos ocupa. No obstante, está descrita su asociación con la presencia de vías accesorias, ausencia de vena cava superior derecha, anomalías de la conducción del impulso cardíaco, y con taquicardias nodales por reentrada^{6,7}. Se han descrito alteraciones histológicas del nódulo auriculoventricular y del sistema de conducción cardíaco en pacientes con arritmias en los que se descubre esta anomalía. La VCSIP puede ser causa de complicaciones durante procedimientos, tales como la implantación de marcapasos o desfibriladores, canalización por catéter de Swan-Ganz o la canalización de la cava, estando por detrás casos de arritmias, shock cardiogénico, trombosis del seno cardíaco y taponamiento cardíaco en esta entidad². Estas complicaciones, junto con las eventuales repercusiones clínicas a las que se asocia, son los dos motivos principales que se consideran de interés en el conocimiento de esta inusual anomalía congénita.

BIBLIOGRAFÍA

- Burney K, Young H, Barnard SA, McCoubrie P, Darby M. CT appearances of congenital and acquired abnormalities of the superior vena cava. *Acquired*;62:837-42.
- Goyal SK, Punnam SR, Verma G, Ruberg FL. Persistent left superior vena cava: A case report and review of literature. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;10:50.
- Araújo Júnior CR, Carvalho TN, Fraguas Filho SR. Persistent left superior vena cava with absent right superior vena cava: Image findings. *Radiol Bras*. 2003;36:323-6.

4. Erdoğan M, Karakaş P, Uygur F, Meşe B, Yamak B, Bozkir MG. Persistent left superior vena cava: The anatomical and surgical importance. *West Indian Med J.* 2007;56:72-6.
5. Toyama Y, Kunisawa T, Nagashima M, Okada H, Suzuki A, Takahata O, et al. Diagnosis of persistent left superior vena cava in a child using transesophageal echocardiography. *Masui.* 2008;57:1280-2.
6. Ramos N, Fernández-Pineda L, Tamariz-Martel A, Villagra F, Egurbide N, Maitre MJ. Ausencia de vena cava superior derecha y vena cava superior izquierda con drenaje en el seno coronario sin techo. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:984-7.
7. Fang CC, Jao YT, Han SC, Wang SP. Persistent left superior vena cava: Multi-slice CT images and report of a case. *Int J Cardiol.* 2007;121:112-4.



Observación clínica

Leiomiomatosis intravenosa con extensión hasta arterias pulmonares y aneurismas venosos pélvicos

Basilio Martínez-Mora^{a,*}, José Francisco Díaz-Fernández^a,
María Luisa Hidalgo-Ordóñez^a y Rafael Estefanía-Morales^b

^a Sección de Cardiología, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2010

Aceptado el 29 de noviembre de 2010

Palabras clave:

Leiomiomatosis

Tumores cardíacos

Aneurismas venosos

Ecocardiografía

R E S U M E N

Presentamos el caso de una mujer joven con un útero con múltiples tumoraciones hiper-vascularizadas que invaden los vasos sanguíneos pélvicos, extendiéndose como única formación tumoral muy alargada, a través de la vena cava inferior, las cavidades cardíacas derechas y arterias pulmonares. Se realizó exéresis del tumor mediante incisión a nivel de la bifurcación ilíaca de la vena cava inferior y traccionando. El postoperatorio inmediato cursó con inestabilidad hemodinámica grave. Entonces una ecocardiografía transesofágica (ETE) diagnosticó una insuficiencia tricuspídea importante, con restos tumorales anclados a las estructuras valvulares, que motivó una segunda intervención urgente que resultó con éxito. El diagnóstico anatomopatológico fue de leiomiomatosis intravenosa. Un año después se diagnosticaron dos aneurismas venosos gigantes en la pelvis, en relación con una probable recidiva tumoral y fistulas arteriovenosas asociadas, hallazgo que no hemos encontrado en los casos revisados en la bibliografía.

La leiomiomatosis intravascular es una tumoración tipo mesenquimal benigna e invasiva muy infrecuente. Los pacientes suelen cursar asintomáticos durante años, pudiendo desarrollar insuficiencia cardíaca, síncope o muerte súbita. El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica. La ETE debe emplearse como monitorización intraoperatoria y el seguimiento precisa de estudios de imagen mediante TC o RM.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Intravenous leiomyomatosis with invasion into pulmonary arteries and venous pelvic aneurysms

A B S T R A C T

We present the case of a young woman who was admitted with a growth in her hypogastrium. A magnetic resonance imaging (MRI) found that her uterus had multiple highly vascularised tumours, which extended into the venous pelvis structures, inferior vena cava, right cardiac chambers and pulmonary arteries. The tumour was excised by traction from the iliac bifurcation in the inferior vena cava. The diagnosis

Keywords:

Leiomyomatosis

Cardiac tumours

Venous aneurysms

Echocardiography

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: basilio-martinez@hotmail.com (B. Martínez-Mora).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.11.002

was intravenous leiomyomatosis. Surgical intervention led to an unstable haemodynamic situation. Significant tricuspid regurgitation was found in a transoesophageal echocardiogram (TE). Some tumour remains were found in the tricuspid valve. A second surgical intervention was needed. A year later a number of venous pelvic aneurysms were discovered, possibly due to tumour recurrence, as well as some associated arteriovenous fistulae, a finding not described in the literature so far.

Intravenous leiomyomatosis is an uncommon benign, but invasive, mesenchymal tumour. Patients are normally asymptomatic for a long time, but they can suffer from heart failure, syncope or sudden death. The preferred treatment method is surgical excision. A transoesophageal echocardiogram is mandatory for surgical monitoring. Tumour follow up is based on imaging techniques such as CT scanning or MRI.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Caso clínico

Mujer de 38 años que consultó por una masa palpable y no sintomática en hipogastrio. Como antecedentes personales destacaban: tabaquismo activo y dos cesáreas. En la primera de ellas se detectaron miomas uterinos, precisando una miomectomía parcial para la extracción fetal.

La ecografía abdominal y una posterior resonancia magnética (RM) informaron de múltiples masas intrapélvicas, compatibles con un útero polimiomatoso de localización y estructura atípicas. A nivel parametrial izquierdo presentaban un importante conglomerado interno de vasos, con dilatación de las venas ilíacas interna y común por invasión intravascular, extendiéndose como única formación tumoral muy alargada y obstruyendo parcialmente la vena cava inferior (VCI), hasta alcanzar cavidades cardíacas derechas y arterias pulmonares. Además, se visualizaban múltiples nódulos parahiliares en ambos parénquimas pulmonares (fig. 1A), sin descripción de anclajes intravasculares ni adenopatías locorregionales.

La paciente fue valorada por Cardiología, sin presentar entonces semiología cardiorrespiratoria. El electrocardiograma era normal y en la ecocardiografía transtorácica (ETT) destacaba una desde la VCI penetraba en la aurícula derecha, el ventrículo derecho y la arteria pulmonar. Las cavidades derechas aparecían dilatadas con función sistólica preservada. Se apreció una significativa regurgitación tricuspídea muy artefactuada.

Se inició anticoagulación empírica con heparina de bajo peso molecular ante el riesgo de tromboembolismo, hasta realizar la exéresis del tumor. Esta cirugía se llevó a cabo con parada cardiocirculatoria y circulación extracorpórea, mediante apertura de VCI sobre la bifurcación ilíaca, extrayéndose la tumoración por tracción. Además se implantó un filtro de cava y se hizo una histerectomía total con doble aneختomía. No se realizó monitorización con ecocardiografía transesofágica (ETE) durante la intervención. La evolución posquirúrgica cursó con grave inestabilidad hemodinámica en relación a una hemorragia en cavidad abdominal. Entonces una ETE diagnosticó restos tumorales anclados al músculo papilar y cuerdas tendinosas del velo anterior tricuspídeo, que condicionaba una insuficiencia tricuspídea severa. Todo ello motivó una segunda intervención urgente, se realizaron puntos de sutura sobre el lecho quirúrgico previo, que presentaba

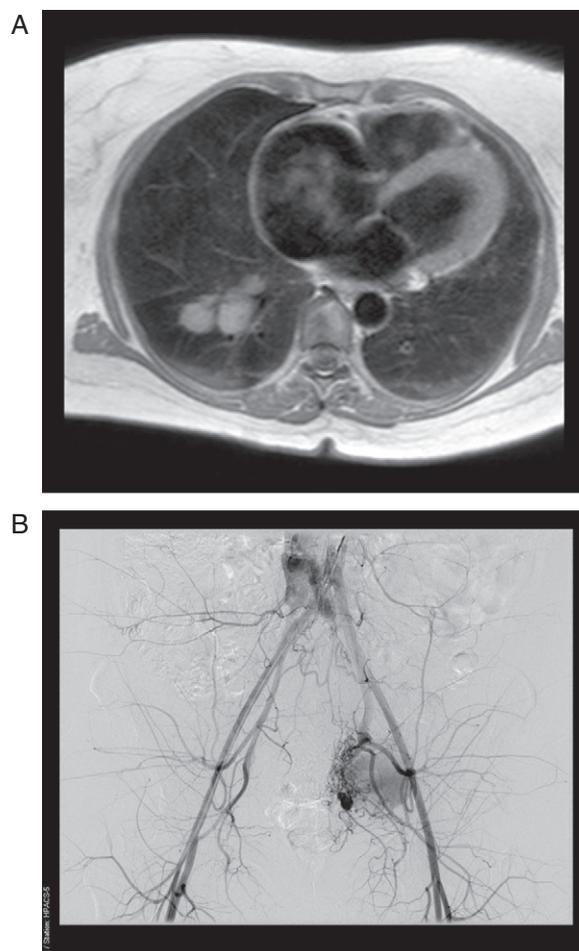


Figura 1 – A. Resonancia magnética, corte axial en T1. Se muestra una masa única tumoral de origen pélvico que alcanza a invadir cavidades cardíacas derechas. Las formaciones nodulares en el parénquima pulmonar derecho de localizaciones parahiliares y posteriores son sugestivas de implantes metastásicos. B. Arteriografía de arteria aorta y vasos femorales. Se visualizan formaciones aneurismáticas venosas gigantes localizadas en territorio pélvico izquierdo, en relación a fistulas arteriovenosas que presentan relleno de contraste precozmente.

puntos sangrantes, solventando la hemorragia, y se extirparon los restos tumorales junto a la reparación de la válvula tricúspide mediante plicatura con técnica de Alfieri.

El diagnóstico anatomopatológico confirmó una leiomiomatosis uterina, con receptores de estrógenos y progesterona positivos. Al alta, la paciente realizó tratamiento con acenocumarol durante 6 meses e inhibidores de la aromatasa convertora de estrógenos de forma indefinida, al objeto de prevenir recidivas tumorales y como terapia inhibitoria sobre las lesiones pulmonares descritas.

Una RM un año después mostraba dos dilataciones venosas de gran tamaño en hemipelvis izquierda, la mayor de 70 mm de diámetro (fig. 1B), dependientes de la arteria y la vena ilíacas internas, en relación a una probable recidiva tumoral hipervascolarizada con desarrollo de fístulas arteriovenosas que presentaban de contraste muy precoz en la arteriografía selectiva.

La paciente ha permanecido asintomática desde el punto de vista cardiorrespiratorio, con discreta evolución de los nódulos parenquimatosos pulmonares hacia la regresión, empleando controles radiológicos de imagen. Queda pendiente del manejo quirúrgico definitivo de los aneurismas venosos pélvicos y probable recidiva tumoral.

Discusión

La leiomiomatosis intravascular fue mencionada por Birch-Hirschfeld en 1896¹. Es una variante del leiomioma uterino muy infrecuente. Presenta un carácter mesenquimal benigno de células musculares lisas, con capacidad para implantarse en otros tejidos, sobre todo los pulmones, y por ello también denominado leiomiomasarcoma de bajo grado^{1,2,3}. Es posible su proliferación hacia venas uterinas u ováricas, incluso vasos linfáticos, pudiendo progresar intravascularmente, ocasionando procesos obstructivos inclusive intracardíacos^{1,2,4}. Se atribuye su origen histológico desde la propia pared muscular lisa de las venas miométricas o debido a una invasión vascular por un leiomioma que crece sobremanera, si bien su etiología aún no está aclarada^{1,2}. La aparición de nódulos pulmonares, como ocurre en nuestro caso, podría explicarse como implantes sobre el endotelio vascular de la circulación menor e invasión posteriormente del tumor hacia tejidos parenquimatosos, lo que justificaría la mayor frecuencia de aparición de implantes en este órgano, aunque sin poder descartar la circulación sistémica como vía de implantación. Aparecen a mediana edad, sin relación con la paridad. Suelen cursar asintomáticos hasta fases avanzadas, pudiendo desarrollar disnea y semiología congestiva por insuficiencia cardíaca, síncope o muerte súbita. Su pronóstico a priori es favorable^{2,4}.

Menos del 30% de los casos presenta invasión cardíaca², solamente existen 68 casos publicados en la literatura hasta

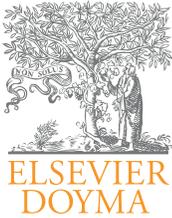
2003, donde un 66,1% presentaron insuficiencia cardíaca, sólo hubo un caso de muerte súbita y el 8,8% alcanzaba las arterias pulmonares⁵. En ninguno de los casos revisados se describen aneurismas venosos pélvicos asociados al tumor.

Debe plantearse su diagnóstico ante datos de insuficiencia cardíaca no atribuible a otras causas y/o masas intracardíacas junto a antecedentes ginecológicos compatibles². El diagnóstico diferencial debe realizarse con el leiomioma benigno metastásico, el leiomiomasarcoma, la diseminación peritoneal leiomiomatosa, la linfangioleiomiomatosis, el hipernefoma, el carcinoma adrenal, el hepatocarcinoma, el carcinoma de tiroides, el mixoma y el trombo recanalizado^{2,3,4,6}.

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica completa en uno o dos tiempos², con ETE como método de monitorización mandatoria durante la intervención^{2,4}, técnica que no fue empleada en el presente caso, considerando la posibilidad de extraer el tumor traccionando y asumiendo la inexistencia de anclajes. Debe realizarse extirpación de todas las venas locorreccionales afectadas con histerectomía y doble salpingoovarectomía, para prevenir la estimulación hormonal a largo plazo². Como tratamiento farmacológico se proponen los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos o los inhibidores de la aromatasa, dada la influencia hormonal estrogénica en el desarrollo de estos tumores¹. Se recomienda el seguimiento con métodos de imagen crosseccional², como la TC o la RM, que pueden emplearse como técnicas complementarias según los casos, cada 3-6 meses, para la detección de recidivas del tumor². Para el seguimiento cardiológico nos basaremos en la ETT según la evolución clínica del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Atienza-Cuevas L, Añón-Requena MJ, Guerrero-Cauqui R, Palomo-González MJ. Leiomiomatosis intravenosa uterina. Presentación de un caso con afectación paratubárica y ovárica. *Rev Esp Patol.* 2005;38:238-41.
- Ruiz-Nodar JM, Aguilar-Torres R, Nieto S, Iturralde E, Romero C, Jiménez J, et al. Leiomiomatosis intravenosa con extensión a cavidades cardíacas. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:451-4.
- Torres-Gómez FJ, Arroyo-Tristán A, Torres-Olivera FJ. Leiomioma benigno metastásico de localización pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2007;43:52-3.
- Jerez-Anera M, Delange-Segura L, Carmona-Aurioles J. Leiomioma uterino con extensión cardíaca: manejo anestésico. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2004;51:40-3.
- Lam PM, Lo KW, Yu MY, Wong WS, Lau JY, Arifi AA, et al. Intravenous leiomyomatosis: two cases with different routes of tumor extension. *J Vasc Surg.* 2004;39:465-9.
- Pifarré R, Izquierdo J, Calatrava A, Martínez C, Ruiz J, Morera J. Leiomiomatosis pulmonar benigna metastatizante. A propósito de tres casos. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:564-6.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Editorial

Investigar en hospitales asistenciales: ¿lujo o necesidad?

Research in care hospital: Luxury or necessity?

En cualquier país desarrollado investigar es sinónimo de bienestar y progreso, pero más aún cuando se trata de investigación biomédica, donde el conocimiento generado se traduce en una mejora sustancial inmediata en la salud y en la calidad de vida del ciudadano. Además, el enorme beneficio que la inversión económica genera tras el desembolso inicial en investigación está bien descrito.

En los últimos años en medicina hemos pasado del conocimiento explicativo basado en la fisiopatología —que era la principal fuente de evidencia, quedando la toma de decisiones a merced del sentido común del clínico— hasta la nueva propuesta de la epidemiología clínica, que estudia grupos de personas enfermas y analiza este colectivo de pacientes para mejorar el conocimiento de los elementos básicos que caracterizan la enfermedad: factores de riesgo, historia natural o curso clínico (pronóstico) y para evaluar los procesos de cuidados y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados en el manejo de la enfermedad.

Sin embargo, este avance de conocimiento está actualmente en debate por diversas razones. Así, la realidad de la investigación cardiovascular en España puede ser considerada desalentadora: recursos limitados de investigación, investigador básico alejado de la realidad asistencial y poca esperanza para los profesionales médicos, la mayoría de ellos bien formados y con ilusiones de conseguir, mediante su desarrollo profesional en el campo de investigación biosanitaria, mejores opciones en el futuro. Así, muchos de ellos optan por el «camino asistencial» como único medio de desarrollo profesional y también económico. Un protagonista importante en la actividad investigadora es la industria biosanitaria, no sólo por la cantidad de recursos que invierte, sino por la decisión que toma en los temas de estudio obviamente enfocados a mejorar sus ingresos y no siempre de acuerdo con la mejora del conocimiento científico sobre la enfermedad cardiovascular.

La importancia de la investigación cardiovascular está fuera de toda duda, no sólo por ser el ámbito de nuestro trabajo sino principalmente porque la patología que estudia es la que produce la mayor mortalidad en la población que atendemos. Por el momento presenta una escasa orientación

a regenerar recursos que la mantengan, y en ocasiones algunas estructuras de gestión parecen más preocupadas en su propia subsistencia que en buscar el fin primordial de la misma, que debe ser una atención de excelencia a los ciudadanos.

La introducción por parte del Instituto de Salud Carlos III (Ley 16/2003, de 28 de mayo, de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud) de los institutos de investigación sanitaria intenta cambiar esta tendencia. Su principal objetivo es aproximar la investigación básica y clínica y, en segundo lugar, potenciar el concepto del hospital como centro de investigación.

Estos institutos de investigación sanitaria deben surgir a partir de centros y grupos de investigación de calidad contrastada, ya existentes, con el fin de elevar el prestigio de los centros que componen el Instituto mediante un reconocimiento institucional que facilite el aumento de los recursos humanos, de las infraestructuras y de las nuevas tecnologías para ampliar y consolidar la calidad y la cantidad de los equipos y de las líneas de investigación.

En este número de *Cardiocre* queremos analizar la situación de la investigación cardiovascular desde diferentes prismas. Así, el Dr. Pedro L. Sánchez¹, secretario del Comité Ejecutivo de RECAVA (Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares), una de las mayores redes de investigación creadas por el Instituto de Salud Carlos III, analiza qué son las redes de investigación y cuáles son sus finalidades, en un momento crucial para la evolución de las mismas. En el segundo manuscrito el Dr. Valdivielso², profesor titular de medicina y vicedecano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, define la aportación de la Universidad a la investigación de los hospitales. Posteriormente el Dr. Álvarez de Mon³, catedrático de medicina y con actividad asistencial clínica, resuelve una de las preguntas claves que se realizan los cardiólogos que atienden los enfermos en la práctica asistencial: ¿se trasladan los conocimientos de investigación básica a la práctica clínica? Finalmente se presenta una nueva propuesta organizativa: las unidades de investigación asistencial⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez PL, Fernández-Baza A, Fernández-Avilés F. ¿Qué son las redes de investigación y cuáles son sus finalidades? *Cardiocre*. 2011;46:131-5.
2. Valdivielso P, García-Arias C, Sánchez-Chaparro MA. ¿Qué aporta la universidad a la investigación de los hospitales? *Cardiocre*. 2011;46:127-30.
3. Alvarez de Mon M. ¿Se trasladan los conocimientos de investigación básica a la práctica clínica? *Cardiocre*. 2011;46:136-8.
4. Jiménez-Navarro M, Delgado García A, Estebanz García J. Unidades de investigación traslacional: una propuesta organizativa. *Cardiocre*. 2011;46:139-42.

Manuel F. Jiménez-Navarro*, Nieves Romero-Rodriguez,
Fernando Cabrera-Bueno, Antonio J. Muñoz-García
y Alejandro Recio-Mayoral
Editores de Cardiocre

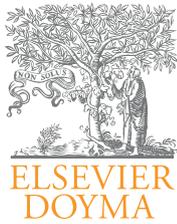
* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mjimeneznavarro@gmail.com
(M.F. Jiménez-Navarro).

1889-898X/\$ – see front matter

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los
derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.09.002



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Preguntas y respuestas

¿Qué aporta la universidad a la investigación de los hospitales?

What contributes the university to research of hospitals?

Pedro Valdivielso^{a,b,*}, Carlota García Arias^a y Miguel Ángel Sánchez Chaparro^{a,b}

^a Departamento de Medicina y Dermatología, Universidad de Málaga, Málaga, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Está fuera de toda duda que la investigación forma parte de la actividad hospitalaria y que en la actualidad no se entiende la actividad clínica si no lleva aparejada la investigación. Se asume que una elevada actividad investigadora mejora los estándares de calidad asistencial; sin ir más lejos, un reciente artículo muestra que las unidades clínicas con investigación en el área de cardiología (al menos 5 aportaciones en revistas JCR) tuvieron una menor mortalidad por insuficiencia cardiaca y por IAM que las que no cumplían esos requisitos¹. Sin embargo, la inclusión de objetivos de investigación a las unidades asistenciales es de reciente adquisición.

Por el contrario, la investigación ha estado desde siempre ligada a la actividad de las universidades; de hecho, la actividad de los profesores de universidad se ha entendido en sus tres vertientes: docencia, investigación y gestión; para el caso de los profesores universitarios en ciencias de la salud y medicina clínica, las tres vertientes académicas se entienden como docente, investigadora y asistencial.

En el último estudio disponible y para el total del país, que hace referencia al periodo 1996-2004, el impacto bibliométrico en biomedicina ha supuesto la producción de 84.122 artículos en revistas JCR; de ellos, 40.061 (47%) procedieron del sector sanitario y 57.790 (68%) provinieron del sector universitario; la suma de ambos es mayor del 100%, pues el 37% de los originales fueron asignados a más de un sector². Si en el mismo periodo se analizan las aportaciones a revistas JCR de la comunidad autónoma de Andalucía (tabla 1), podemos observar que la universidad dobla el número de aportaciones y citas del sector sanitario y tiene un mayor número de publicaciones en colaboración internacional. Un análisis bibliométrico de los

Tabla 1 – Mapa bibliométrico ca Andalucía. Periodo 1996-2004

Parámetro	Centros sanitarios CA Andalucía	Universidades CA Andalucía
Documentos (n)	4.071	8.018
Citas (n)	25.002	50.882
Citas × documento (promedio)	6,14	6,35
MCE ^a	0,80	0,83
Colaboración regional (%)	26,8	17,5
Colaboración internacional (%)	13,9	24,6

^a Relación con la media ponderada de citación en España según disciplina.

años 1990-1994 mostró datos similares³. Esto no sucede en el resto del país, ya que en algunas comunidades autónomas (Madrid, Cataluña, Cantabria, La Rioja, Aragón y Baleares) la aportación del sector sanitario es ligeramente superior a la aportación de las universidades (Fig. 1). La comunidad autónoma de Andalucía es la tercera en número de aportaciones, con 11.000, precedida por las de Madrid y Cataluña, con 25.000 y 23.000, respectivamente².

¿Cuál es el nivel de investigación de las universidades andaluzas respecto de las del resto del país? A tal fin se ha publicado el Ranking-ISI, que toma en consideración índices cuantitativos (número de documentos, número de citas e índice H)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Valdivielso@uma.es (P. Valdivielso).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2011.09.001

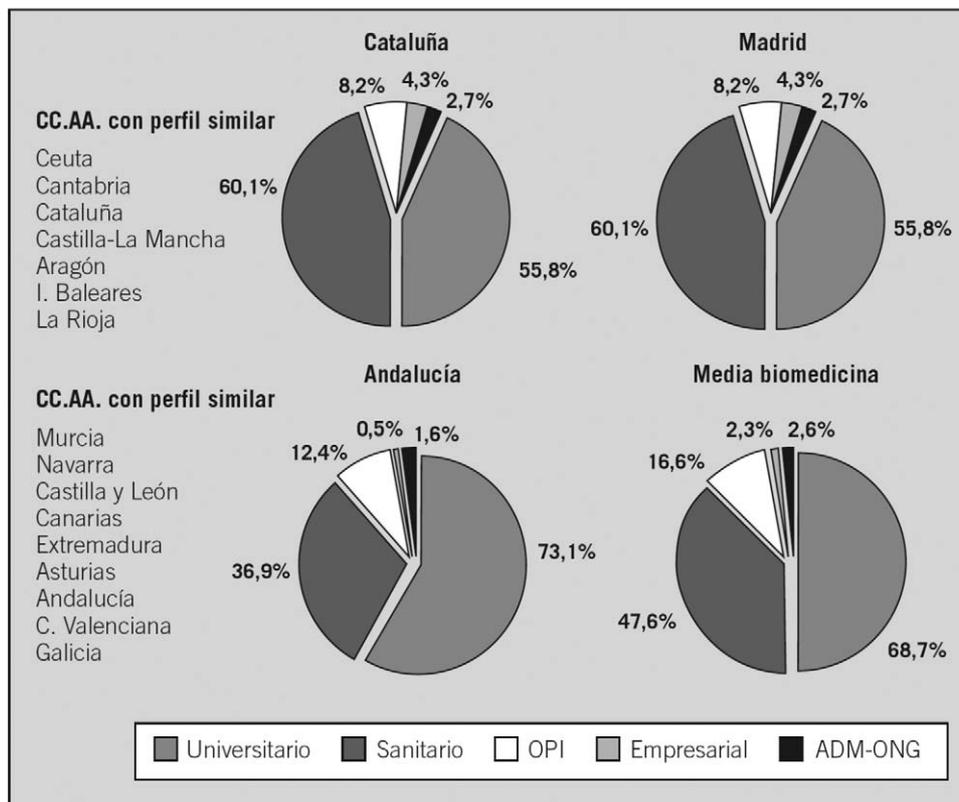


Figura 1 – Contribución de los diversos sectores a la investigación biomédica en España.

y cualitativos (porcentaje de documentos citables publicados en revistas indexadas en el primer cuartil de cualquiera de las categorías de los JCR, el promedio de citas de los documentos citables y el porcentaje de documentos citables altamente citados), a partir del cual se construye un índice global⁴. Para el campo concreto de la medicina, de la farmacia y de la farmacología clínica, las universidades andaluzas ocupan los puestos 9 (US), 10 (UGR), 12 (UCO), 22 (UMA), 34 (UCA) y 37 (UJA) entre 42 universidades españolas⁴. Respecto a las universidades de las 17 comunidades autónomas analizadas y expresando eficacia investigadora (productividad relacionada con financiación y número de profesorado), las universidades de la comunidad autónoma de Andalucía ocupan el segundo puesto de doctorados con mención de calidad, el quinto de becas de FPU, el séptimo de patentes, el noveno de artículos JCR, el undécimo en proyectos en I+D, el decimosegundo en tesis doctorales y el decimosexto en tramos de investigación⁵.

Colaboración con departamentos y laboratorios universitarios

La figura del profesor vinculado, esto es, la presencia de profesorado universitario funcionario docente con plaza en las unidades clínicas, fundamentalmente hospitalarias, ha favorecido la interacción entre los grupos de investigación con origen en hospitales y los grupos de investigación básicos asentados en la universidad. Otras figuras del profesorado no funcionario, como los profesores asociados clínicos, han contribuido igualmente a esta interconexión. Todo ello se traduce

en un incremento en los últimos años de la investigación traslacional, esto es, la que se hace por una ciencia básica pero que va dirigida a resolver un problema de naturaleza clínica y, por tanto, orientada al paciente; lo que los anglosajones denominan *from bench to bedside*; en caso de ser exitosa, esa investigación se traduce en beneficio en términos de salud de la población.

Aunque el número de profesores vinculados —alrededor de unos 300 en la comunidad autónoma de Andalucía— es escaso en relación con los 102.000 profesionales del sistema sanitario que desarrollan su labor clínica e investigadora en 44 centros hospitalarios y en 1.459 centros de atención primaria, no cabe la menor duda que iniciativas como las promovidas por las universidades de Sevilla y Málaga, ligadas a Andalucía TECH y a la Consejería de Salud, como las de incrementar el número de profesores vinculados mediante plazas de contratado-doctor, redundará en un mejor aprovechamiento de las instalaciones de investigación por parte de los clínicos.

Además de que los profesionales de ambas instituciones, la sanitaria y la universitaria, compartan actividades comunes, no es menos cierto que otra forma de impulsar la actividad científica es la de compartir espacios comunes, donde las posibilidades de interactuar sean las máximas posibles. En este sentido, en los próximos años la creación o el desarrollo de institutos de investigación biomédica favorecerá la aportación de las universidades andaluzas a la investigación biomédica que se realiza en los hospitales andaluces. En la actualidad está en funcionamiento, desde 2006, el Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), y están en desarrollo el Instituto de Biomedicina

de Málaga (IBMA) y el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

Formación de investigadores

Las universidades han volcado una gran parte de su esfuerzo en la enseñanza y en el aprendizaje de conocimientos y habilidades. Entre estas están sin lugar a dudas la formación en investigación, bien a nivel de postgrado con el llamado doctorado y, más recientemente, en los nuevos estudios de grado, que incluyen una formación específica en investigación.

Postgrado

La Universidad, mediante los programas de doctorado, tiene la responsabilidad social de la formación de los nuevos investigadores con la participación en una serie de cursos que al final del periodo capacitan al estudiante para obtener el título de doctor. Aunque muy heterogéneos, los programas del doctorado en las universidades andaluzas se caracterizan por ofertar una serie nada despreciable de créditos que dotan a los estudiantes de conocimientos que son considerados transversales a la investigación; entre otros, podemos destacar diseños de proyectos de investigación, acceso y manejo a bases de datos, manejo elemental o avanzado de estadística, manejo de referencias bibliográficas, y un largo etcétera.

Grado

Como no podía ser de otra manera, los nuevos planes de estudio de medicina, ajustados a las directrices del nuevo Espacio Europeo de Educación Superior y plasmados en nuestro país en una orden ECI/332/2008, de 13 de febrero, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de médico, indican claramente que los alumnos deben adquirir una serie de conocimientos que les permitan desarrollar un espíritu crítico e investigador. En concreto, en el nuevo grado de medicina los alumnos deberán:

- Tener, en la actividad profesional, un punto de vista crítico, creativo, con escepticismo constructivo y orientado a la investigación.
- Comprender la importancia y las limitaciones del pensamiento científico en el estudio, la prevención y el manejo de las enfermedades.
- Ser capaces de formular hipótesis, recolectar y valorar de forma crítica la información para la resolución de problemas, siguiendo el método científico.
- Adquirir la formación básica para la actividad investigadora.

Estos conocimientos adquiridos deben plasmarse en el trabajo de fin de grado, que debe presentarse en el sexto curso del grado y, como bien expresa su descriptor, se trata de materia transversal cuyo trabajo se realizará asociado a diversas materias; en la UMA, este trabajo de fin de grado tiene una magnitud de 6 ECTS, equivalente a 150 horas lectivas. Este trabajo de fin de grado recuerda a las tesis de licenciatura, que en anteriores planes de estudio tenían un carácter optativo y no eran, por tanto, requisito para obtener el título de licenciado. Tam-

bién recuerda a las actuales *Tesi di Laurea* de las universidades italianas, que sí tienen carácter obligatorio para la obtención del título.

Fondos e instalaciones propias de la universidad

Una de las carencias tradicionales, afortunadamente en vías de extinción, han sido la existencia y dotación de laboratorios de investigación en los centros sanitarios. Por el contrario, las universidades cuentan con innumerables laboratorios y animalarios, ya sea dependientes de los propios centros o departamentos, o bien en forma de edificios de la comunidad universitaria en los que compartir no solo grandes y costosos equipamientos científicos sino, además y como factor muy importante, la experiencia y el talento en el uso de estos. Como ejemplos de ello tenemos los Servicios Centrales de apoyo a la Actividad Investigadora (SCAI) de la UCO y de la UMA, o el Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES) de la UMA. Dependiente de la UGR se encuentra el Centro de Investigación Biomédica, con una plantilla próxima a los 250 investigadores y con 50 laboratorios de 50 m² completamente amueblados e equipados con los equipos y pequeño material de investigación y reactivos, perteneciente a los grupos que se han integrado en el CIBM.

La capacidad investigadora, el equipamiento y las infraestructuras que ofrecen las universidades en Andalucía son enormes. Como ejemplo, sirva comenter de únicamente la UMA, mediante su oficina de transferencia de resultados (OTRI), ofrece la actividad de 34 grupos de investigación dedicados al campo de la ciencia y de la tecnología de la salud.

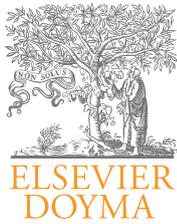
El futuro

Por varios motivos, la investigación clínica, traslacional, centrada en el paciente, de calidad, no cabe duda que va a incrementarse notablemente en nuestro país y en la comunidad autónoma de Andalucía; por un lado, con la mayor concienciación por parte de los sanitarios de la importancia para su desarrollo profesional y de la importancia en la mejora de la actividad clínica. Muchos profesionales con talento y algunos años de experiencia podrían suscribir varios de los 10 aspectos que más le gustan de su profesión al editor de la revista *The American Journal of Medicine*, aparecido en el fascículo de agosto de este año, la mayor parte de ellas relacionadas con la investigación y la docencia. Otro aspecto no menos importante es el nuevo papel de la administración sanitaria, que ha mostrado su firme propósito de incorporar la investigación a las actividades evaluables de la actividad clínica y de la gestión de la misma; en segundo lugar, en el nuevo baremo a aplicar en la promoción del personal sanitario los méritos científicos tienen un valor superior a los asistenciales y de gestión.

En este contexto, las universidades pueden aportar su profesorado, su experiencia y sus infraestructuras. La incorporación de profesionales sanitarios con talento y experiencia investigadora al profesorado de la universidad, entre otras medidas, sin duda contribuirá a una mayor interacción entre las instituciones y finalmente a mejorar la producción científica en nuestra comunidad autónoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pons J, Sais C, Illa C, et al. Is there an association between the quality of hospitals' research and their quality of care? *Journal of Health Services Research & Policy*. 2010;15:204-9.
2. Mendez-Vasquez RI, Sunen-Pinyol E, Cervello R, et al. Mapa bibliométrico de España 1996-2004: biomedicina y ciencias de la salud. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:246-53.
3. Soriguer Escofet FJ, Gonzalez-Valentin A, Miranda J, et al. La investigación científica en biomedicina y ciencias de la salud en Andalucía. *Rev Clin Esp*. 1996;196:594-602.
4. Torres-Salinas D, Delgado-López-Cozar E, Moreno-Torres JG, et al. Rankings ISI de las universidades españolas por campos científicos: Descripción y resultados. *El Profesional de la Información*. 2011;20:111-22.
5. Buela-Casal G, Bermudez MP, Sierra JC, et al. Relación de la productividad y eficiencia en investigación con la financiación de las comunidades autónomas españolas. *Psicothema*. 2010;22:924-31.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

¿Qué son las redes temáticas de investigación cooperativa en salud (RETICS)?

What are the Thematic Networks on Cooperative Health Research (RETICS)?

Pedro L. Sánchez*, Ana Fernández-Baza y Francisco Fernández-Avilés

Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

El Instituto de Salud Carlos III es un organismo público español adscrito actualmente al Ministerio de Ciencia e Innovación. Nació en 1986, dependiente entonces del Ministerio de Sanidad y Consumo, con el objetivo de fomentar la investigación en biomedicina y ciencias de la salud y desarrollar y ofrecer servicios científicos y técnicos dirigidos al Sistema Nacional de Salud. Son funciones del Instituto de Salud Carlos III (www.isciii.es):

- La promoción, la gestión, la evaluación y el seguimiento de la investigación extramural en ciencias de la salud.
- La coordinación de las actividades de investigación en ciencias de la salud, en relación con el Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica y con los programas marco de investigación y desarrollo de la Unión Europea, sin perjuicio de las competencias de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología.
- Las acciones que favorezcan y consoliden la investigación en el Sistema Nacional de Salud.
- La implantación y la gestión de un sistema de acreditación de la investigación biomédica.
- La difusión de las tareas investigadoras.
- La identificación y la evaluación de las tecnologías nuevas o establecidas que necesiten evaluación y que permitan fundamentar técnicamente la selección, la incorporación y la difusión en el Sistema Sanitario y la elaboración de estudios prospectivos sobre las nuevas y emergentes tecnologías sanitarias.

- La producción, la revisión, la evaluación y la síntesis de la información científica y el establecimiento sobre estas bases del impacto médico, ético, social y económico de determinados por el uso de diferetes tecnologías, tanto de nuevas tecnologías como de las ya existentes, y el fomento y la coordinación de la evaluación socioeconómica de la tecnología médica.
- Queda adscrita a la Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación con el nivel orgánico que se determine en las relaciones de puestos de trabajo, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Por tanto, el Instituto de Salud Carlos III gestiona y financia la investigación biomédica y sanitaria de nuestro país de manera muy diferente y diversa: las conocidas becas FIS (Fondo de Investigación Sanitaria); recursos humanos como los contratos Río Hortega para profesionales que hayan finalizado el periodo de formación de la especialidad, contratos posdoctorales Sara Borrell, contratos de investigadores en el Sistema Nacional de Salud Miguel Servet; evaluación de tecnologías sanitarias, etc.

Una de las actividades más recientes e interesantes desarrolladas por el Instituto de Salud Carlos III, a través de la Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, fue la creación de estructuras de investigación en red, las REdes Temáticas de investigación Cooperativa en Salud (RETICS). Actualmente existen 21 RETICS en funcionamiento en nuestro país, y sus temáticas de investigación se reflejan en la [tabla 1](#).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedrolsanchez@secardiologia.es (P.L. Sánchez).

Tabla 1 – Temáticas de investigación.

Alimentación saludable en la prevención primaria de enfermedades crónicas: la red PREDIMED	www.predimed.org
Enfermedades tropicales: de la genómica al control	www.ricet.es
Patología ocular del envejecimiento, calidad visual y calidad de vida: Oftared	www.oftared.com
Red de investigación de reacciones adversas a alérgenos y fármacos (RIRAAF)	www.bitlab-es.com/bitlab
Red de investigación en actividades preventivas y promoción de la salud (REDIAP)	www.rediapp.org
Red de investigación en enfermedades renales (REDINREN)	www.redinren.eu
Red de sida	www.retic-ris.net
Red de terapia celular (TERCEL)	www.red-tercel.com
Red de trastornos adictivos	www.redrta.es
Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI)	www.reipi.org
Red Neurovascular (RENEVAS)	www.renevas.es
Red temática de investigación cooperativa de cáncer	www.rticc.org
Red temática de investigación cooperativa en biomedicina computacional (COMBIOMED)	www.combiomed.isciii.es
Red temática de investigación cooperativa en envejecimiento y fragilidad (RETICEF)	www.reticef.es
REEM: Red española de esclerosis múltiple	www.reem.es
Red de salud maternoinfantil y del desarrollo	www.redsamid.net
Red de investigación en inflamación y enfermedades reumáticas (RIER)	www.rier.es
Red temática de biobancos hospitalarios (RETBiOH)	www.redbiobancos.es
Hipertensión esencial: red de análisis de canales iónicos de la musculatura lisa arterial y su explotación terapéutica sistemática (HERACLES)	www.redheracles.net
Red de investigación clínica y básica en insuficiencia cardíaca (REDINSCOR)	www.redinscor.com
Red temática de investigación en enfermedades cardiovasculares (RECAVA)	www.recava.com

Las redes temáticas de investigación conviven con los Centros de Investigación Biomédica En Red (CIBER); ambos están integrados por grupos de investigación, clínicos y básicos, pertenecientes a diferentes administraciones, instituciones y comunidades autónomas, tanto del sector público como del privado, con líneas y objetivos centrados en un área específica común y coordinándose con otros grupos para la consecución de objetivos científicos que difícilmente podrían plantearse en

un contexto de ejecución más restringido. La diferencia entre ambos es que el CIBER está dotado de personalidad jurídica propia, es decir, tiene un CIF, y las RETICS no, lo que da gran agilidad a los CIBER a la hora de gestionar los recursos económicos. Por ejemplo, un CIBER puede contratar directamente un investigador, mientras que el personal financiado por las RETICS tiene que ser contratado por la institución donde va a trabajar, lo que no supone mucho problema si la institución cuenta con una fundación de investigación, pero que se hace realmente dificultoso si no es así, ya que cada comunidad autónoma tiene unos baremos económicos diferentes para la contratación de personal que pueden no coincidir con el dinero concedido a la institución por la red.

No sabemos responder por qué se decidió hacer esta distinción entre redes y CIBER, teniendo en cuenta que la filosofía parece de ambas estructuras de investigación es similar. Parece que en el apartado cardiovascular fue debido a que existía ya un Centro de Investigación Cardiovascular (CNIC), situación similar a la red de cáncer.

¿Cómo se constituyeron las redes?

Las redes temáticas de investigación fueron constituidas en el año 2002 tras concurrir a la convocatoria RETICS del Instituto de Salud Carlos III (Orden SCO/709/2002 de 22 de marzo). Tras 3 años de vigencia, fue necesario concurrir a una nueva convocatoria (BOE n.º 145 de 19 de junio de 2006), actualmente vigente. La convocatoria solicitaba a cada candidata la elaboración de un plan estratégico de actuación, el diseño de una estructura organizativa de la red (que incluyese el listado de grupos que integren la red, órganos de dirección, registro actualizado de filiación de personal, disponibilidad de bases de datos y biobancos de la red, disponibilidad de plataformas comunes de apoyo a la investigación, diseño de un plan de formación y configuración de un comité científico externo) y la elaboración de un presupuesto de gastos de la red.

Desconocemos cómo se gestionó la constitución inicial de estas redes. En la convocatoria de 2002 se realizó una invitación abierta a todos los grupos de investigación significativa del país. A los grupos interesados en el proyecto científico se les solicitó un listado de las publicaciones realizadas y de los proyectos de investigación financiados en convocatorias competitivas, requisitos que la convocatoria del BOE solicitaba para cada grupo. La producción de cada grupo fue evaluada por una empresa independiente, MENSOR (www.mensor.es), con experiencia en la evaluación y la gestión científica. Los grupos cuya producción científica se consideró adecuada, según la evaluación independiente realizada por MENSOR, fueron presentados dentro de la convocatoria. Cabe mencionar que no todos los grupos que concurrían pasaron el punto de corte en la evaluación realizada por el Instituto Carlos III y quedaron inicialmente fuera de la constitución de la red¹.

¿Cuántas redes cardiovasculares existen?

En España hay tres redes dedicadas al estudio de la enfermedad cardiovascular: HERACLES (Hipertensión Esencial: Red de

Tabla 2 – Redes cardiovasculares.

HERACLES www.redheracles.net N.º de grupos=14	REDINSCOR www.redinscor.com N.º de grupos=23	RECAVA www.recava.com N.º de grupos=50
<ul style="list-style-type: none"> - Unidad de lípidos y epidemiología cardiovascular, IMIM (Insituto de Investigación Hospital del Mar), Barcelona - Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha - Unidad de Canalopatías, Universidad Pompeu Fabra, Barcelona - Fundación de investigación, Hospital Clínico Universitario, Valencia - Universidad de Granada - Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona - Hospital Clínico San Carlos, Madrid - Instituto de Biología Genética y Molecular, Universidad de Valladolid y CSIC, Valladolid - Universidad Complutense, Madrid - Servicio de neurología, Hospital del Mar, Barcelona - Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia - Servicio de hemoterapia y hemostasia, Hospital Clínic, Barcelona - Inmunología, IMIM, Barcelona 	<ul style="list-style-type: none"> - Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid - Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona - Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid - Gerencia del Ámbito Territorial de Barcelona-ICS - Servicio de Cardiología, Hospital 12 de Octubre, Madrid - Servicio de Cardiología, Hospital Clínic, Barcelona - Servicio de Cardiología, Hospital Clínico, Valencia - Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid - Servicio de cardiología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela - Servicio de cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona - Hospital La Fe, Valencia - Servicio de cardiología, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida - Servicio de cardiología, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona - Servicio de cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia - Servicio de cardiología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla - Departamento de Ingeniería Electrónica, Universidad Politécnica de Catalunya, Barcelona - Hospital Virgen Macarena, Sevilla - Hospital de Guadarrama, Madrid - Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca - Hospital Francesc de Borja, Valencia - Hospital Municipal, Badalona - Hospital Morales Meseguer, Murcia - Hospital Puerta del Mar, Cádiz 	<ul style="list-style-type: none"> -Hospital Clínico Universitario de Valladolid -Hospital General de Segovia -Hospital de Fuenlabrada -Hospital Rio Carrión -Hospital La Fe -Hospital Virgen de la Victoria de Málaga. -Fundación Centro Nal de Inv. Cardiovasculares – 2 grupos -Consejo Superior de Investigaciones Científicas -Facultad de Medicina (UCM) – 2 grupos -Clínica Universitaria de Navarra (Cima) -Hospital Gregorio Marañón - 3 grupos -Universidad Autónoma de Madrid – 2 grupos -Complejo Hospital General de Albacete -Hospital Universitario de Canarias -Hospital La Paz – 3 grupos -Hospital de La Santa Cruz Y San Pablo – 2 grupos -Hospital Virgen de La Arrixaca -Complejo Hospitalario Universitario A Coruña -Hospital Virgen del Rocío -CNIC – 2 grupos -Hospital Vall D’hebron -Instituto Aragonés de Ciencias de La Salud -Centro de Investigación Cardiovascular -Hospital Rio Hortega -Hospital Miguel Servet -Hospital de La Princesa (UAM) -Hospital Son Dureta -Hospital de Txagorritxu -Fundación Jiménez Díaz -Centro de Biología Molecular Severo Ochoa – 2 grupos -Centro Regional de Hemodonación -Hospital de Bellvitge -Hospital Donostia -Fundación Andaluza Beturia Para La Investigación En Salud (Hospital Juan Ramón Jiménez) -Fundación Hospital Alcorcón -Universidad de Málaga -Hospital Universitario de Salamanca -Inst. Invest. Hospital Universitario Vall D’hebron -Complejo Hospitalario de Toledo -Universidad de Santiago de Compostela

Análisis de Canales iónicos de la musculatura Lisa arterial y su Explotación terapéutica Sistemática)², REDINSCOR (RED de Investigación clínica y básica en INSuficiencia CaRdiaca)³ y RECAVA (Red temática de investigación cooperativa en Enfermedades CArdioVAculares)¹.

Como se puede apreciar, las tres redes cardiovasculares tienen diferente temática (tabla 2). HERACLES y REDINSCOR decidieron afrontar el reto de investigar conjuntamente una patología concreta; la hipertensión arterial en HERACLES y la insuficiencia cardíaca en REDINSCOR. Por el contrario, RECAVA aborda diferentes procesos cardiovasculares, motivo por el que es más numerosa en su composición.

Las redes cardiovasculares son financiadas de forma considerable. La partida anual para toda la red RECAVA en el ejercicio 2011 fue de 3.338.688,65 euros. Este dinero se destina en su casi totalidad a la contratación de personal, con otras partidas menos importantes dirigidas a la coordinación de la red y a la movilidad. Cabe destacar que no existen partidas destinadas a la compra de fungible, salvo el dinero que reciben las plataformas.

¿Cuál es la estructura de una red?

Como se ha comentado anteriormente, las RETICS están compuestas por grupos de investigación, pertenecientes a diferentes administraciones, instituciones y comunidades, cuya interacción y colaboración científica es la esencia de la red. Dentro de cada red conviven tres tipos diferentes de grupos: los llamados grupos de investigación, que reciben financiación (aproximadamente 100.000 euros anuales) para la contratación de personal dedicado a la investigación (aproximadamente 2-3 personas con perfiles científicos diferentes, desde técnicos a doctores); los grupos clínico-asistenciales, encargados de colaborar en red aportando muestras biológicas e incluyendo pacientes en los ensayos clínicos en los que la red pueda estar interesada (cada grupo clínico-asistencial recibe 6.000 euros anuales), y los grupos asociados, que como grupos de investigación pertenecen a otra red y por tanto reciben una cuantía económica de ella, pero que participan o colaboran en la red donde figuran como grupos asociados. Por ejemplo, el servicio de cardiología es un grupo de investigación en RECAVA y un grupo asociado en la red de terapia celular TERCEL. La financiación que se recibe como grupo asociado es similar a la de los grupos clínico-asistenciales.

Dentro de las redes, además de los grupos, existen otras herramientas de investigación fundamentales: las plataformas. Las plataformas son unidades centrales en la red, bien dotadas tecnológicamente, que permiten analizar o determinar, de forma independiente y estandarizada, un número elevado de muestras. En RECAVA existen diferentes tipos de plataformas: un animalario, informatización, metabólica, plataforma y unidad de imagen.

Grupos y plataformas son coordinados por un comité ejecutivo, encargado de garantizar la adecuada representatividad de los grupos que participan en la red. El día a día de la red es trazado por el coordinador y por el comité ejecutivo de la red apoyándose en las acciones de diferentes subcomités

establecidos para tal efecto. En RECAVA hemos establecido tres comités: científico, comunicación y formación.

¿Cómo formar parte de las redes cardiovasculares?

El segundo periodo de andadura de las RETICS comenzó en enero de 2007 y fue inicialmente diseñado para tener una duración de 4 años (hasta diciembre de 2010). Se pretendía que la composición de las redes fuese dinámica, y así, en los primeros 3 años de esta segunda andadura, de forma anual, era posible incorporarse a las diferentes redes. Los grupos candidatos debían presentar sus currículos, que eran evaluados de forma externa a través del Instituto Carlos III. Los grupos que pasaban el corte comenzaban a formar parte de la red recibiendo financiación. Durante estos 3 primeros años en RECAVA se integraron 7 grupos nuevos de investigación, 3 clínico-asistenciales y 3 asociados. A partir de 2010 no fue posible incorporar nuevos grupos en RETICS, al no disponer de financiación económica para ello.

De la misma manera, el Instituto Carlos III podía excluir grupos de la red si la evolución anual que los grupos realizaban para el Instituto Carlos III no era satisfactoria. Esta medida fue llevada a cabo por primera vez en el año 2011, y a modo de ejemplo cuatro grupos fueron excluidos de RECAVA en su última evaluación. El papel del coordinador y del órgano de dirección de la red en las inclusiones o exclusiones de grupos ha sido escaso, por no decir nulo.

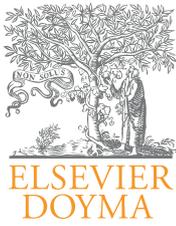
¿Cuál es el futuro de las redes?

El futuro de las RETICS está garantizado hasta finales de 2012. A pesar de que la segunda convocatoria de redes tenía fecha de caducidad a finales de 2010, el Instituto de Salud Carlos III decidió prorrogar un año más la financiación de las RETICS durante 2011. Recientemente el Instituto de Salud Carlos III ha garantizado también la financiación para el año completo 2012. La partida económica adscrita estará a disposición de los investigadores a finales de este año en las instituciones correspondientes.

Es difícil apuntar cuál va a ser el futuro de las redes más allá del 2012. La crisis económica y el posible cambio político hacen que este párrafo deba interpretarse con cautela. El Instituto de Salud Carlos III contempla mantener la investigación en red en este país. La valoración de estos años es positiva. Sin embargo, las redes tendrían una estructura diferente y girarían alrededor de programas centrados en problemas relevantes de salud. Cada programa tendría financiado uno o como máximo dos proyectos de investigación con un diseño similar a los proyectos europeos actuales (FP7). La selección de grupos (alrededor de 10 por proyecto) se haría de acuerdo con su capacidad para participar en estos proyectos. La intención del Instituto de Salud Carlos III es sacar esta nueva convocatoria a finales del primer trimestre o principios del segundo trimestre de 2012, de forma que las redes tuviesen continuidad en el comienzo del 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia-Dorado D, Castro-Beiras A, Diez J, Gabriel R, Gimeno-Blanes JR, Ortiz de Landazuri M, et al. Cooperative Cardiovascular Disease Research Network (RECAVA). *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:58-65.
2. Marrugat J, Lopez-Lopez JR, Heras M, Tamargo J, Valverde M. The HERACLES Cardiovascular Network. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:66-75.
3. Alonso-Pulpon L, Borrás X, Brugada J, Cinca J, Fernández Cruz A, González Juanatey JR, et al. Clinical and Preclinical Heart Failure Research Network (REDINSCOR), Instituto de Salud Carlos III Cooperative Special Topic Research Networks. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:76-81.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

¿Se trasladan los conocimientos de investigación básica a la práctica clínica?

Do you move the knowledge of basic research to clinical practice?

Melchor Álvarez-Mon

Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Universidad de Alcalá

La respuesta a esta pregunta no es inmediata y clara por las diferentes perspectivas desde las que se puede realizar. Sin embargo, mi opinión es que los conocimientos de las ciencias básicas no se trasladan a la actividad clínica con la rapidez y eficiencia que serían deseables para la Medicina y para el paciente de forma especial. Esta afirmación se fundamenta en diversas razones que trataré de analizar.

La Medicina, como ciencia aplicada, ha tenido especial desarrollo en los últimos siglos y se ha fundamentado en el progreso del conocimiento clínico y en el de las ciencias básicas en las que se ha fundamentado tanto la comprensión del ser humano sano y del enfermo como la implantación de métodos complementarios para la detección de la patología y el diagnóstico del paciente y la prevención o tratamiento de la enfermedad. El peso relativo de las aportaciones de ambas fuentes de conocimiento al avance de la medicina ha ido variando a lo largo de las tres últimas centurias. En los siglos XVIII y XIX el impacto del progreso en el método clínico y en especial en la semiología y anatomía patológica en la práctica asistencial resultó decisivo para el avance en la identificación y caracterización de las enfermedades y en el diagnóstico de los pacientes. Este impacto fue tan relevante y determinante que aun en la actualidad se mantienen y utilizan en la práctica clínica la clasificación y el concepto de muchas entidades nosológicas establecidas hace algo más de un siglo. En la actualidad, como analizaré posteriormente, este estancamiento clínico de la definición y caracterización de las enfermedades supone un factor importante de ralentiza el progreso de la Medicina.

En el siglo XIX y XX, el avance de la Medicina Clínica se ha fundamentado de forma preferente en la eficiente y

rápida aplicación a la comprensión de la enfermedad y de su tratamiento de conocimientos procedentes de los descubrimientos e innovaciones en las ciencias básicas y en especial de la Biología, Física y Química. Se pueden señalar diversos ejemplos representativos de esta continua y fructífera integración de ciencias experimentales en la teoría y práctica de la Medicina. La Microbiología ha sido crítica para descubrir la etiología de muchas enfermedades. Las infecciones constituyen una de las grandes causas de morbilidad y mortalidad para la especie humana. La Microbiología ha permitido establecer procedimientos de identificación de gérmenes que han permitido conocer las enfermedades que producen en las personas y establecer los criterios para su diagnóstico y también ha facilitado el implementar medidas preventivas eficaces para impedir los contagios y diseminación epidémica. Se ha logrado desarrollar tratamiento eficaces para la mayoría de las infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias, e incluso de las viriasis. La Bioquímica y Biología Molecular constituyen otras claras muestras de la celeridad con la que durante décadas las investigaciones básicas se trasladaban a la clínica para entender la patogenia de lesiones celulares y tisulares y establecer nuevas actitudes terapéuticas. Los progresos en la identificación de enfermedades con alteraciones en los procesos y vías metabólicas y/o en los mecanismos genéticos de células de diversos órganos y sistemas han sido profundos y extensos. Las aplicaciones de la Bioquímica y Biología Molecular a la comprensión patogénica y al diagnóstico de múltiples enfermedades que incluyen, entre otras, a endocrinológicas, neurológicas, miocárdicas, genéticas, degenerativas, etc. La Inmunología no solo se aplicó a la Medicina sino que constituye un ejemplo de ciencia básica que nace con el ejercicio

de la clínica. Las vacunas y los sueros hiperinmunes supusieron el comienzo de la formulación científica de la Inmunología y eficaces medidas preventivas y terapéuticas frente a infecciones que han llegado a conseguir la desaparición mundial de enfermedades como la dramática viruela o en control de la poliomielitis, difteria etc.

No solo las Ciencias Biológicas se han aplicado a la Medicina y han sido claves para su desarrollo sino que también otras ciencias como la Física y la Química han aportado conocimientos y tecnologías claves para conseguir el avance en el manejo clínico de los pacientes. Las aplicaciones de la Física a la radiología y, en general, al diagnóstico por imagen han supuesto cambios radicales en la asistencia médica. El uso terapéutico de las radiaciones ionizantes ha supuesto también aportaciones muy relevantes de la Física. La Química ha sido imprescindible para el desarrollo de la Farmacología y la conseguir la innovación y revolución terapéutica ocurrida durante el siglo pasado.

Es indiscutible la trascendente, masiva y amplia aplicación de las ciencias básicas al progreso de la Medicina y a la práctica clínica. Los enfermos han sido los grandes beneficiados de esta sinergia de conocimientos y las mejoras conseguidas en la calidad de vida y en la supervivencia de los humanos son sus claros resultados. Diversos factores contribuyeron a la celeridad y eficiencia habidas en la transferencia de los conocimientos científicos a la Medicina. Durante estos dos últimos siglos, muchos de los avances conseguidos en las Ciencias Biológicas han estado realizados por médicos en el contexto de investigaciones efectuadas para conocer la etiopatogenia, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades. Realmente las aplicaciones asistenciales han constituido el objetivo final de las innovaciones buscadas y conseguidas en las diferentes áreas de la Biología relacionadas con el hombre y su enfermedad. Las Facultades de Medicina y sus hospitales constituían una fuente esencial del conocimiento para la Biología Molecular, Bioquímica, Genética, Inmunología etc. Hasta las últimas décadas del siglo XX, los médicos académicos no solo contribuyeron al progreso de las ciencias básicas y clínicas sino que poseían la capacidad de ejercer la medicina asistencial o incluso eran insignes facultativos prácticos. La traslación era el objetivo buscado o, si no lo fuese, su establecimiento surgía como una consecuencia fluida y lógica accesible al médico.

En las últimas décadas se ha ido produciendo un progresivo abandono de la investigación básica por los médicos. La amplitud de conocimientos biológicos y la especialización de los procedimientos y técnicas experimentales han ido favoreciendo el incremento y expansión de profesionales dedicados exclusivamente a su estudio y desarrollo. Estos investigadores carecen generalmente de formación médica. Más aún se han ido desarrollando centros de investigación biológica muy separados de las facultades de Medicina y de los hospitales. Este cambio se acompaña de una progresiva limitación de los conocimientos básicos del médico y un predominio masivo del estudio y aplicación asistencial práctica. La situación actual de formación y práctica profesional está determinando que los clínicos, e incluso los dedicados a la Medicina académica, posean unos conocimientos biológicos básicos y de sus metodologías muy limitados. Por lo tanto, la distancia en la formación científica, intereses e incluso

física entre los biólogos y médicos ha ido progresivamente aumentado. Una muestra representativa de esta afirmación es la dificultad de comunicación entre ambos grupos de profesionales por empleo de conceptos y lenguajes distintos que determina que en casos sean mutuamente incomprensibles. Esta realidad ha provocado que en países avanzados con interés por el liderazgo científico y sus relevantes consecuencias en términos socioeconómicos se estén desarrollando estrategias de formación que aúnen en un profesional los dos ámbitos de conocimiento biológico y médico. Son los denominados en terminología anglosajona MDPhD. Las universidades de mayor relevancia en la generación de conocimiento y tecnologías están estableciendo centros de investigación biomédica en los entornos hospitalarios pretendiendo aproximar a los investigadores básicos y clínicos para favorecer la interacción y aunar profesionales en la identificación de problemas clínicos, buscar sus soluciones y las respuestas biológicas a las preguntas planteadas y viceversa e identificar las aplicaciones asistenciales de los avances biológicos. En nuestro país se ha desarrollado la propuesta de establecer institutos de investigación sanitaria centrados en el hospital con participación de investigadores básicos universitarios, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y de otras instituciones académicas. Sin embargo, la referida distancia de conocimientos e interés de ambos grupos de profesionales e investigadores constituye en la actualidad una barrera que dificulta la traslación de los avances científicos para la mejora de la práctica asistencial.

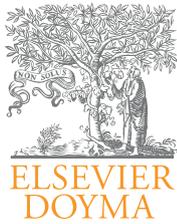
Este retraso o ineficiente traslado de los conocimientos biológicos a la Medicina Clínica que en la actualidad se está produciendo se implica y es una causa relevante del estancamiento en la práctica asistencial. Un ejemplo de esta afirmación son las limitaciones e imprecisiones biológicas y patogénicas de los actuales criterios de clasificación diagnóstica de las enfermedades y de identificación de factores pronósticos de las enfermedades y más aun de su aplicación a los pacientes individuales. Las consecuencias no son solo clínicas y asistenciales sino también en la metodología actual de investigación y desarrollo de fármacos y otras opciones terapéuticas así como de métodos diagnósticos. La denomina «medicina basada en la evidencia o demostración» se fundamenta en la realización de ensayos clínicos supuestamente efectuados sobre grupos homogéneos de pacientes. Esta asunción de certeza de similitud de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos constituye el talón de Aquiles y la falacia del modelo imperante de la «medicina basada en la evidencia» como fuente de información objetiva y cierta y de su supuesta fortaleza para la aplicación en la práctica clínica. Los criterios de inclusión de pacientes definidos de acuerdo con los principios nosológicos imperantes tendrían que asegurar que padeciesen alteraciones viscerales y celulares similares pero en realidad son enfermedades que desde una perspectiva biomédica son heterogéneas. Esta falta de conocimiento o utilización de la biomedicina suponen una limitación metodológica relevante. Repercute no solo en relación al tamaño de la muestra sino a la generalización y aplicación individual de los resultados obtenidos. Surgen niveles de incertidumbre científica en el manejo práctico de enfermos concretos diagnosticados de acuerdo con los principios clínicopatológicos vigentes. Esta limitación del desarrollo de la Medicina se está

poniendo de manifiesto también por la incorporación de nuevos fármacos al armentario terapéutico con mecanismos de acción muy específicos sobre procesos celulares y moleculares muy precisos que no están alterados de forma universal y/o mantenida en pacientes diagnosticados de la misma enfermedad. La experiencia clínica demuestra que existe una enorme variabilidad en la respuesta clínica de los pacientes que reúnen los criterios clínicos actuales para ser tratados con estos fármacos. Esta realidad conlleva que en enfermos se instauren tratamientos que les resultan ineficientes con la consiguiente exposición a posibles efectos secundarios y el retraso en la introducción de los que son capaces de controlar la enfermedad y prevenir sus complicaciones. Este inadecuado empleo del arsenal farmacológico conlleva por lo tanto un severo impacto en términos de posible morbilidad e incluso mortalidad. Además de estas consideraciones clínicas relevantes las connotaciones en la economía de la salud son dramáticas tales como un elevado gasto en tratamientos ineficaces para el paciente, consumo de recursos sanitarios y disminución del rendimiento laboral sino de inducción de minusvalías.

El estado del conocimiento biomédico y de la patogenia de estas enfermedades demuestra que existe una marcada

heterogeneidad en las alteraciones viscerales, celulares y moleculares subyacente entre individuos afectados de una enfermedad diagnóstica por los criterios clínicos vigentes y una variación temporal de los mismos a lo largo de la evolución. El encontrar biomarcadores genéticos, moleculares y celulares diagnósticos precisos, pronósticos y predictores de respuesta terapéutica es un objetivo y una perentoria necesidad de la biomedicina. La denominada «medicina individualizada» con elección de las opciones terapéuticas más pertinentes para un paciente determinado es, por lo tanto, un objetivo asistencial esencial.

Por lo tanto, y como respondía al inicio, estamos, en mi opinión, lejos de la ideal traslación de conocimientos de Investigación Básica a la práctica clínica. La aceptación de esta realidad es necesaria para que se establezcan estrategias necesarias e innovadoras de formación de los profesionales y de interacción y colaboración multidisciplinaria que permitan avanzar de forma eficiente en la Medicina Clínica. Es previsible que se produzca una revolución en la nosología y en las estrategias diagnósticas y terapéuticas que permitan una mejor calidad de vida con conservación de la salud y efectivo tratamiento de los pacientes y reparación del daño inducido por la enfermedad.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Preguntas y respuestas

Unidades de investigación asistencial: una propuesta organizativa

Care research unit: A proposed organizational

Manuel F. Jiménez-Navarro^{a,*}, Alberto Delgado García^b y Javier Estebaranz García^c

^a Área del Corazón, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Unidad de Garantía de Calidad, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^c Gerente de la Fundación IMABIS, Instituto Biomedicina IBIMA, Málaga, España

Introducción

Un sistema de salud es un sistema social, y por tanto, un sistema vivo, capaz de evolucionar y de ser influenciado por múltiples elementos. Actualmente muchos autores sostienen que los sistemas sanitarios actuales de los países desarrollados están en crisis¹ y sometidos a continuos análisis y debates por la aparición de una serie de problemas en el presente, principalmente basados en el dilema central de la *cantidad de recursos que disponemos y la cantidad que podemos invertir en salud para atender a una población mayor y más envejecida*.

Sin embargo, en la actualidad es evidente que, para cualquier país desarrollado, investigar es sinónimo de bienestar y progreso. La investigación biomédica es una necesidad de todo profesional, y se reconoce de forma universal que los países que más invierten en investigación consiguen mejores niveles de desarrollo económico, el cual revierte en la salud y en la cohesión social de su población.

¿Qué es investigar? Análisis de la situación actual

Según la definición que podemos encontrar en la 23.^a edición del diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la palabra «investigar» procede del vocablo latino *investigāre*,

que significa «hacer diligencias para descubrir o aclarar un hecho», y como segunda acepción, «realizar actividades intelectuales y experimentales de modo sistemático con el propósito de aumentar los conocimientos sobre una determinada materia». Al hablar de investigación, sobre todo cuando se trata de evaluarla, es frecuente hacer referencia a su relevancia. La principal característica que hace relevante una investigación es la factibilidad de que el conocimiento generado sea útil, y la utilidad se da por el hecho de que el conocimiento obtenido sirve para resolver un problema, ya sea en su totalidad o aportando conocimientos que permitan estar más cerca de la solución. De manera que el investigador no es alguien fuera de lo común, sino una persona con la formación y los conocimientos suficientes para detectar problemas en el área del conocimiento en la que se desenvuelve, y que además tiene la capacidad para planear y llevar a cabo acciones que le permitan identificar las causas del problema y/o las probables soluciones.

Muchos profesionales sanitarios realizan las diligencias para descubrir algo o aclarar un hecho, pero por los planes de formación que han seguido carecen de formación suficiente para realizar actividades sistemáticas experimentales para aclarar de forma científica algún hallazgo. Investigar en este sentido amplio, entendido como realizar diligencias para descubrir algo o aclarar un hecho, es una actitud de excelencia de todo profesional que debe ser promocionada,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jimeneznavarro@secardiologia.es (M.F. Jiménez-Navarro).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.carcor.2011.09.003

y muy probablemente repercutirá en el mejor trato de los pacientes.

El médico asistencial recibe gran cantidad de información, a veces sesgada, y se hace necesario «ordenar» toda esa información en su realidad más cercana, en la que un análisis pormenorizado podría conllevar incluso un ahorro de costes importantes, pues muchas de las actividades que realizamos a diario pueden no aportar beneficio alguno a los pacientes o incluso pueden ser perjudiciales, especialmente en grupos concretos de población.

En nuestro entorno, aunque las organizaciones destinadas a prestar atención sanitaria a la población reconocen entre sus misiones el desarrollo de la investigación biomédica como medio de adquirir nuevos conocimientos y mejorar la atención de los ciudadanos, en la práctica no facilitan esta labor. Así, la sobrecarga de trabajo diaria de los hospitales hace difícil la compatibilidad de la labor asistencial con el tiempo y la dedicación necesaria para la investigación, optándose en la práctica por priorizar la asistencia. Otras condiciones que la dificultan son el pobre rendimiento del tiempo dedicado a la investigación para oposiciones o cargos de responsabilidad; pobre motivación salarial; escasa participación en el funcionamiento y la orientación de los servicios de salud; limitada formación científica metodológica y nula orientación a la eficiencia de los servicios de salud. Las variaciones de la práctica clínica y un uso inadecuado de los recursos son dos ejemplos más de esta situación. La implicación de los profesionales es consustancial a propuestas de mejora, y debemos poner en manos de los profesionales que poseen los conocimientos científicos la toma de decisiones, con el objetivo final único de mejorar la atención de los pacientes, verdaderos protagonistas de los sistemas de salud.

La experiencia acumulada en las últimas décadas permite afirmar que es necesario que los hospitales dispongan de un marco adecuado en el que se intenten resolver múltiples preguntas que constantemente derivan de la práctica clínica². Es necesario poder acortar el intervalo de tiempo entre la producción de nuevos conocimientos (eficacia) y su investigación en condiciones reales de aplicación (efectividad y eficiencia). Esta es una cadena interactiva que va desde la investigación básica a la asistencia médica diaria, pasando por la investigación clínica. La práctica clínica proporciona constantemente ideas y desafíos de investigación tanto clínica como básica: a mayor integración de ambas, mejor y más rápida será la posible aplicación de los avances en la prevención y el tratamiento de problemas de salud importantes para los ciudadanos.

La investigación biomédica debe contemplarse como una tarea habitual y parte esencial de la buena práctica médica. La integración de la investigación con la práctica clínica garantiza una mayor calidad de los servicios de salud³, y una mejor implantación de los avances médicos en la prevención y el tratamiento de las enfermedades, y un cuidado más ético y eficiente de los pacientes. *No es posible llevar a cabo una investigación de calidad sin una práctica clínica de excelencia.* Para garantizar en lo posible una investigación de calidad, es necesario asegurar dos condiciones básicas: la calidad y la integridad individual de los investigadores, así como la calidad y la integridad del sistema institucional que da soporte a dicha investigación.

Unidades de investigación asistencial

Tras este análisis proponemos la creación de estas estructuras, o unidades de investigación traslacional, como elemento dinamizador de las inquietudes de los profesionales sanitarios, con el principal objetivo de alcanzar una atención de excelencia para los ciudadanos y que nos ayude a superar la inercia clínica⁴.

Esta nueva estructura presentaría estas características:

Misión

Proporcionar asesoramiento individualizado y colectivo de calidad en investigación orientada a resultados (eficiencia) a los profesionales sanitarios en áreas de atención asistencial.

Visión

Alcanzar la excelencia en la atención del paciente, una atención especializada integrada en un proceso de continuidad asistencial con la atención primaria, de alta calidad, aplicando toda la evidencia científica disponible en cada momento y que se adapte rápidamente a los cambios del entorno. Esta excelencia se deriva de la implicación de todos los profesionales (recursos humanos) comprometidos en la atención del paciente, aprovechando y analizando sus diligencias para descubrir algo o aclarar un hecho con el objetivo final de atención al paciente desde el prisma de la eficiencia. En poblaciones diferentes las soluciones a diversos problemas de salud no tienen por qué ser las mismas.

Valores

1. El ciudadano como centro del sistema con el objetivo de cubrir sus demandas asistenciales desde la óptica de recibir la mejor atención posible con los conocimientos científicos disponibles.
2. Los profesionales sanitarios encargados de la atención de los pacientes deben conocer la mejor evidencia científica, y sus experiencias/conocimientos deben analizarse para mejorar la atención de los pacientes, disminuir los errores en la práctica asistencial y mejorar su autoestima como profesionales de calidad. El profesional debe aumentar su compromiso con la organización, superar la lealtad condicionada y sentirse motor de cambio.
3. Las organizaciones sanitarias deben adecuar sus recursos a la población de ciudadanos que atienden, mejorando su eficiencia, adoptando las nuevas tecnologías y sistemas de información que mejoren la atención y adaptándose a las nuevas necesidades que se vayan produciendo desde una perspectiva dinámica de aplicar los mejores cuidados conocidos en cada momento.

Objetivos estratégicos

Desarrollar una red de investigación clínico-básica (traslacional) dentro de los hospitales con diversos objetivos:

Tabla 1 – Tareas del responsable de unidad de investigación asistencial cardiovascular

1. *Análisis de la adecuación de recursos a la atención de los pacientes: Alcanzar la mayor calidad asistencial, entendiendo esta como el acercamiento de la efectividad a la eficacia. Por ejemplo, ¿cuántos antiagregantes / anticoagulantes debemos utilizar en grupos de pacientes concretos? ¿Son necesarios todos?*
2. *Desarrollo de investigación biomédica propia surgida de inquietudes científicas del grupo. Coordinación de las diversas líneas del grupo o unidad de gestión clínica. Investigación orientada a resultados.*
3. *Coordinación de docencia pre y postgrado. Formación de residentes.*
4. *Desarrollo de planes de cuidados y guías de práctica clínica a grupos de pacientes con necesidades especiales, como personas de edad avanzada, enfermedades crónicas o con comorbilidades.*
5. *Adecuación de sistemas de información.*
6. *Responsabilidad de coordinación de los ensayos clínicos dentro de la unidad clínica. La finalidad es doble: conocimiento de las debilidades y fortalezas de este tipo de investigación y como medio de obtención de recursos para facilitar la investigación del grupo (compra de reactivos, reconocimiento del esfuerzo personal, compra de material inventariable: programas informáticos...).*
7. *Se debe establecer una estructura básica común para las diversas áreas de conocimiento que nos pueda ayudar a mejorar la eficiencia de nuestro sistema. Funciones:*
 - Establecer relaciones con diversas fundaciones biomédicas.
 - Establecer relaciones con los comités éticos.
 - Establecer relaciones con las entidades patrocinadoras.
 - Recepción, archivo y clasificación de toda la documentación relacionada.
 - Búsqueda de personal y material necesario para realizar labores de investigación (cardiólogos, becarios, enfermería, material informático, etc.).
 - Facilitar investigación biomédica de la unidad del corazón.
 - Facilitar la obtención de recursos de donaciones (filantropía).
8. *Coordinación de investigación con otras unidades y organismos (sociedades científicas; estructuras de organización nacionales —redes; CIBER— e internacionales).*

1. Mejora de la calidad asistencial.
 2. Mejora de la atención médica de los pacientes a los estándares actuales del conocimiento científico.
 3. Adecuación de la práctica clínica al conocimiento científico disponible en el entorno específico de su hospital (población joven/mayor, inmigración, niveles culturales diferentes, niveles económicos diferentes, etc.).
 4. Mejora del conocimiento científico sobre aspectos determinados en relación a grupos de investigación básica.
 5. Aumento de los recursos económicos de un hospital determinado (participación en ensayos clínicos, desarrollo de patentes...).
 6. Búsqueda de la calidad asistencial excelente: hacer bien lo que es adecuado para nuestros pacientes.
2. Personal adicional de la unidad de investigación asistencial: licenciados / diplomados cuyo salario proviniera de acuerdos con el hospital / fundaciones / becas públicas / becas privadas.
 3. Fases de implantación y fases de desarrollo: progresiva. Dependerá de los programas de las comunidades autónomas. Se liberará una partida presupuestaria especial que cada hospital puede solicitar al organismo competente para crear al menos dos unidades por hospital al año e ir creando una cultura de investigación. En los siguientes años se desarrollarían normas que regulen las relaciones entre las distintas unidades de investigación asistencial. Este proceso es reversible, y al igual que se crean, se pueden cerrar si no se cumplen los objetivos descritos. Ante unidades de más de 5-10 años de trabajo óptimo se requerirán 2 años de no conseguir los objetivos para cerrarlas.

Características

1. Responsables de unidad: profesionales del área correspondiente a tiempo parcial y/o total. Las cualidades que deben presentar son las siguientes: conocimientos estadísticos y de metodología de la investigación; conocimientos de investigación clínica y básica; dinamismo. El responsable de la unidad sería elegido en consenso por parte del consejo director de la unidad o del servicio clínico y la gerencia de hospital. Para su elección, los solicitantes deberían presentar un proyecto con clara definición de objetivos, medios disponibles y acciones destinadas a medir la eficacia de la intervención. Las áreas prioritarias de intervención serían las áreas de mayor gasto económico y las que produzcan mayor morbilidad en la población. Sus funciones se describen en la [tabla 1](#). Este destino requiere periodos mínimos de un año y puede existir una rotación entre diferentes profesionales del servicio que reúnan requisitos descritos. Se requieren informes de evaluación anuales y un informe final, según la duración.

Financiación

Idealmente cada hospital debe financiar el sueldo a tiempo parcial/ total del profesional facilitador encargado. Este podría provenir de los recursos generados previamente (ensayos clínicos; desarrollo de patentes; otras fuentes de financiación pública o privada).

Medios para realizar la misión

1. Actividad docente dentro de la unidad:
 - 1.1 Sesiones clínicas semanales sobre investigación (45 min).
 - 1.2 Sesiones mensuales para seguimiento de protocolos de investigación (2 h).
 - 1.3 Sesiones para analizar objetivos (1,5 h).

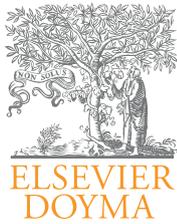
2. Coordinación de todo el personal destinado a la unidad (dirección de reuniones y/o negociaciones).
 - Profesionales del área asistencial motivados por la investigación y por sus beneficios, con especial dedicación de los formados previamente por la unidad al conocer el método científico y haber disfrutado de los compromisos de la unidad.
 - Investigadores básicos / clínicos / becarios de la unidad.
 - Rotantes nacionales, investigadores clínicos/básicos pre / postdoctorales, rotantes extranjeros.
 - Enfermería de la unidad.
 - Personal dedicado a ensayos clínicos.
 - Secretaría.
3. Responsable de rotación de MIR de quinto año de Cardiología u otros residentes de cualquier especialidad con interés en la unidad (1/2 meses).
4. Coordinación de proyectos de investigación públicos / privados.
5. Coordinación de los responsables de área / Consejo de dirección de la unidad sobre líneas de actuación y

profesionales que realicen su labor en ambos campos (asistencial y de investigación).

En resumen, aunque los recursos son limitados, el único objetivo de estas unidades es la excelencia en la atención del paciente realizada por profesionales conocedores de la enfermedad mediante la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gervás J, Hernández-Aguado I, Grupo Jornada Situaciones de Crisis. Aciertos y errores en la gestión de la crisis de salud pública en España. *Gac Sanit.* 2009;23:67-71.
2. Lamas S, Investigador CSIF. Investigar en hospitales: última llamada. *El País.* 16 enero 2008:17.
3. Pons J, Sais C, Illa C, et al. Is there an association between the quality of hospitals' research and their quality of care? *Journal of Health Services Research & Policy.* 2010;15:204-9.
4. Branch WT, Higgins S. Inercia clínica: la dificultad de superarla. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:1399-401.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Original

Pronóstico a medio plazo del intervencionismo percutáneo electivo sobre el tronco común de la coronaria izquierda. Experiencia multicéntrica

Carlos Sánchez-González^{a,*}, José F. Díaz-Fernández^a, Manuel Jiménez-Navarro^b, Juan C. Fernández-Guerrero^c, Juan H. Alonso Briales^b, Antonio Gómez Menchero^a, Manuel F. Guzmán Herrera^c, Rosa M. Cardenal-Piris^a y José M. Hernández García^b

^a Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

^b Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España

^c Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2010

Aceptado el 16 de enero de 2011

On-line el 22 de abril de 2011

Palabras clave:

Intervencionismo percutáneo

Tronco común

Electivo

Pronóstico

R E S U M E N

Introducción y objetivos: En el intervencionismo percutáneo sobre el tronco común izquierdo el carácter urgente del procedimiento y el shock cardiogénico constituyen los principales predictores de eventos. Para procedimientos electivos, el pronóstico y la identificación de predictores están menos establecidos. El objetivo de este estudio es valorar el pronóstico a corto y medio plazo del intervencionismo percutáneo sobre el tronco común izquierdo no protegido cuando éste se efectúa de forma electiva.

Métodos y resultados: Serie multicéntrica de 250 pacientes consecutivos incluidos entre enero del 2004 y marzo del 2008. El 49,6% de los pacientes presentaba EuroScore de alto riesgo. La mortalidad cardiaca intrahospitalaria fue del 0,4%, y tras un seguimiento medio de 19,6 meses, la incidencia de eventos cardiacos adversos mayores fue del 18,4% (infarto no fatal, 2,0%; revascularización del vaso diana, 6,8%; mortalidad cardiaca, 9,6%). Los predictores independientes de eventos cardiacos adversos mayores en el seguimiento fueron el EuroScore de alto riesgo (HR; 2,59, IC del 95%, 1,35-5,00; $p=0,004$) y el uso de 2 stents para la lesión del tronco común (HR 2,05; IC del 95%, 1,05-4,00; $p=0,035$).

Conclusiones: En nuestro estudio el intervencionismo percutáneo electivo sobre el tronco común no protegido de la coronaria izquierda se efectúa principalmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico, resultando un procedimiento factible y con un porcentaje de eventos adversos en el seguimiento aceptable. Los predictores de eventos en el seguimiento son el EuroScore de alto riesgo y el uso de 2 stents para la lesión en el tronco común.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: coxibum@hotmail.com (C. Sánchez-González).

1889-898X/\$ - see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.007

Medium term prognosis of elective percutaneous intervention on the left main coronary artery. A multicentre study

A B S T R A C T

Keywords:

Percutaneous intervention
Left main coronary artery
Elective
Prognosis

Introduction and objective: Urgent intervention and cardiogenic shock are established as the main prognostic indicators in percutaneous revascularization of unprotected left main coronary disease. The outcome and identification of prognostic factors are less established for elective procedures. The purpose of this study is to assess the short and medium-term outcome after elective percutaneous coronary artery intervention for unprotected left main coronary disease.

Methods and results: A multicentre sample of 250 consecutive patients was included between January 2004 and March 2008. A high risk EuroScore was observed in 49.6% of cases. There was 0.4% hospital cardiac mortality and after a medium follow up of 19.6 months the rate of major adverse cardiac events was 18.4% (myocardial infarction 2.0%, target vessel revascularization 6.8%, cardiac mortality 9.6%). High risk EuroScore and implantation of two stents for left main lesion were identified as independent predictors of mayor adverse cardiac events during follow up (HR, 2.59; 95%CI, 1.35-5.00; $P = .004$ and HR, 2.05; 95%CI, 1.05-4.00; $P = .035$, respectively).

Conclusions: In our study elective percutaneous coronary intervention for unprotected left main disease is mainly performed on high risk patients resulting in a feasible procedure with favourable short and medium-term results. High risk EuroScore and implantation of two stents for left main lesion are identified as main predictors of events during follow up.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivos

Tal y como aparece recogido en las guías de práctica clínica^{1,2}, el tratamiento de elección para la enfermedad del tronco común de la coronaria izquierda (TCI) es la cirugía de revascularización coronaria, quedando la revascularización percutánea reservada principalmente para pacientes de alto riesgo quirúrgico. Sin embargo, durante la última década se ha producido una gran expansión en el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) como modalidad de tratamiento para esta enfermedad. A ello ha contribuido principalmente la aparición y el desarrollo de los stents farmacológicos (SFA), dispositivos que aportan, en comparación con los stents metálicos convencionales (SMC), una importante reducción en la incidencia de reestenosis³⁻⁶, complicación de gran impacto clínico cuando involucra al TCI. Esta expansión observada en el uso del ICP sobre el TCI desde la aparición de los SFA se ha puesto de manifiesto en los últimos registros sobre actividad de cardiología intervencionista publicados en España^{7,8}, existiendo además numerosas series donde el ICP sobre el TCI se reconoce como un procedimiento factible⁹⁻¹⁴. Sin embargo, muchas de estas series son heterogéneas, incluyendo a pacientes con indicación de cateterismo urgente o en situación de shock cardiogénico, circunstancias que se relacionan estrechamente con una mayor mortalidad y que de hecho se identifican sistemáticamente como los predictores más potentes de eventos en el seguimiento. Este hecho dificulta la valoración del pronóstico y la identificación de predictores de eventos para aquellos pacientes en los que el ICP sobre el TCI se efectúa de forma electiva.

El objetivo principal del presente estudio es valorar el pronóstico a corto y medio plazo, así como identificar predictores de eventos durante el seguimiento en una serie multicéntrica

de pacientes sometidos a ICP sobre el TCI no protegido en los que el procedimiento se realiza de forma electiva.

Métodos

Diseño y población del estudio

Se identificaron retrospectivamente un total de 306 pacientes consecutivos procedentes de tres centros españoles con actividad de cardiología intervencionista en los que se efectuó ICP sobre el TCI entre enero de 2004 y marzo de 2008. La decisión de efectuar ICP en lugar de cirugía se basó en al menos uno de los siguientes criterios: 1) alto riesgo quirúrgico, desestimándose la revascularización coronaria quirúrgica tras valoración por cirugía cardíaca, y 2) anatomía coronaria apropiada para el intervencionismo junto con la preferencia expresada por el paciente y el cardiólogo intervencionista.

De acuerdo con el objetivo del estudio, se excluyeron aquellos casos en los que la indicación del ICP fue urgente o se realizó sobre un TCI protegido. Se consideró urgente el procedimiento cuya realización por razones clínicas se priorizó sobre el resto de casos programados, estableciéndose una demora máxima para su realización de 12 h a partir del momento en que se efectuó la indicación. Se consideró TCI protegido en aquellos casos en los que existía al menos un injerto de derivación coronaria permeable conectado al árbol coronario izquierdo.

Para estratificar la población en alto y bajo riesgo, de acuerdo con el Sistema Europeo para la Evaluación del Riesgo Cardíaco Operatorio (EuroScore)¹⁵, se calculó en cada caso el EuroScore logístico, considerándose indicativo de alto riesgo un EuroScore mayor del 6%. Se registró la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) previa al ICP cuantificada

por ecocardiograma o ventriculografía, considerándose disfunción ventricular izquierda (DVI) en los casos con FEVI inferior o igual al 45%. Para la afectación multivaso se exigió la existencia de al menos una lesión significativa en otra localización del árbol coronario distinta al TCI. También se recogió la valoración del lecho distal, calificado como bueno o malo a criterio del operador. El ICP se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones estándar y guías de práctica clínica establecidas en cada momento, incluyendo el tipo de stent escogido, el uso de ecografía intravascular (EIV) o el uso de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA). La variable «2 stents» hace referencia a aquellos casos en los que el procedimiento incluyó el empleo de 2 stents para el tratamiento de la lesión en el TCI, técnica principalmente reservada para lesiones del TCI distal en las que existe afectación de la bifurcación. La revascularización se consideró completa cuando tras el ICP el árbol coronario no mostraba en ninguna localización lesiones angiográficas mayores del 50%. La indicación de control angiográfico de forma sistemática o guiada se realizó a criterio del operador.

Definición de objetivos y seguimiento

El evento analizado para el seguimiento a corto plazo fue la mortalidad intrahospitalaria. Para el seguimiento a medio plazo se analizó la ocurrencia de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) definida como: 1) necesidad de revascularización del vaso diana (RVD); 2) infarto de miocardio (IM) no fatal, o 3) mortalidad cardíaca. Se consideró RVD a la revascularización repetida (percutánea o quirúrgica) sobre el stent implantado en el TCI o en los 5 mm adyacentes al mismo. Para el diagnóstico de IM se exigió una elevación en los niveles plasmáticos de creatinina superior al doble del límite superior de la normalidad, con un valor de la fracción miocárdica superior al 5% en el contexto de síntomas o alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica. La mortalidad cardíaca fue definida como la pérdida irreversible de las funciones vitales debida a factores cardíacos, incluyendo la debida isquemia miocárdica, la insuficiencia cardíaca, la arritmia o la muerte inexplicada. La muerte fue considerada inexplicada cuando ocurrió de forma inesperada y no se encontró causa fundamental para la misma, independientemente de que ocurriera de forma rápida o no. La trombosis intrastent (TI) fue clasificada como probable, posible o definitiva de acuerdo con la clasificación del Academic Research Consortium (ARC)¹⁶. Con la finalidad de acceder a los datos de las historias clínicas se siguieron los protocolos debidamente establecidos en cada centro sanitario para fines de investigación. Se adoptó una metodología común para los distintos centros previamente consensuada entre los investigadores participantes. Se cumplieron los principios básicos y operacionales recogidos en la Declaración de Helsinki. La información sobre eventos a corto plazo-intrahospitalarios se obtuvo a partir de la revisión de bases de datos electrónicas en cada hospital y del análisis de los informes de intervenciónismo y del alta. La información para el seguimiento a medio-largo plazo se obtuvo a partir de la revisión de la historia clínica, que en todos los hospitales se encontraba disponible en formato electrónico, realizándose también llamada telefónica a todos los pacientes para conocer el estado vital.

Análisis estadístico

Las variables continuas se muestran como media \pm desviación estándar, y las variables categóricas se muestran como porcentajes. En el análisis univariado las variables continuas se compararon mediante el estadístico t de Student previa comprobación de la condición de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov; las variables no paramétricas se compararon con el test U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon con el estadístico chi cuadrado. Se realizó un análisis multivariado mediante regresión de Cox, cuya variable dependiente fue la incidencia de ECAM (dicotómica) y las variables independientes aquellas con $p < 0,05$ en el análisis univariado. Se consideraron como predictores independientes las covariables con *hazard ratio* calculado en el análisis multivariado >1 y $p < 0,05$. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS 15.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

Características basales y del procedimiento

De los 306 pacientes inicialmente identificados se excluyeron 56, seleccionándose finalmente un total de 250 pacientes, cuyas características basales y clínicas aparecen recogidas en la [tabla 1](#). Destaca una prevalencia de diabetes mellitus del 43,2%, aunque el factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la hipertensión arterial (72,8%). La indicación más frecuente fue el síndrome coronario agudo sin elevación del ST (64,4%), seguida del síndrome coronario agudo con elevación del ST (17,6%) y de la angina estable (13,6%). El 16,4% de los pacientes presentaba DVI y el EuroScore logístico medio fue del 9,3%. El motivo principal para la realización de ICP en lugar de cirugía fue alto riesgo quirúrgico en el 49,6% de los pacientes, y anatomía coronaria apropiada, junto con la preferencia expresada por el paciente y por el cardiólogo, en el 51,4% de los casos.

Tabla 1 – Características basales y clínicas

Edad (años)	70,1 \pm 9,7
Sexo masculino	189 (75,6%)
HTA	182 (72,8%)
DM	108 (43,2%)
Dislipemia	132 (52,8%)
Tabaco	104 (41,6%)
EPOC	35 (14%)
Arteriopatía	34 (13,6%)
IRC	45 (18%)
IDAC previa	4 (1,6%)
FEVI	56,1 \pm 13,2
DVI	41 (16,4%)
EuroScore	9,3 \pm 8,8
EuroScore alto riesgo	124 (49,6%)

DM: diabetes mellitus; DVI: disfunción ventricular izquierda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IDAC: injerto de derivación aortocoronario.

Tabla 2 – Características angiográficas y del procedimiento

TCI bifurcado	142 (56,8%)
Enfermedad multivaso	216 (86,4%)
Malos lechos distales	75 (30%)
SFA	230 (92%)
Longitud stent (mm)	16,20 ± 4,84
Diámetro stent (mm)	3,46 ± 0,39
2 stents	38 (15,2%)
Revascularización completa	129 (51,8%)
EIV	44 (17,6%)
BCIA	9 (3,6%)

BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico; EIV: ecografía intravas-
cular; SFA: stent farmacológico; TCI: tronco común de la coronaria
izquierda.

Las características angiográficas y relativas al procedi-
miento aparecen recogidas en la [tabla 2](#). En el 56,8% se observó
afectación de la bifurcación del tronco común, y la mayoría
de los pacientes presentó afectación multivaso (86,4%), inclu-
yendo afectación de TCI y 2 vasos en el 33,6%, y de TCI y 3 vasos
en el 34,4%. En el 30,0% de los casos los lechos distales fue-
ron calificados como malos. Con respecto al procedimiento, se
emplearon fundamentalmente SFA (92%), destacando en fre-
cuencia el uso del SFA recubierto de paclitaxel (36,4%), seguido
del recubierto de everolimus (22,4%), de sirolimus (18,0%) y de
zotarolimus (14,8%). En el resto de casos (8,0%) se implantaron
SMC por existir en todos ellos, además de un elevado riesgo
quirúrgico, alguna condición que limitaba el uso de la doble
antiagregación de forma prolongada. Se realizó ICP sobre otras
lesiones coronarias distintas al TCI en el 63,2% de los casos,
alcanzándose revascularización completa en el 51,8%.

Eventos en el seguimiento

A corto plazo se observó una mortalidad intrahospitalaria car-
diaca del 0,4%, siendo la mortalidad intrahospitalaria total del
2,0%. Los resultados a medio plazo aparecen recogidos en la
[tabla 3](#); tras un seguimiento medio de 19,6 ± 14,6 meses se
observó una incidencia global de ECAM del 18,4%, donde se
incluye una incidencia de IM del 2,0%, de RVD del 6,8% y de

Tabla 3 – Resultados del seguimiento a medio plazo

Seguimiento (19,6 ± 14,6 meses)

ECAM	47 (18,4%)
IM	5 (2,0%)
RVD	17 (6,8%)
Mortalidad cardiaca	24 (9,6%)
Mortalidad total	42 (16,8%)
Nueva revascularización	44 (17,6%)

ECAM: eventos cardiacos adversos mayores; IM: infarto de miocar-
dio no fatal; RVD: revascularización del vaso diana.

mortalidad de causa cardiaca del 9,6%. La mayor parte de la
mortalidad cardiaca observada se debió a isquemia miocar-
dica ([fig. 1](#)). La necesidad de nueva revascularización en el
seguimiento fue del 17,6%, y la incidencia de mortalidad por
cualquier causa alcanzó el 16,8%. Se realizó control angiográ-
fico en el 30,2% de los pacientes, documentándose durante el
mismo reestenosis del stents en TCI en el 3,2%. Se observó TI
calificada como definitiva en 4 pacientes (1,6%), de los cua-
les 3 fallecieron en relación con dicha complicación; la TI se
consideró probable en un paciente (0,4%) y posible en 5 casos
(2%).

Predictores de eventos adversos

En el análisis univariado la aparición de ECAM se relacionó
con la existencia de insuficiencia renal crónica, el EuroScore
de alto riesgo y la utilización de 2 stents para el tratamiento
de la lesión del TCI. Tras el análisis multivariado se identifica-
ron como predictores independientes de ECAM el EuroScore de
alto riesgo (HR, 2,59; IC del 95%, 1,35-5,00; $p=0,004$) y el uso de
2 stents para la lesión del TCI (HR, 2,05; IC del 95%, 1,05-4,00;
 $p=0,035$). Las curvas de supervivencia libre de eventos para
cada uno de estos grupos aparecen recogidas en la [figura 2](#).
La mayor frecuencia de ECAM observada en los pacientes que
recibieron 2 stents para la lesión del TCI correspondió funda-
mentalmente a una mayor incidencia de mortalidad cardiaca
(21,1 vs 8,0%; $p=0,016$), principalmente a expensas de la mor-
talidad debida a isquemia miocárdica (10,5 vs 2,7%; $p=0,024$),

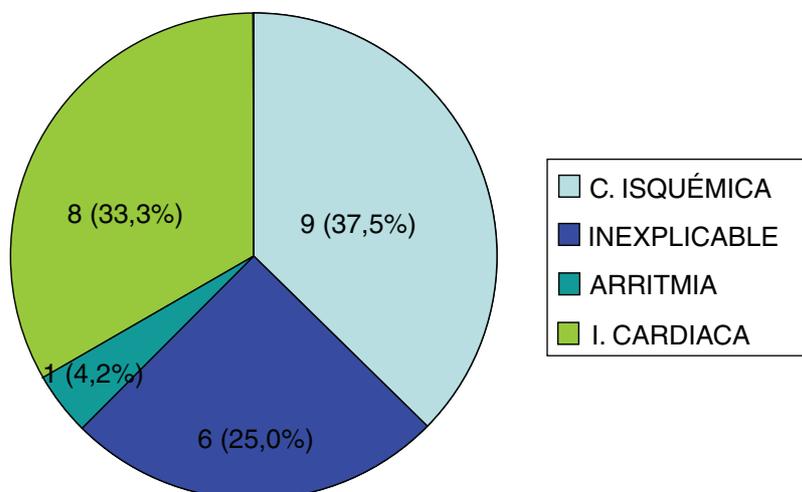


Figura 1 – Frecuencia de los distintos tipos de mortalidad cardiaca.

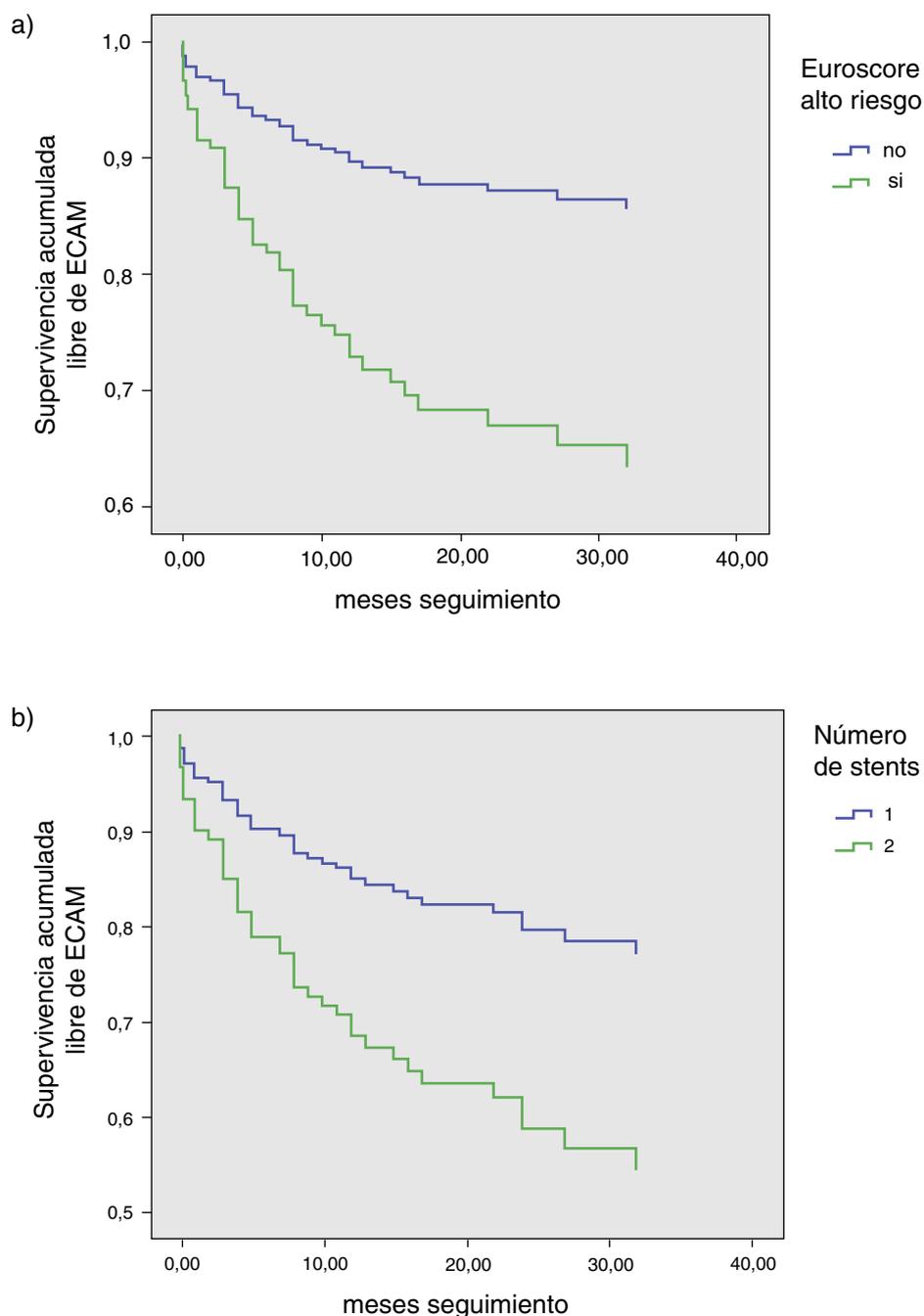


Figura 2 – Curvas de supervivencia libre de eventos según las variables EuroScore de alto riesgo (a) y uso de 1 o 2 stents para la enfermedad del TCI (b). ECAM: eventos cardiacos adversos mayores.

sin que existieran diferencias en los demás tipos de mortalidad cardiaca ni en el resto de componentes del objetivo combinado ECAM.

Discusión

A pesar de la difusión experimentada por el ICP en la enfermedad del TCI y la expansión que ha experimentado su indicación más allá de los pacientes con alto riesgo quirúrgico, la población de esta serie muestra en términos generales un perfil clínico más desfavorable que el que podemos encontrar

en otras publicaciones de épocas similares. Muestra de ello es el trabajo de Chieffo et al¹², donde sólo el 21,1% de los pacientes presentaba EuroScore logístico de alto riesgo, frente al 49,6% de nuestra serie. Esto sugiere que el ICP sobre el TCI en nuestro medio se sigue empleando fundamentalmente como modalidad de tratamiento reservada para pacientes de alto riesgo quirúrgico. En la misma línea también se observa un perfil angiográfico peor que el de otros estudios con una frecuencia de afectación multivaso del 86,4%, claramente superior al 59% del trabajo de Park et al³ o al 56% del estudio de Tamburino et al⁶. Otro dato que sugiere la existencia de un perfil angiográfico desfavorable es el porcentaje

de casos en los que se alcanza revascularización completa, inferior al que se observa en otras series, y que podría justificarse por la elevada frecuencia de enfermedad multivaso y de malos lechos distales. Estos hallazgos, además de estar relacionados con el escenario clínico donde se centra el ICP sobre el TCI (pacientes de alto riesgo quirúrgico), podrían estar influenciados por la epidemiología de la enfermedad cardiovascular en la comunidad autónoma de Andalucía, entorno geográfico donde se llevó a cabo el estudio y en el que se reconoce el mayor índice de mortalidad cardiovascular del país^{17,18}, en probable relación, como señalan Jiménez-Navarro et al^{19,20} con un desarrollo más lento del sistema sanitario, un menor nivel socioeconómico y una mayor prevalencia de DM.

En lo referente al procedimiento, llama la atención un uso infrecuente de las medidas de soporte al ICP, principalmente del BCIA (3,6%), un hallazgo que no se ajusta en principio a las recomendaciones generales sobre ICP, en las que se propugna el uso profiláctico del BCIA en los casos de ICP electivo sobre el TCI en los que coexistan DVI, oclusión de coronaria derecha o anatomía coronaria compleja², circunstancias probablemente asociadas con relativa frecuencia en la serie analizada. La realización de EIV también se observó en un porcentaje bajo de trabajos recientes en los que se observa una disminución de la mortalidad en las intervenciones sobre el TCI no protegido cuando éstas se realizan guiadas mediante EIV²¹. La ausencia de evidencia definitiva en la época durante la cual se incluyeron los pacientes presentes en este estudio podría justificar al menos en parte la escasa realización de EIV en la serie analizada.

A pesar de las circunstancias mencionadas (perfil clínico y angiográfico desfavorable, uso infrecuente de medidas de soporte al ICP), los resultados durante el seguimiento en nuestro estudio nos parecen aceptables, observándose una incidencia de eventos similar a la de otras series en las que se emplearon SFA. Como ejemplos, podemos citar el estudio de Valgimigli et al⁹, donde se observó una incidencia de ECAM del 24% tras 15 meses de seguimiento, o el trabajo de Kim et al⁵, que obtuvo una incidencia de ECAM del 19,9% tras 3 años de seguimiento. Hay que señalar, no obstante, que la heterogeneidad presente en la mayoría de las series publicadas sobre ICP en el TCI dificulta el establecimiento de comparaciones.

Con relación a la detección de predictores de eventos, la identificación del EuroScore de alto riesgo como principal factor pronóstico en este contexto es un hallazgo constante en la mayor parte de series publicadas. El sistema EuroScore, ampliamente utilizado para la valoración del riesgo operatorio en pacientes que se van a someter a cirugía cardiaca, integra distintas variables como la edad, el sexo, la existencia de insuficiencia renal o la DVI, algunas de las cuales se han relacionado independientemente con mayor incidencia de eventos en el ICP sobre el TCI^{20,21}. El tamaño insuficiente de las distintas series analizadas o el diseño habitualmente retrospectivo en la mayoría de publicaciones sobre ICP en el TCI dificulta con frecuencia la identificación de estos predictores de eventos en este contexto. Sin embargo, el sistema EuroScore ha logrado integrar en una sola variable la influencia que cada uno de estos parámetros tiene en el pronóstico, reconociéndose de forma sistemática un EuroScore de alto riesgo como predictor independiente de eventos en el seguimiento de

los pacientes sometidos a ICP sobre el TCI. Este hecho resalta la necesidad de valorar el pronóstico en estos pacientes de una forma integrada considerando conjuntamente tanto variables clínicas como epidemiológicas.

Junto al EuroScore de alto riesgo identificamos como predictor independiente de eventos el empleo de 2 stents para el tratamiento del TCI. Se trata de una intervención fundamentalmente restringida a determinados casos de TCI con afectación de la bifurcación, un contexto específico donde ya de entrada se encuentra establecida la existencia de un peor pronóstico²². La influencia negativa que el uso de 2 stents tiene en el pronóstico de estos pacientes ha sido previamente reconocida, fundamentalmente a expensas de una mayor necesidad de RVD, aunque también se ha relacionado con mayor frecuencia de IM y mortalidad cardiaca²³. De hecho, en nuestra serie la mayor parte de lesiones del TCI (afectación de la bifurcación se trataron con un solo stent (afectación de la bifurcación del 55,7%, empleo de un solo stent en el 42,1%). Nuestros resultados están en la misma línea de trabajos previos, aunque la mayor incidencia de ECAM observada en los pacientes que recibieron 2 stents fue íntegramente debida a un exceso de mortalidad cardiaca por isquemia miocárdica. Estos resultados, junto con los de estudios previos, invitan a pensar que en los casos en que se considerara indispensable el implante de 2 stents para el tratamiento de la lesión del TCI, debería replantearse la revascularización percutánea y considerarse el tratamiento quirúrgico como tratamiento de elección, siempre y cuando la valoración del riesgo/beneficio lo permitiera.

La interpretación de estos resultados se encuentra principalmente limitada por la heterogeneidad en las características basales, clínicas y angiográficas de la población de estudio, así como por una significativa dispersión en los periodos de seguimiento, hecho al que contribuye que se trate de una serie de pacientes incluidos de forma retrospectiva. Por otro lado, la duración relativamente prolongada del periodo de inclusión puede determinar que, a lo largo de los años, mejoras en la técnica intervencionista o en el tratamiento farmacológico condicionen parcial o totalmente los resultados observados en el seguimiento de magnificar las diferencias en la incidencia de eventos entre los primeros pacientes y los últimos en incluirse.

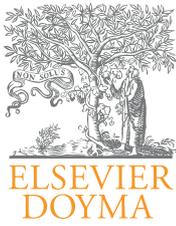
Conclusiones

El presente estudio muestra que el ICP sobre el TCI realizado de forma electiva en nuestro medio se efectúa principalmente en pacientes con un perfil clínico y angiográfico desfavorable, resultando un procedimiento factible y con un porcentaje aceptable de eventos adversos en el seguimiento. El EuroScore de alto riesgo y el uso de 2 stents para la lesión del TCI se identificaron como principales predictores de eventos en el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kushner FG, Hand M, Smith Jr SC, et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of patients with ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating

- the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Am Coll Cardiol.* 2009;54:2205-41.
2. King 3rd SB, Smith Jr SC, Hirshfeld Jr JW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:172-209.
 3. Park SJ, Kim YH, Lee BK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: Comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:351-6.
 4. Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C, et al. Two-year clinical results with drug-eluting stents versus bare-metal stents in a real-world registry of unprotected left main coronary artery stenosis from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Am J Cardiol.* 2008;102:1463-8.
 5. Kim YH, Park DW, Lee SW, et al. From the revascularization for unprotected left main coronary artery stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization Investigators. Long-term safety and effectiveness of unprotected left main coronary stenting with drug-eluting stents compared with bare-metal stents. *Circulation.* 2009;1120:400-7.
 6. Tamburino C, Di Salvo ME, Capodanno D, et al. Are drug-eluting stents superior to bare-metal stents in patients with unprotected non-bifurcational left main disease? Insights from a multicentre registry. *Eur Heart J.* 2009;30:1171-9.
 7. Baz JA, Albarrán A, Pinar E, Mauri J. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XVIII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2008). *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:1418-34.
 8. Baz JA, Pinar E, Albarrán A, Mauri J. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XVI Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2006). *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1273-89.
 9. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, et al. Short and long term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-SEARCH). *Circulation.* 2005;111:1383-9.
 10. Park DW, Seung KB, Kim YH, et al. Long-term safety and efficacy of stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease. 5 year results from the MAIN-COMPARE (Revascularization for Unprotected Left Main Coronary Artery Stenosis: Comparison of Percutaneous Coronary Angioplasty Versus Surgical Revascularization) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:117-24.
 11. Sheiban I, Meliga E, Moretti C, et al. Long term clinical and angiographic outcomes of treatment of unprotected left main coronary artery stenosis with sirolimus eluting stents. *Am J Cardiol.* 2007;100:431-5.
 12. Chieffo A, Park SJ, Valgimigli M, et al. Favorable long term outcome after drug eluting stent implantation in nonbifurcation lesions that involve unprotected left main coronary artery: a multicenter registry. *Circulation.* 2007;116:158-62.
 13. Meliga E, García García HM, Valgimigli M, et al. Longest available clinical outcomes after drug eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for Left main) Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:2212-9.
 14. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:961-72.
 15. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9-13.
 16. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation.* 2007;115:2344-51.
 17. Bertomeu V, Castillo J. Situación de la enfermedad cardiovascular en España. Del riesgo a la enfermedad. *Rev Esp Cardiol.* 2008;8(Supl E):2-9.
 18. Boix Martínez R, Aragonés Sanz N, Medrano Albero MJ. Tendencias en la mortalidad por cardiopatía isquémica en 50 provincias españolas. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:850-6.
 19. Jiménez-Navarro MF, Muñoz-García AJ, Gómez-Doblas JJ, et al. Heart failure in Andalusia. *Rev Clin Esp.* 2009;209:359-60.
 20. Jiménez-Navarro MF, Gómez-Doblas J, Molero E, et al. Heart failure mortality in Spain: is there an Andalusian paradox? *Rev Clin Esp.* 2006;206:276-7.
 21. Park SJ, Kim YH, Park DW, et al. Impact of intravascular ultrasound guidance on long-term mortality in stenting for unprotected left main coronary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Intervent.* 2009;2:167-77.
 22. Valgimigli M, Malagutti P, Rodríguez-Granillo GA, et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1530-7.
 23. Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C. Impact of bifurcation technique on 2-year clinical outcomes in 773 patients with distal unprotected Left main coronary artery stenosis treated with drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv.* 2008;1:185-92.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Original

Efectividad y seguridad de la alteplasa frente a la tenecteplasa en la fibrinólisis del síndrome coronario agudo con elevación de ST

Emilio Curiel Balsera*, Miguel Ángel Prieto Palomino, Juan Mora Ordoñez, Carmen López Caler, Teresa García Paredes y Guillermo Quesada García

Unidad de Cuidados Críticos y Urgencias, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de julio de 2010

Aceptado el 19 de enero de 2011

On-line el 5 de marzo de 2011

Palabras clave:

Fibrinólisis
Hemorragia
Reperusión
Alteplasa
Tenecteplasa

R E S U M E N

Introducción: La importancia de la administración precoz de fibrinolíticos en el síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCASTE), con la finalidad de reducir la mortalidad, se acepta universalmente y está refrendada por múltiples publicaciones. Nuestro objetivo fue comprobar si la reperusión fibrinolítica con tenecteplasa (TNK) fue menos eficaz que la obtenida con alteplasa (rt-PA), analizando, además, la seguridad de ambos agentes.

Metodología: Se realizó un estudio observacional retrospectivo con los pacientes ingresados en nuestra unidad de cuidados intensivos por SCASTE, tratados con estos dos trombolíticos entre 2005-2008. Se evaluó la efectividad de la fibrinólisis mediante criterios clínicos y angiográficos, las complicaciones hemorrágicas y la mortalidad intraunidad.

Resultados: De los 453 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 286 fueron tratados con TNK y 167 con rt-PA. Ambos grupos fueron homogéneos y no se constató diferencias entre ellos respecto a los parámetros de efectividad (control del dolor, ratio de mioglobina o descenso del ST). La reoclusión en los pacientes que ya cumplían criterios de fibrinólisis eficaz fue mayor en el grupo del TNK (22,5 frente a 11,6%, $p=0,04$). A 346 pacientes se les realizó coronariografía en las primeras 72 h (203 en el grupo tratado con TNK y 143 en el grupo del rt-PA), mostrando un 28,4 y un 53,9% de arterias culpables abiertas (TIMI 3), respectivamente ($p=0,001$). No hubo diferencias significativas en el sangrado registrado en ambos grupos, si bien con TNK se apreció tendencia a un menor número de hemorragias. Tampoco hubo diferencias en la mortalidad registrada en ambos grupos.

Conclusiones: Ambos fármacos presentaron una tasa de reperusión similar, aunque se obtuvo un menor porcentaje de reoclusiones con el rt-PA. La tasa de complicaciones no difirió en ambos grupos, aunque se observó cierta tendencia a una mayor seguridad en caso del TNK, sobre todo a expensas de las hemorragias extracraneales.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: emiliouci@telefonica.net (E. Curiel Balsera).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.005

Effectiveness and safety of alteplase and tenecteplase in thrombolysis of ST elevated myocardial infarction

A B S T R A C T

Keywords:

Fibrinolysis
Haemorrhage
Reperfusion
Alteplase
Tenecteplase

Introduction: The importance of early administration of fibrinolytic therapy in ST elevated myocardial infarction (STEMI), with the aim of reducing mortality, is universally accepted and endorsed by many publications. Our objective was to determine whether the fibrinolytic reperfusion with tenecteplase (TNK) was less effective than that obtained with alteplase (rt-PA), and also to analyse the safety of both agents.

Methodology: A retrospective observational study was conducted on patients admitted to our ICU between 2005-2008 due to an STEMI, and treated with one of these two thrombolytic agents. Clinical and angiographic criteria were used to evaluate the effectiveness of fibrinolysis, bleeding complications and the intra-ICU mortality rate.

Results: Of the 453 patients who met the inclusion criteria, 286 were treated with TNK and 167 with rt-PA. Both groups were homogeneous and no difference was found between them regarding the effectiveness parameters (pain management, myoglobin ratio or ST depression). Artery re-occlusion in patients who already met the criteria for effective fibrinolysis was higher in the TNK group (22.5% vs. 11.6%, $P=.04$). In the 346 patients who underwent coronary angiography within 72 h (203 in the group treated with TNK and 143 in the group treated with rt-PA), closed arteries were open (TIMI 3) in 28.4% and 53.9% respectively ($P=.001$). There were no significant differences in bleeding complications between both groups, however less bleeding was observed with TNK. There were no differences in mortality rate between both groups.

Conclusions: Both drugs showed a similar rate of reperfusion, although there was a smaller percentage of re-occlusions with rt-PA. The complication rate did not differ in both groups, although TNK seemed to be less harmful, especially at the expense of extracranial bleeding.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fibrinólisis ha contribuido a la reducción de la mortalidad de los pacientes hospitalizados por infarto agudo de miocardio.

Desde la aparición de los primeros fibrinolíticos como la urocinasa o la estreptocinasa, hasta los últimos comercializados, como la tenecteplasa (TNK) o la alteplasa (rt-PA), ha mejorado la efectividad y se han reducido los efectos adversos, fundamentalmente el sangrado.

El ensayo multicéntrico ASSENT-2¹ comparó la eficacia y la seguridad de la rt-PA y la TNK en 16.949 pacientes, midiendo la mortalidad a los 30 días y las complicaciones hemorrágicas, obteniendo unos resultados globales de equivalencia con ambos tratamientos. Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos agentes respecto a la presentación de hemorragias intracraneales o hemorragias no cerebrales menores. En cambio, el perfil fue favorable a la TNK en hemorragias no cerebrales mayores. Sin embargo, los datos del ASSENT-2 no son totalmente extrapolables a nuestros pacientes de la clínica diaria, fundamentalmente por las diferencias en la pasada década del tratamiento adyuvante, como las estatinas² o los antiagregantes³.

En la última revisión de las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, ambos fibrinolíticos tienen un grado de recomendación I-b, sin distinción entre fármacos, aunque con preferencias hacia el intervencionismo en las primeras horas, en hospitales preparados y con gran volumen de intervencionismo, capaces de tener un tiempo puerta-balón menor de 90 min⁴.

Al mismo tiempo, la fibrinólisis extrahospitalaria ha desempeñado un papel importante en los últimos años, de la mano de la farmacocinética y de la mayor comodidad de uso de la TNK, equiparando incluso los resultados de una estrategia farmacoinvasiva junto con coronariografía electiva respecto a la angioplastia primaria⁵.

Nuestro objetivo fue analizar los dos agentes fibrinoespecíficos utilizados en nuestro medio y comprobar si los resultados obtenidos en el ASSENT-2 eran superponibles a los de nuestra población. Por tanto, llevamos a cabo un estudio para comparar la efectividad y la seguridad de la TNK con relación a la rt-PA en nuestro entorno.

Material y métodos

Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes ingresados en nuestra unidad de cuidados intensivos (UCI) por infarto agudo de miocardio (IAM), con indicación y sometidos a terapia de revascularización farmacológica con TNK o rt-PA dentro de las primeras 9 h de los síntomas, desde enero de 2005 hasta noviembre de 2008. Se excluyeron del análisis los pacientes que recibieron tratamiento trombolítico con estreptocinasa o terapia combinada (rt-PA más abciximab), los no tratados con fibrinólisis por presentar alguna contraindicación, incluido el retraso de su llegada, o los pocos casos en los que se realizó angioplastia primaria como técnica de revascularización.

Se evaluó la efectividad de la fibrinólisis mediante los criterios de cese del dolor, descenso >50% del ST de las derivaciones

Tabla 1 – Características clínicas y demográficas de los pacientes al ingreso en UCI.

	Tenecteplasa (TNK) (n = 286)	Alteplasa (rt-PA) (n = 167)	p
Sexo varón	239 (83,6%)	128 (76,6%)	0,07
Edad	58,83± 11,27	58,1 ± 10,8	0,49
Sin factores de riesgo	15 (5,2%)	11 (6,6%)	0,55
Fumador	146 (51%)	87 (52,1%)	0,8
Ex fumador	55 (19,2%)	25 (15%)	0,2
Hipertensión arterial	137 (47,9%)	87 (52,1%)	0,38
Dislipidemia	102 (35,7%)	59 (35,3%)	0,94
Diabetes mellitus	71 (24,8%)	42 (25,1%)	0,93
Obesidad	23 (8,0%)	15 (9%)	0,72
Historia familiar	52 (18,2%)	33 (19,8%)	0,67
Killip 1	250 (87,4%)	148 (88,6%)	0,76
TIMI Risk Score			0,058
≤3	181 (63,3%)	93 (55,8%)	
>3	84 (29,7%)	65 (39,2%)	
Localización			0,2
Anterior	128 (44,7%)	80 (47,9%)	
Inferior	158 (55,3%)	87 (52,1%)	

afectas tras 90 min y relación de mioglobina a las 4 h respecto a la basal >4. Se consideró eficacia completa en el caso de cumplirse los tres criterios de reperfusión; dudosa si sólo cumplía alguno, y fallida si no cumplía ninguno de los tres.

Asimismo, se analizó el porcentaje de arteria culpable con flujo TIMI 3 en el momento del estudio hemodinámico en los pacientes en los que se realizó la coronariografía.

La seguridad de ambas estrategias de reperfusión farmacológica se evaluó mediante la medida del sangrado según criterios TIMI⁶: sangrado mayor (hemorragia intracraneal o descenso de 5 puntos de hemoglobina o del 15% de hematocrito previo), sangrado menor (sangrado visible con pérdida de 3 puntos del nivel de hemoglobina o del 10% de hematocrito, o sangrado no observable que disminuye 4 puntos el nivel de hemoglobina o un 12% el hematocrito).

También se analizó la mortalidad intra-UCI.

Las variables cualitativas se mostraron como valor absoluto (y porcentaje), las cuantitativas como media ± desviación típica. Se utilizó el test de chi cuadrado o de la t de Student, según necesidad, con un nivel de significación de 0,05.

Resultados

De los 806 pacientes atendidos en la UCI por síndrome coronario agudo y ST elevado (SCASTE) en el periodo de estudio, a 453 se les realizó fibrinólisis con rt-PA (doble bolo o pauta acelerada) o TNK (bolo único), mientras que a los 353 pacientes restantes se les realizó fibrinólisis con estrepocinasas (144 pacientes), terapia combinada (99 pacientes), angioplastia primaria (24 pacientes) o no fueron sometidos a revascularización farmacológica por alguna contraindicación (86 pacientes).

Se incluyó en el análisis a 286 pacientes en el grupo del TNK y 167 en el grupo del rt-PA. En la [tabla 1](#) se muestran algunas variables clínico-demográficas de ambos grupos.

Se realizó fibrinólisis extrahospitalaria tan sólo en 59 pacientes (57 con TNK y 2 con rt-PA).

Tabla 2 – Efectividad del tratamiento fibrinolítico.

	Tenecteplasa (TNK)	Alteplasa (rt-PA)	p
Descenso ST	198 (69,1%)	122 (73%)	0,38
Cociente mioglobina	61 (21,4%)	45 (26,9%)	0,17
Cese dolor	206 (71,9%)	124 (74,25%)	0,6
Eficacia			0,54
Eficaz	191 (66,7%)	119 (71,25%)	
Dudosa	39 (13,7%)	21 (12,5%)	
Fallida	56 (19,6%)	27 (16,1%)	

Los parámetros clásicos de efectividad fueron similares en los dos grupos, como se muestra en la [tabla 2](#).

No se encontraron diferencias en ambos grupos en el retraso de la llegada al hospital desde el inicio de los síntomas ($p=0,265$), ni en el retraso de la administración del fibrinolítico desde el inicio de síntomas de una mediana de 105 min (rango intercuartílico 66-165) en el grupo de la TNK frente a 95 (63-173) en el de la rt-PA ($p=0,494$).

El porcentaje de reoclusión, es decir, la reelevación del ST en los pacientes que ya cumplían criterios de fibrinólisis eficaz, fue mayor en el grupo del TNK (22,5 frente a 11,6%), con $p=0,04$ (OR = 2,2; IC del 95%, 1,004-4,855).

A un total de 346 pacientes se les realizó coronariografía en las primeras 72 h, 202 (70,6%) en el grupo de fibrinólisis con TNK y 142 (85%) en el grupo de rt-PA. De ellos, se encontró un 28,4% de arterias culpables abiertas (TIMI 3) en el grupo de la TNK y un 53,9% en el grupo de la rt-PA ($p=0,001$) (OR = 3,03; IC del 95%, 1,98-4,4), como se muestra en la [figura 1](#).

Con respecto a las complicaciones hemorrágicas, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, si bien con la TNK se apreció tendencia no significativa a una disminución del sangrado menor ($p=0,061$). En la [tabla 3](#) se expresan las complicaciones registradas tras la fibrinólisis en ambos grupos.

La tasa de angioplastia de rescate se cifró en el 35,4% en el grupo de la TNK y en el 30,4% en el grupo de la rt-PA, sin encontrar significación estadística entre ambos grupos ($p=0,43$).

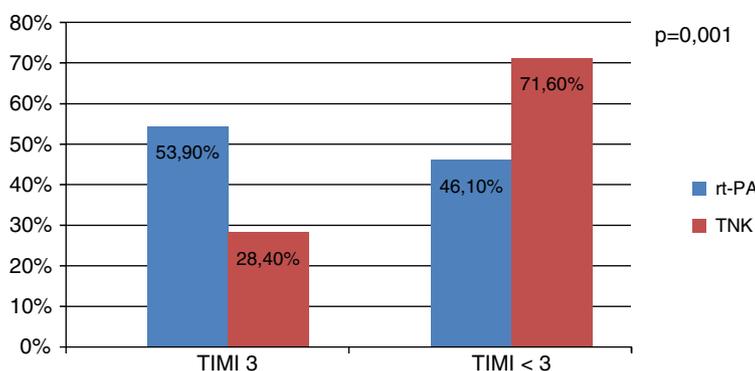


Figura 1 – Efectividad de la fibrinólisis en el momento del estudio hemodinámico.

Tabla 3 – Complicaciones posfibrinólisis.

	TNK	rt-PA	p
Sin complicaciones	95,45%	91,01%	0,059
Accidente cerebrovascular hemorrágico	0,34%	0,59%	0,7
Sangrado menor	1,04%	3,5%	0,061
Sangrado mayor (no intracraneal)	1,74%	2,39%	0,63

No se detectaron diferencias en la administración de un fibrinolítico u otro al analizar por subgrupos de retraso de inicio de terapia de reperfusión, con puntos de corte de 3 y de 4 h.

La mortalidad global en UCI fue del 5,1%, siendo del 4,3% en el grupo de la rt-PA y del 5,5% en el grupo de la TNK, sin diferencias entre ambos fibrinolíticos. En el análisis por subgrupos según el retraso de inicio de terapia de reperfusión, la mortalidad fue del 5% en el grupo de 3 h de retraso y del 6% en el grupo de 4 h, sin diferencias entre ambos fármacos.

Discusión

En nuestro trabajo no existieron diferencias en la efectividad clínica entre ambos fibrinolíticos, aunque el porcentaje de reclusiones fue mayor con la TNK, y en los casos en los que se realizó intervencionismo coronario percutáneo, el porcentaje de arterias con flujo TIMI 3 antes del procedimiento fue mayor en el grupo de la rt-PA.

La aparición de nuevos fármacos trombolíticos, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux e inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa ha inducido la realización de ensayos con el fin de mejorar las tasas de reperfusión en el IAM⁷⁻⁹.

En la actualidad, la tasa de reperfusión eficaz con la fibrinólisis en España se sitúa en el 51,24%, según datos del registro ARIAM de fecha 31 de octubre de 2009, que incluye 62.146 pacientes con SCASTE¹⁰. En nuestra serie obtuvimos cifras ligeramente superiores (66,7%) con ambos fármacos, probablemente porque nuestros casos son más recientes que los recogidos desde un principio en la base de datos ARIAM, que comenzó en 1994, asumiendo la irrupción de los nuevos fármacos coadyuvantes, así como la precocidad de su administración.

Según De Lemos et al¹¹, aun cumpliendo los criterios de cese de dolor, ratio de mioglobina >4 y resolución del ascenso del ST >50%, se calcula en un 17% los casos en que la arteria

culpable no está abierta. Por eso analizamos a los pacientes sometidos a estudio hemodinámico para cuantificar el porcentaje de arteria culpable abierta tras la fibrinólisis, como objetivo deseable tras el procedimiento, resultando un 53,9 y un 28,4% en el caso de la rt-PA y la TNK, respectivamente.

En el estudio ASSENT-2¹ se compararon la TNK y la rt-PA, obteniendo resultados equivalentes en cuanto a eficacia. En el análisis de subgrupos se observó que la TNK fue más eficaz que la rt-PA en los pacientes en los que la administración se realizó después de las 4 h. En este subgrupo, la mortalidad a los 30 días fue del 7,0% con TNK respecto al 9,2% con rt-PA, presentando un número necesario a tratar (NNT) de 45. En nuestra serie, los tiempos de retraso hasta la llegada al hospital e inicio del tratamiento fueron similares en ambos grupos. Al analizar la mortalidad en los subgrupos con demora superior a las 4 h no se detectaron diferencias significativas entre los dos agentes fibrinolíticos, a diferencia de los hallazgos del estudio ASSENT-2.

Sorprende a priori el dato de mayor tasa de reclusión en los pacientes tratados con TNK, dado que, aunque es un fármaco administrado en bolo, presenta una semivida de 17 h, ampliamente superior a las 3,5 h de la rt-PA. Ello se debe a un metabolismo hepático y un aclaramiento plasmático mucho menor en el caso de la TNK (151 ml/min). No hubo diferencias ni en el tratamiento coadyuvante administrado, ni en la estratificación de riesgo, ni en el retraso en el inicio de tratamiento que pudieran actuar como variables de confusión en este caso. Únicamente se detectó mayor tasa de fibrinólisis extrahospitalaria en el caso de la TNK, como cabe esperar por la facilidad de administración en bolo, sin que podamos asegurar que esto pudiera justificar el resultado final encontrado.

En el trabajo de Rosell-Ortiz et al¹² la fibrinólisis extrahospitalaria, utilizada en un porcentaje similar al nuestro (19,7%), fue un factor protector de mortalidad, junto con la realización de intervencionismo coronario en el ingreso. En este trabajo no se especifica qué pauta fibrinolítica se utilizó en la fibrinólisis extrahospitalaria, por lo que no podemos asegurar que ese teórico beneficio sobre la mortalidad corresponda intrínsecamente a la TNK, usada con mayor frecuencia por su comodidad de administración en bolo único.

En cuanto a la seguridad, el estudio ASSENT-2¹ no mostró diferencias significativas entre la rt-PA y la TNK respecto a la presentación de hemorragias intracraneales o hemorragias

no cerebrales menores. El perfil fue favorable a la TNK en hemorragias no cerebrales mayores, con un NNT de 78.

En nuestra serie tampoco encontramos diferencias significativas en cuanto a las complicaciones obtenidas con ambos fármacos, aunque se aprecia una menor tendencia, no significativa, de eventos hemorrágicos en el grupo de pacientes con TNK, principalmente a expensas de una inferior tasa de sangrado menor y de sangrado mayor no intracraneal, algo parecido a lo que se publicó en el ASSENT-2, donde el perfil de complicaciones fue ligeramente más favorable con la TNK.

En un metanálisis de 7 ensayos clínicos, Mehta et al¹³ evaluaron el riesgo de hemorragia intracraneal de distintos trombolíticos, concluyendo que el riesgo se incrementaba cuando se administraban en bolo respecto a cuando se administraban en perfusión: 0,8 vs 0,6% (OR=1,25; IC del 95%, 1,08-1,45). Otro metaanálisis posterior mostró resultados similares, con mayor riesgo para la terapia trombolítica en bolo¹⁴. Sin embargo, el caso de la TNK, a pesar de administrarse en bolo, presenta mayor fibrinogenespecificidad, lo que implica menor actuación sobre el fibrinógeno, el factor V, el factor VIII y la α_2 -antiplasmina, produciendo consecuentemente menor tasa de sangrado intracraneal¹⁵.

En relación con lo anterior, Ohman et al¹⁶ señalaron que en los pacientes mayores de 75 años existía una tendencia a la reducción de la hemorragia intracraneal con TNK (1,7%) vs rt-PA (2,6%). En todo caso, para minimizar estos efectos adversos, la dosis de TNK se debe ajustar al peso del paciente.

Entre las limitaciones del estudio hay que considerar las propias de un estudio observacional, así como la ausencia de aleatorización y la inclusión de un número de pacientes no comparable al de los grandes ensayos clínicos. Además, no se consideraron los posibles cambios en el tratamiento coadyuvante del SCASTE a lo largo de los años, y tampoco se evaluaron las distintas pautas de administración de rt-PA, por la reducción del tamaño muestral que supondría la separación en subgrupos. Por otro lado, la mortalidad analizada no fue a los 28 días, como en la mayoría de los trabajos, sino la que ocurrió intra-UCI, en la mayoría de los trabajos, sino la que ocurrió en el seguimiento. Por último, cabe señalar que tampoco se realizó coronariografía a todos los pacientes del estudio.

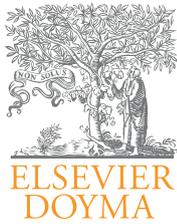
Por contra, los pacientes incluidos en nuestra serie son los habituales que ingresan en las UCI de nuestro entorno, y ambos grupos del estudio resultan comparables en cuanto a patología previa, gravedad, tiempos de retraso y medicación administrada, entre otras variables.

La tasa de reperfusión farmacológica alcanzada, inferior a lo esperable, hace patente la importancia de la angioplastia primaria en el tratamiento del SCASTE.

En conclusión, ambos fármacos presentaron una tasa de reperfusión similar, aunque se obtuvo un menor porcentaje de reoclusiones con la rt-PA. La tasa de complicaciones no difirió con ambos fibrinolíticos. Por la comodidad de uso, la administración en bolo de la TNK parece superior a la de la rt-PA, requiere una menor carga de la enfermería y posee un mejor perfil para su manejo extrahospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van de Werf F, Adgey J, Ardissino D, et al. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet*. 1999;354:716-22.
2. Boden WE, Hoekstra J, Miller CD. ST-elevation myocardial infarction: the role of adjunctive antiplatelet therapy. *Am J Emerg Med*. 2008;26:212-20.
3. Jones PH, Farmer JA. Adjunctive interventions in myocardial infarction: the role of statin therapy. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10:142-8.
4. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:293.
5. Danchin N, Coste P, Ferrieres J, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). *Circulation*. 2008;118:268-76.
6. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:809-16.
7. Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, et al. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J*. 2008;29:324-31.
8. Rubboli A. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparins as an adjunct to thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction. *Curr Cardiol Rev*. 2008;4:63-71.
9. McKay RG, Dada MR, Mather JF, et al. Comparison of outcomes and safety of «fibrilited» versus primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2009;103:316-21.
10. Registro Ariam (Análisis del retraso en el infarto agudo de miocardio). [en línea] [consultado 31 octubre 2009]. Disponible en: <<http://www.ariam.org>>.
11. De Lemos JA, Morrow DA, Gibson CM, et al. Early noninvasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy. *Am J Cardiol*. 2001;88:353-8.
12. Rosell-Ortiz F, Mellado-Vergel FJ, Ruiz-Bailen M, et al. Tratamiento extrahospitalario y supervivencia al año de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST. Resultados del Proyecto para la Evaluación de la Fibrinólisis Extrahospitalaria (PEFEX). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:14-21.
13. Mehta SR, Eikelboom JW, Yusuf S. Risk of intracranial haemorrhage with bolus versus infusion thrombolytic therapy: a meta-analysis. *Lancet*. 2000;356:449-54.
14. Eikelboom JW, Mehta SR, Pogue J, et al. Safety outcomes in meta-analyses of phase 2 vs phase 3 randomized trials: Intracranial hemorrhage in trials of bolus thrombolytic therapy. *JAMA*. 2001;285:444-50.
15. Melandri G, Vagnarelli F, Calabrese D, et al. Review of tenecteplase (TNKase) in the treatment of acute myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:249-56.
16. Ohman EM, Harrington RA, Cannon CP, et al. Intravenous thrombolysis in acute myocardial infarction. *Chest*. 2001;119:253S-77S.



Original

Perfil clínico de los pacientes octogenarios con fibrilación auricular no valvular atendidos en una consulta general de cardiología

Martín Ruiz Ortiz*, Elías Romo, Dolores Mesa, Mónica Delgado, Cristina López, Juan Carlos Castillo, Amador López Granados, Manuel Anguita, José María Arizón y José Suárez de Lezo

Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de mayo de 2010

Aceptado el 14 de diciembre de 2010

On-line el 26 de febrero de 2011

Palabras clave:

Fibrilación auricular no valvular

Octogenarios

Anticoagulantes

R E S U M E N

Introducción: El objetivo del presente estudio es describir las características clínicas y el tratamiento antitrombótico de los pacientes octogenarios con FANV atendidos en una consulta general de cardiología.

Pacientes y método: Desde el 1 de febrero de 2000 hasta el 30 de junio de 2009 todos los pacientes ≥ 80 años con fibrilación auricular no valvular (FANV) atendidos en dos consultas de cardiología fueron incluidos en un protocolo prospectivo de manejo. Se registraron los factores de riesgo cardioembólicos (FRCE) y las contraindicaciones para anticoagulación, ofreciéndose este tratamiento a todos aquellos sin contraindicación y con al menos un FRCE además de la edad, y dejando la decisión al cardiólogo responsable en aquellos sin ningún FRCE adicional.

Resultados: Un total de 269 pacientes fueron incluidos en el estudio (87 varones, edad media 83 ± 3 años). Los FRCE más frecuentes fueron: hipertensión (73%), diabetes mellitus (25%), insuficiencia cardíaca (17%), embolismo previo (16%) y cardiopatía isquémica (9%). Un total de 65 pacientes (24%) presentaron contraindicaciones absolutas para anticoagulación. Del resto, fueron anticoagulados 164 pacientes (el 80% de los sin contraindicación y el 61% del total de la serie). Los pacientes anticoagulados presentaron una menor edad (83 ± 3 años frente a 84 ± 4 años, $p=0,001$) y una mayor frecuencia de hipertensión arterial (77% frente al 66%, $p<0,05$) y cardiopatía isquémica (13% frente al 3%, $p<0,01$). Los pacientes no anticoagulados fueron antiagregados en un 95%, fundamentalmente con aspirina (87%).

Conclusión: Los pacientes octogenarios con FANV presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardioembólicos, así como de contraindicaciones absolutas a la anticoagulación. Tras un estudio protocolizado, el 61% recibió tratamiento anticoagulante.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maruor@gmail.com (M. Ruiz Ortiz).

1889-898X/\$ - see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.12.001

Clinical profile of octogenarian patients with nonvalvular atrial fibrillation in a general cardiology outpatient clinic

A B S T R A C T

Keywords:

Nonvalvular atrial fibrillation
Octogenarians
Anticoagulants

Background and objectives: The objective of the present study is to describe clinical features and antithrombotic treatment of octogenarian patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) seen in a general cardiology outpatient clinic.

Patients and method: From February 1st, 2000 to June 30th, 2009, all patients aged ≥ 80 years with NVAF seen in two cardiology clinics were included in a prospective management protocol. All cardioembolic risk factors (CERF) were registered, as well as absolute contraindications to anticoagulation. This treatment was offered to all those patients without contraindications and with at least one CERF, apart from advanced age. The decision to include was left to the physician responsible for those without any additional CERF.

Results: A total of 269 patients were included in the study (87 male, mean age 83 ± 3 years). Most frequent CERF was: hypertension (73%), diabetes mellitus (25%), heart failure (17%), prior embolic event (16%) and coronary heart disease (9%). A total of 65 patients (24%) presented absolute contraindications to anticoagulation, and, from the rest, 164 patients received anticoagulants (80% of those without contraindication and 61% of the whole series). Patients on anticoagulants were younger (83 ± 3 years versus 84 ± 4 years, $p = .001$), had a higher frequency of hypertension (77% versus 66%, $p < 0.05$) and coronary heart disease (13% versus 3%, $p < .01$). Of the patients not receiving anticoagulants, 95% received platelet aggregation inhibitors, mainly aspirin (87%).

Conclusion: Octogenarian patients with NVAF have a high frequency of cardioembolic risk factors, as well as absolute contraindications to anticoagulation. After the protocolled study, 61% received anticoagulant treatment.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es la arritmia crónica más frecuente en la población general y su prevalencia aumenta con la edad, afectando aproximadamente al 9% de los sujetos octogenarios¹. El ictus cardioembólico es la principal complicación asociada a esta arritmia, y en personas de 80 a 90 años de edad, la FANV es causa del 24% de los accidentes cerebrovasculares². Estos pacientes habían sido excluidos en general de los ensayos clínicos de profilaxis tromboembólica en la fibrilación auricular, y el primero que incluyó una elevada proporción de pacientes de edad avanzada mostró resultados equívocos: una reducción de eventos embólicos con el tratamiento anticoagulante, pero un incremento de sangrados severos, especialmente intracraneales, que contrarrestó el beneficio obtenido, probablemente en relación a los niveles de INR elevados, entre 2 y 4,5, empleados en el estudio³. Recientemente, un ensayo clínico en el que se incluyeron pacientes de edad ≥ 75 años con FANV demostró en esta población una reducción de eventos embólicos con el tratamiento anticoagulante, con INR entre 2-3, sin un incremento significativo en la tasa de hemorragias⁴. Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, y de que todas las guías de práctica clínica publicadas en los últimos años⁵⁻⁸ recomiendan de forma unánime la anticoagulación oral (ACO) para los pacientes con FANV de alto riesgo embólico, en ausencia de contraindicación para la misma, y la edad mayor de 75 años es contemplada como un factor de riesgo moderado o alto, esta terapia está frecuentemente

infrautilizada en pacientes octogenarios⁹. De hecho, la edad avanzada es un predictor de ausencia de tratamiento anticoagulante en esta población¹⁰, y en diversos estudios sobre práctica clínica, menos de la mitad de estos pacientes recibe esta terapia¹¹⁻¹³.

Nuestro grupo inició en febrero de 2000 un protocolo prospectivo de estudio y manejo en los pacientes con FANV, que ha demostrado ser útil para incrementar la prescripción de anticoagulación en este escenario¹⁴ y que ha demostrado que la ACO en pacientes con FANV de la práctica clínica diaria es efectiva y segura¹⁵. Este estudio también ha permitido validar el índice CHADS₂^{6,16} de predicción de riesgo embólico en la fibrilación auricular en una población mediterránea¹⁷ y estudiar su impacto en los resultados del tratamiento anticoagulante en esta población¹⁸. Nuestro grupo ya publicó los resultados de efectividad y seguridad de la anticoagulación en pacientes de 75 años o más con FANV¹⁹, pero el subgrupo de pacientes octogenarios es una población especial en cuanto a su elevado riesgo embólico y hemorrágico, fragilidad y escasez de información prospectiva en la literatura (y especialmente en nuestro medio) sobre sus características clínicas, y sobre la seguridad del tratamiento anticoagulante en la práctica clínica diaria.

El objetivo del presente estudio es analizar el perfil clínico de los pacientes octogenarios atendidos en una consulta general de cardiología de un hospital de tercer nivel, con especial interés en los factores de riesgo cardioembólico (FRCE), las contraindicaciones a la anticoagulación y el tratamiento antitrombótico indicado.

Pacientes y métodos

Criterios de inclusión de pacientes

Se han incluido en el estudio a todos los pacientes consecutivos de 80 años o más con FANV crónica revisados desde el 1 de febrero de 2000 hasta el 30 de junio de 2009 en dos consultas ambulatorias de cardiología dependientes del Hospital Universitario Reina Sofía y cuya atención es responsabilidad personal de dos de los investigadores del estudio. El Hospital Universitario Reina Sofía ha contado, a lo largo del periodo de estudio, con un número de consultas de cardiología que ha oscilado en torno a 15-20, cada una con una periodicidad variable (de diaria a semanal). En cada paciente se ha valorado la posibilidad de administrar tratamiento farmacológico o eléctrico, excluyendo a todos aquellos en que finalmente se ha conseguido la reversión a ritmo sinusal. Aunque la reversión a ritmo sinusal no modifica el riesgo embólico en estos pacientes, se decidió excluirlos para obtener una población de estudio más homogénea.

Protocolo de estudio

En todos los pacientes se ha realizado un estudio completo, que incluye una historia clínica, con exploración física, análisis de sangre (incluyendo hematemetría, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, enzimas hepáticas, hormonas tiroideas y estudio de coagulación), electrocardiograma y radiografía de tórax. Se ha realizado además un ecocardiograma a todo paciente en el que se sospechaba una cardiopatía estructural y siempre que la decisión de anticoagular estuviera influenciada por el resultado del ecocardiograma (pacientes sin contraindicación para la ACO y sin FRCE clínicos aparte de la edad avanzada).

Se han considerado como FRCE, de acuerdo con las recomendaciones de las sociedades científicas⁵⁻⁸, los siguientes: edad ≥ 75 años (obviamente, todos los pacientes del estudio presentan este factor de riesgo), hipertensión arterial, diabetes mellitus, evento cardioembólico previo, historia de cardiopatía isquémica o de insuficiencia cardíaca, dilatación auricular izquierda (diámetro anteroposterior ≥ 50 mm) y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección $\leq 0,45$). Los factores ecocardiográficos citados se incluyeron en el protocolo por ser referidos en las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas⁸. Sin embargo, estudios posteriores han confirmado el valor predictivo independiente de eventos embólicos de la disfunción ventricular izquierda, mientras la dilatación auricular izquierda se ha mostrado un factor menos útil⁶. Los investigadores, a lo largo del desarrollo del estudio, aunque mantuvieron formalmente el protocolo inicial, fueron calibrando el peso de cada factor de riesgo a la luz de la evidencia disponible en cada momento, pasando la dilatación auricular izquierda a ser considerada un elemento de menor importancia.

Con los datos de la visita basal se calculó el índice CHADS₂ para cada paciente. El índice CHADS₂¹⁶⁻¹⁸ es un score predictor de eventos embólicos en pacientes con FANV, que asigna un punto a la presencia de insuficiencia cardíaca, hipertensión

arterial, diabetes mellitus y edad ≥ 75 años, y dos puntos a la historia de ictus previo, con un valor correspondiente a la suma de todos los puntos presentes en cada paciente.

Se han definido como contraindicaciones absolutas para la ACO las hemorragias severas previas recientes, la hipertensión arterial mal controlada, la patología digestiva con alto riesgo de sangrado, el probable incumplimiento terapéutico, la anemia severa no filiada y la alta probabilidad de traumatismos frecuentes. Se consideró patología digestiva con alto riesgo de sangrado a la úlcera péptica, hernia de hiato, varices esofágicas, diverticulosis colónica y hernia de hiato, siempre que hubieran sangrado de forma importante en el último mes o el gastroenterólogo recomendara evitar la anticoagulación (se consultó siempre con el servicio de Digestivo antes de contraindicar la ACO por este motivo). Se consideró probable el incumplimiento terapéutico si en cumplimiento terapéutico algunos de los siguientes factores: incumplimiento terapéutico persistente en el pasado, analfabetismo, déficit visuales o cognitivos serios o carencia de soporte familiar o social adecuado, etc. Se registraron prospectivamente todos los FRCE y las contraindicaciones absolutas para la anticoagulación.

Protocolo de profilaxis tromboembólica

A los pacientes con contraindicación absoluta para la ACO se les ha indicado tratamiento con aspirina u otros antiagregantes. Al resto, sin contraindicación absoluta a la ACO y con al menos un FRCE adicional, aparte de la edad avanzada, se les ha propuesto la ACO. A lo largo de la evolución del estudio, la dilatación auricular izquierda cambió en su consideración de FRCE adicional a elemento de menor importancia, como hemos descrito anteriormente. Se dedicó tiempo suficiente a explicar las ventajas del tratamiento, con vistas a evitar las negativas por información incompleta o inadecuada. En los que, sin tener contraindicación absoluta, sólo han presentado la edad avanzada como FRCE, se ha dejado la decisión a criterio del cardiólogo responsable, quien tomó la decisión tras una valoración individualizada y teniendo en cuenta las preferencias del paciente y su estado de salud. El protocolo no pretendió ser una norma rígida de obligado cumplimiento, sino una herramienta útil en la valoración del riesgo embólico y hemorrágico, y una ayuda en el proceso de decisión del tratamiento, que siempre fue indicado por el cardiólogo responsable teniendo en cuenta toda la información adicional disponible del paciente. Finalmente, se ha registrado el tratamiento empleado en cada paciente.

Análisis estadístico

Todos los datos basales y de seguimiento se introdujeron en una base de datos informatizada. La introducción de los datos fue realizada por los médicos responsables de cada paciente. Los datos cuantitativos se presentan como la media ± 1 desviación estándar. Los parámetros cualitativos se expresan en porcentajes. La comparación entre subgrupos se realizó con el test de la t de Student para variables cuantitativas paramétricas, con el test de la U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas y con el test de la χ^2 para variables cualitativas, empleando el test exacto de Fisher cuando fue preciso. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó

Tabla 1 – Frecuencia de factores de riesgo cardioembólicos en la serie.

Factores de riesgo cardioembólicos	Toda la serie	Anticoagulados	No anticoagulados	p
	N = 269	N = 164	N = 105	
Hipertensión	195 (73)	126 (77)	69 (66)	< 0,05
Diabetes mellitus	66 (25)	46 (28)	20 (19)	0,09
Insuficiencia cardíaca	45 (17)	28 (17)	17 (16)	0,85
Evento cardioembólico previo	42 (16)	30 (18)	12 (11)	0,13
Dilatación auricular	31 (12)	23 (14)	8 (8)	0,46
Disfunción ventricular izquierda	12 (9)	8 (5)	4 (4)	< 0,01
Cardiopatía isquémica	24 (9)	21 (13)	3 (3)	

Datos expresados como números absolutos (porcentajes).

Tabla 2 – Distribución del índice CHADS₂ en la muestra y frecuencia de anticoagulación en cada estrato.

	Toda la serie		Pacientes sin contraindicaciones	
	Total	Anticoagulados ^a	Total	Anticoagulados ^a
CHADS ₂ = 1	269 (100)	164 (61)	204 (100)	164 (80)
CHADS ₂ = 2	49 (18)	23 (47)	38 (19)	23 (61)
CHADS ₂ = 3	117 (43)	71 (61)	80 (39)	71 (89)
CHADS ₂ = 3	53 (20)	35 (66)	45 (22)	35 (78)
CHADS ₂ ≥ 4	50 (19)	30 (70)	41 (20)	35 (85)

Datos expresados como números absolutos (porcentajes).

* Los porcentajes de pacientes anticoagulados están calculados sobre los pacientes en cada estrato de CHADS₂.

el paquete informático SPSS versión 12.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA).

Resultados

Características generales y síntomas

Desde el 1 de febrero de 2000 hasta el 30 de junio de 2009 fueron incluidos 269 pacientes. Su edad media fue de 83 ± 3 años, con el 32% de varones. Por edad, el 73% tenía entre 80 y 84 años, el 21% entre 85 y 89 años, y sólo el 6% tenía 90 años o más. El 78% de pacientes estaban asintomáticos, el 18% presentaban disnea, el 2% palpitaciones y el 2% angor.

Factores de riesgo cardioembólicos y contraindicaciones para la anticoagulación

La FANV se asoció más frecuentemente con hipertensión arterial (64%), y en segundo lugar, con la ausencia de cardiopatía estructural (24%), seguida por la cardiopatía isquémica (7%), la miocardiopatía (4%) y otras cardiopatías (1%). Los FRCE más frecuentes, aparte de la edad avanzada, han sido la hipertensión arterial, seguida de la diabetes (tabla 1). La mayoría de la muestra estudiada tenía un índice de CHADS₂ de 2 o 3, y sólo el 18% tenía un índice de CHADS₂ igual a 1 (tabla 2). En toda la serie, 65 pacientes (24%) tenían al menos una contraindicación para la ACO. Las contraindicaciones para la ACO están reflejadas en la tabla 3. La más frecuente ha sido el probable incumplimiento terapéutico.

Porcentaje de anticoagulación

De los 204 restantes (aquellos sin contraindicación para la ACO), 14 pacientes rechazaron la ACO y finalmente fueron anticoagulados 164 pacientes (80% de los sin contraindicaciones y un 61% del total de la muestra). En la tabla 2 podemos ver el porcentaje de anticoagulación según el índice de CHADS₂. Han sido anticoagulados el 47% de los pacientes con un CHADS₂ = 1 y el 64% de aquellos con CHADS₂ ≥ 2, y el 61 y el 85%, respectivamente, si excluimos a los pacientes con contraindicaciones. Los 14 pacientes que rechazaron la ACO presentaron valores de CHADS₂ de 1 (3 pacientes), 2 (4 pacientes), 3 (4 pacientes) y ≥ 4 (3 pacientes). Los 26 pacientes que sin contraindicación y sin negativa expresa por su parte no fueron anticoagulados presentaron valores de CHADS₂ de 1

Tabla 3 – Contraindicaciones absolutas para anticoagulación en la población estudiada.

Contraindicación	Pacientes, N (%)
Alta probabilidad de incumplimiento terapéutico	44 (51)
Anemia severa	5 (8)
Enfermedad gastrointestinal con alto riesgo de sangrado severo	4 (6)
Sangrado severo reciente	4 (6)
Alta probabilidad de traumatismos frecuentes y/o severos	3 (5)
Hipertensión severa descontrolada	3 (5)
Otras	2 (3)
Total	65

Tabla 4 – Características de la muestra estudiada y de los principales ensayos clínicos de anticoagulación en pacientes de edad avanzada con fibrilación auricular no valvular.

	HRS (N = 269)	SPAFII (N = 385)	BAFTA (N = 973)
Edad media (años)	83 ± 3	80 ± 3	81,5 ± 4
Sexo: varón	32%	59%	55%
Hipertensión	73%	52%	54%
Diabetes mellitus	25%	13%	13%
Insuficiencia cardíaca	17%	26%	20%
Evento cardioembólico previo	16%	ND	13%
Cardiopatía isquémica	9%	13%	11%

BAFTA: Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study; SPAFII: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study; HRS: Hospital Reina Sofía.

(13 pacientes), 2 (5 pacientes), 3 (6 pacientes) y ≥ 4 (2 pacientes). El motivo de no anticoagular en estos casos fue por una decisión del cardiólogo (pacientes con CHADS₂ = 1) y por una combinación de contraindicaciones relativas no tabuladas en la base de datos y de preferencias personales de los pacientes en el resto.

Características generales por grupo de tratamiento

Los pacientes anticoagulados presentaron una menor edad (83 ± 3 años frente a 84 ± 4 años, $p=0.001$), y una mayor frecuencia de hipertensión arterial (77% frente a 66%, $p<0,05$) y cardiopatía isquémica (13% frente a 3%, $p<0,01$) que los pacientes no anticoagulados (tabla 1), y su índice CHADS₂ fue mayor (2,59 ± 1,14 frente a 2,18 ± 1,11, $p<0,05$). Por otra parte, presentaron una menor frecuencia de FANV aislada (18% frente a 33%, $p<0,01$). No encontramos diferencias significativas en cuanto a la frecuencia del sexo femenino (65% frente a 72%, $p=0,19$), ni a la de otros FRCE. Los pacientes no anticoagulados fueron antiagregados en un 95%, fundamentalmente con aspirina (87% de los que no recibieron ACO).

Discusión

Aparte de un pequeño estudio aleatorizado²⁰ enfocado en la seguridad, que sólo incluyó 75 pacientes de ≥ 80 años de edad, dos han sido los principales ensayos clínicos que han analizado la efectividad de la ACO en pacientes de edad avanzada. Uno de ellos, el Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study³, incluyó a 385 pacientes de más de 75 años, aleatorizados a recibir warfarina con un INR 2,0-4,5 o aspirina 325 mg/día, y arrojó unos resultados equívocos: la tasa de ictus isquémico y embolismo sistémico se redujo, pero este beneficio fue contrarrestado por un incremento de los sangrados severos, especialmente las hemorragias intracraneales. Un estudio más reciente, el Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study⁴ (BAFTA), aleatorizó a 973 pacientes de ≥ 75 años, con una edad media de 81,5 años, a recibir warfarina, con un INR objetivo de 2-3, o aspirina 75 mg/día. Sus resultados confirmaron una reducción absoluta del riesgo anual de eventos embólicos, sin un aumento en la tasa de hemorragias. Como podemos observar en la tabla 4, las poblaciones de estos ensayos difieren significativamente de la muestra estudiada. En primer lugar, cabe destacar que la edad media de nuestros pacientes es mayor, así como la frecuencia de

factores de riesgo como la hipertensión arterial y la diabetes, con una prevalencia de eventos embólicos similares. Otro dato de interés es la menor proporción de varones en nuestra serie. Estas observaciones tienen gran interés en cuanto a la aplicabilidad de los resultados de los estudios a la población general. Cuanto más similares sean ambas muestras, más probable será que los resultados de los ensayos sean reproducibles en la práctica clínica diaria.

En parte, las diferencias pueden ser debidas a los distintos criterios de inclusión en cuanto a la edad (≥ 80 años en nuestro estudio y > 75 años y ≥ 75 años, respectivamente, en los otros dos). Por encima de los 80 años, el sexo femenino predomina en la población general, y aumenta la frecuencia de diabetes e hipertensión arterial. Otra de las razones que pueden explicar estas diferencias es que los sujetos de los ensayos están altamente seleccionados. En el estudio BAFTA⁴, sólo el 21% de la población que presentaba fibrilación auricular fue incluida en el estudio, y de forma interesante, la razón más importante por la que los pacientes no fueron incluidos fue que sus médicos consideraron que debían recibir anticoagulantes. Esto nos hace pensar, como los propios autores reconocen, que la población incluida podía presentar un menor riesgo de eventos embólicos que la población general de pacientes de edad avanzada con FANV, lo cual es apoyado por una incidencia menor de la prevista de eventos embólicos en dicho estudio. Nuestros resultados van en el mismo sentido, con una edad más avanzada y mayor porcentaje de hipertensos y diabéticos en nuestra muestra.

Otro hallazgo interesante en nuestro estudio es que, tras un estudio protocolizado, se ha prescrito anticoagulación a un 61% de los pacientes de ≥ 80 años con FANV de una población general atendida en una consulta externa de cardiología. Estudios previos han descrito tasas de anticoagulación de un 46% en pacientes > 75 años con historia de ictus o AIT seguidos en atención primaria¹¹, y de menos de la mitad en pacientes > 75 años dados de alta de un hospital con diagnóstico de FANV¹². ¿Es ésta una práctica adecuada? En primer lugar, es el resultado de intentar llevar a la práctica las recomendaciones de las sociedades científicas⁵⁻⁸. Aunque un reducido número de pacientes sin contraindicaciones y con uno o más FRCE, aparte de la edad, no fueron anticoagulados (24 pacientes), debido fundamentalmente a contraindicaciones relativas no tabuladas en la base de datos y a preferencias personales o decisión de los propios pacientes, la tasa de anticoagulación descrita en nuestra serie es de las más altas en la

literatura en este segmento de edad. Aparte de las evidencias de ensayos clínicos a favor de la efectividad y seguridad del tratamiento anticoagulante en estos pacientes, estudios de cohortes, observacionales, en situación de práctica clínica habitual, en pacientes octogenarios con FANV podrían también aportar evidencia útil en cuanto a la aplicabilidad de los resultados de los ensayos en esta población de especial interés, por su fragilidad y por su alta prevalencia en las consultas médicas de nuestro país.

Una de las limitaciones de nuestro trabajo es el amplio periodo de reclutamiento (más de 9 años), en el que han ocurrido, como hemos comentado, cambios en la valoración de los FRCE y en las indicaciones de ACO derivadas de éstos. Por otro lado, no disponemos de datos precisos de los pacientes con FANV atendidos en las consultas de cardiología en dicho periodo de tiempo, que nos hubieran permitido establecer la prevalencia de la FANV en este entorno, y en este grupo específico de población.

Conclusión

Los pacientes octogenarios con FANV presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardioembólicos, así como de contraindicaciones absolutas a la anticoagulación, con un perfil clínico que sugiere un mayor riesgo embólico que las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos. Tras un estudio protocolizado, el 61% de estos pacientes recibió tratamiento anticoagulante.

Financiación

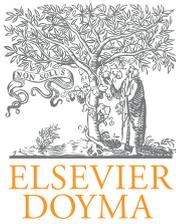
Este trabajo ha sido parcialmente financiado con una Beca de Investigación de la Sociedad Andaluza de Cardiología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feinberg WL, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 1995;155:469-73.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22:983-8.
3. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study.* *Lancet.* 1994;343:687-91.
4. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370:493-503.
5. Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2001;22:1852-923.
6. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation.* 2006;114:e257-354.
7. Heras M, Fernández A, Gómez JA, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:801-20.
8. Almendral J, Marín E, Medina O, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en arritmias cardíacas. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:307-67.
9. Ezekowitz MD, Falk RH. The increasing need for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:904-13.
10. Friberg L, Hammar N, Ringh M, Pettersson H, Rosenqvist M. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: who gets it and who does not? Report from the Stockholm Cohort-study on Atrial Fibrillation (SCAF-study). *Eur Heart J.* 2006;27:1954-64.
11. Simpson CR, Wilson C, Hannaford PC, et al. Evidence for age and sex differences in the secondary prevention of stroke in British primary care. *Stroke.* 2005;36:1771-5.
12. Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, et al. Translating the results of randomised trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalised elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke.* 2006;37:1075-80.
13. Burton C, Isles C, Norrie J, et al. The safety and adequacy of antithrombotic therapy for atrial fibrillation: a regional cohort study. *Br J Gen Pract.* 2006;56:697-702.
14. Ruiz Ortiz M, Romo Peñas E, Franco Zapata M, et al. Un protocolo prospectivo permite incrementar la utilización de anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:971-7.
15. Ruiz Ortiz M, Romo Peñas E, Franco Zapata M, et al. Anticoagulación oral en la fibrilación auricular no valvular: ¿son efectivas y seguras las recomendaciones científicas en la práctica clínica diaria? *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:688-95.
16. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285:2864-70.
17. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS₂ en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:29-35.
18. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, et al. Oral anticoagulation in nonvalvular atrial fibrillation in clinical practice: impact of CHADS₂ score on outcome. *Cardiology.* 2010;115:200-4.
19. Ruiz Ortiz M, Romo Peñas E, Franco Zapata M, et al. Oral anticoagulation in patients aged 75 years or older with chronic nonvalvular atrial fibrillation: effectiveness and safety in daily clinical practice. *Heart.* 2005;91:1225-6.
20. Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing.* 2007;36:151-6.



Artículo especial

Utilidad de las técnicas ecocardiográficas emergentes (speckle tracking y ecocardiografía tridimensional) en el manejo de pacientes con indicación de terapia de resincronización cardiaca

Usefulness of emerging echocardiographic techniques (speckle tracking and tridimensional echocardiography) in the management of patients with indication of cardiac resynchronization therapy

Elías Romo Peñas*, Martín Ruiz Ortiz, María Dolores Mesa Rubio, Mónica Delgado Ortega, Juan Carlos Castillo Domínguez, Amador López Granados, José María Arizón del Prado y José Suárez de Lezo

Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de abril de 2011

Aceptado el 3 de mayo de 2011

On-line el 5 de julio de 2011

Introducción

La terapia de resincronización cardiaca (TRC) está actualmente indicada en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional avanzada refractaria a tratamiento médico, fracción de eyección severamente deprimida y QRS ancho, como marcador de asincronía interventricular y/o intraventricular¹. En esta población se ha demostrado que la TRC mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la función ventricular y reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y la mortalidad².

El criterio clásico para establecer si hay asincronía es la duración del QRS >120-150 ms. Sin embargo, este parámetro

no es un predictor óptimo de la eficacia de la TRC, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben un resincronizador no muestran mejoría clínica ni ecocardiográfica tras la activación del dispositivo. Este dato, confirmado en varias series, indica que los criterios de inclusión utilizados en la mayoría de los estudios sobre TRC (duración del QRS >120 ms, fracción de eyección <35% e insuficiencia cardiaca en clase funcional de la New York Heart Association \geq III) seleccionan una población bastante heterogénea y son demasiado generales para separar de forma óptima a los pacientes que responden a la TRC de los no respondedores. Por ese motivo se han introducido diversas medidas ecocardiográficas como complemento o alternativa al uso de la duración del QRS para estimar el grado de asincronía³. Sin embargo, el proceso

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elias.romo.sspa@juntadeandalucia.es (E. Romo Peñas).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.05.002

de deformación mecánica en estos pacientes es muy complejo y presenta amplias diferencias regionales, por lo que su evaluación es difícil. De hecho, las técnicas ecocardiográficas habitualmente utilizadas tienen gran variabilidad entre observadores y, por el momento, su sensibilidad y su especificidad son reducidas y no han demostrado que mejoren significativamente la selección de pacientes con respecto a la efectuada por la duración del QRS⁴. La decepción que han supuesto los resultados de este estudio multicéntrico a gran escala abre la puerta a ciertas disyuntivas: ¿quedará relegada la ecocardiografía, como hasta ahora, a la identificación de pacientes con ventrículos dilatados y mala contractilidad, al indudable papel, pero puntual, de la optimización del dispositivo ya implantado, y al seguimiento expectante de la evolución de dichos ventrículos/pacientes? ¿O bien los continuos avances y novedades en las distintas técnicas ecocardiográficas permitirán al fin que la información aportada por dichas técnicas ocupe un lugar más relevante en la toma de decisiones del paciente candidato a, o portador de, un dispositivo de TRC?

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico de la ecocardiografía dos valiosas técnicas que, presumiblemente, añaden luz en varios puntos. La primera de ellas es el análisis de la movilidad miocárdica mediante imágenes bidimensionales en escala de grises (*speckle tracking*)⁵. Este método identifica en la imagen ecocardiográfica del miocardio puntos concretos (*speckles*) que, por su patrón de «ruido», pueden ser seguidos (*tracked*) a lo largo de todo el ciclo cardiaco y ser relacionados con los adyacentes. Esto nos permite analizar el desplazamiento de áreas concretas del miocardio, la velocidad con que lo hace, la deformación que ocasiona en el miocardio (engrosamiento, adelgazamiento, alargamiento, acortamiento...) en cualquier dirección del espacio (longitudinal, radial y circunferencial), superando así las limitaciones del Doppler tisular (dependencia del ángulo de incidencia, una única dirección de estudio por proyección) e incrementando la cantidad de información y su exactitud. Esta técnica ha dado resultados prometedores en la valoración de asincronías intraventriculares en candidatos a TRC⁶ y en el cálculo automático de volúmenes y función sistólica ventricular izquierdos⁷.

La segunda técnica novedosa es la ecocardiografía tridimensional en tiempo real (eco 3D). El estudio pionero de Kapetanakis⁸ definió el Systolic Dyssynchrony Index (DI) para evaluar la asincronía. La eco 3D nos permite ver de forma más global y en un solo ciclo la hemodinámica ventricular. Por ello, se espera que ayude a seleccionar mejor a los candidatos a resincronización. Su capacidad para identificar los segmentos más retrasados y su corrección tras la TRC se ha relacionado con los beneficios obtenidos en el remodelado ventricular a corto⁹ y a largo plazo¹⁰. Además permite la cuantificación de los volúmenes del ventrículo izquierdo con una exactitud comparable a la de la cardi resonancia magnética¹¹.

Nuestro objetivo es aplicar estas dos nuevas técnicas ecocardiográficas en la evaluación de los pacientes a los que se indique una TRC, investigar si la información que aportan en cada una de las fases de su estudio (estudio basal preimplante, optimización postimplante, seguimiento a corto, medio y largo plazo) es relevante a la hora de tomar decisiones en su manejo o de establecer un pronóstico.

Pacientes y métodos

La población de estudio estará formada por todos los pacientes consecutivos a los que se les implante de manera electiva un dispositivo de TRC, con o sin desfibrilador automático añadido, de acuerdo a las guías clínicas actualmente en vigor. El estudio se ajustará a las recomendaciones de Helsinki para estudios médicos, y se solicitará el consentimiento informado de los pacientes para ser incluidos en él.

A todos los pacientes se les realizará una evaluación clínica y ecocardiográfica estándar y, una vez decidida la indicación de la terapia, se practicará un estudio ecocardiográfico adicional destinado a la identificación, localización y cuantificación de la asincronía basal mediante las nuevas técnicas de imagen, y de la asincronía de volúmenes y velocidades de deformación de forma global y regional. Los estudios serán realizados con un equipo IE33 de Philips. Se procederá a la adquisición digital de imágenes bidimensionales con técnica de *speckle tracking* de al menos 3 ciclos cardiacos en proyecciones apical de 4 y 2 cámaras, y en paraesternal de eje corto a nivel basal, medio y apical. Por medio de una sonda tridimensional se obtendrán también en cada estudio al menos tres ciclos de un volumen completo cardiaco. Las imágenes serán enviadas a una estación de trabajo para su análisis diferido. El análisis se realizará mediante el programa informático QLab de Philips. Para el estudio de asincronía se evaluará la deformación y la velocidad de deformación en cada uno de los segmentos miocárdicos, así como los tiempos a los máximos valores de dichos parámetros, y se calcularán las diferencias segmentarias entre los tiempos observados. Igualmente se calcularán las curvas de volumen regional por ecocardiografía tridimensional y las diferencias temporales entre ellas. Siempre que sea posible se identificarán los segmentos más retrasados. El índice de asincronía evaluará la magnitud de la asincronía global.

Para una más exacta documentación de la capacidad funcional de cada paciente se le realizará una ergoespirometría con protocolo de Naughton en rampa continua y una estimación del umbral anaeróbico. El tiempo transcurrido desde el estudio basal hasta el implante deberá ser <1 semana.

Tras el implante y antes del alta hospitalaria se realizará el estudio de optimización y evaluación ulterior de asincronías residuales. La optimización se realizará de acuerdo a los criterios tradicionales.

Se programarán estudios seriados de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses. Se realizarán estudios no programados siempre que haya un ingreso hospitalario o si es requerido por el cardiólogo clínico responsable por una evolución insatisfactoria.

Para analizar la variabilidad interobservador, el 10% de los estudios serán seleccionados de forma aleatoria para ser evaluados de manera independiente por un segundo investigador; esta evaluación se repetirá de nuevo trascurrido al menos 1 mes de la primera para analizar la variabilidad intraobservador.

La información obtenida de manera adicional será incluida en una base de datos pero no constará en el informe ecocardiográfico para no interferir con las decisiones clínicas.

Se considerarán como respondedores los pacientes en los que no haya eventos clínicos en el seguimiento, mejore la

capacidad funcional, se reduzcan los volúmenes ventriculares y mejore la función sistólica. Se considerarán eventos clínicos la muerte, el trasplante cardíaco o el ingreso hospitalario no programado por insuficiencia cardíaca.

Para el análisis estadístico de los datos se empleará el programa SPSS v 12.0. Se comprobará el ajuste a la normalidad de los valores de las variables cuantitativas por el test de Kolmogorov-Smirnoff y se describirán las variables cuantitativas como la media \pm desviación estándar o bien como mediana y percentiles 25 y 75 según se ajusten o no, respectivamente, a la distribución normal. Se establecerán dos grupos, respondedores y no respondedores, de acuerdo con los criterios anteriormente descritos, y se realizará una comparación de la diferencia de tiempos a la máxima deformación y velocidad de deformación en segmentos contralaterales, así como del DI, entre ambos grupos. Las comparaciones se realizarán con el test de la *t* de Student o U de Mann-Whitney, según sea apropiado. Se obtendrán curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para determinar los valores de corte que optimicen la sensibilidad y la especificidad de los valores cuantitativos para pronosticar la falta de respuesta a la TRC. Se considerarán significativos valores de $p < 0,05$.

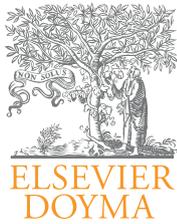
La inclusión de pacientes se inició el 1 de junio de 2009. Dado que nuestro centro viene realizando anualmente entre 20 y 25 implantes de TRC, es previsible que ese número se mantenga o aumente ligeramente en el transcurso del tiempo; el seguimiento mínimo para cada paciente será de 1 año.

Financiación

Este proyecto recibió un premio de Investigación de la Sociedad Andaluza de Cardiología del año 2010.

BIBLIOGRAFÍA

- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007;28:2256-95.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al., Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
- Moya-Mur JL, Pérez de Isla L, Blanco-Tirados BM, et al. Valoración ecocardiográfica de la asincronía. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5:35-45.
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117:2608-16.
- Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:27.
- Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1944-52.
- Nishikage T, Nakai H, Mor-Avi V, et al. Quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:82-8.
- Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography. A technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005;112:992-1000.
- Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, et al. Real-time three-dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:392-9.
- Becker M, Hoffmann R, Schmitz F, et al. Relation of optimal lead positioning as defined by three-dimensional echocardiography to long-term benefit of cardiac resynchronization. *Am J Cardiol*. 2007;100:1671-6.
- Pouleur AC, Le Polain de Waroux JB, Pasquet A, et al. Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging. *Heart*. 2008;94:1050-7.



Artículo especial

Papel de la microcirculación coronaria en las enfermedades cardíacas

Antonio Luis Arrebola-Moreno^{a,*}, Alejandro Recio-Mayoral^b y Juan C. Kaski^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^c Cardiovascular Sciences Research Centre, St George's Hospital, University of London, Londres, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de febrero de 2011

Aceptado el 17 de marzo de 2011

On-line el 5 de julio de 2011

Palabras clave:

Microcirculación coronaria

Función endotelial

Disfunción endotelial

Síndrome X cardíaco

Angina postrevascularización

Síndrome Tako-Tsubo

Síndrome de discinesia apical transitoria

Miocardiopatía hipertrófica

Miocardiopatía dilatada

R E S U M E N

Cada vez existe mayor evidencia de que la microcirculación coronaria (MC) desarrolla un papel crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades cardíacas. La función de ésta, junto a la función endotelial, son la piedra angular para entender algunas enfermedades como el síndrome X cardíaco, así como el fenómeno de «no reflujo» o la angina postrevascularización. La disfunción de la MC también constituye la base para las teorías más importantes a la hora de explicar otras enfermedades del síndrome Tako-Tsubo y así mismo también parece contribuir a la perpetuación y progresión de miocardiopatías tanto primarias como secundarias. Por lo tanto, su comprensión en detalle permitirá el desarrollo de modelos de detección precoz de la enfermedad cardiovascular (ECV), el abordaje de muchas ECV desde el inicio, así como el desarrollo de nuevas terapias.

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of coronary microcirculation in cardiac diseases

A B S T R A C T

There is increasing evidence that the coronary microcirculation (CM) plays an important role in the pathophysiology of numerous cardiac diseases. The CM function, along with the endothelial function, are the cornerstone for understanding some diseases like the cardiac syndrome X, as well as the phenomenon of post-revascularization coronary artery disease, such as the «no reflow» phenomenon or post-revascularization angina. CM dysfunction is also the basis of the most important theories to other diseases like Tako-Tsubo syndrome, and also seems to contribute to the perpetuation and progression of both primary and secondary cardiomyopathies. Therefore, understanding it accurately will enable new

Keywords:

Coronary microcirculation

Endothelial function

Cardiac dysfunction

Cardiac Syndrome X

Post-revascularization angina

Tako-Tsubo syndrome

Transient apical ballooning

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alam.1981@hotmail.com (A.L. Arrebola-Moreno).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.03.004

Hypertrophic cardiomyopathy
Dilated cardiomyopathy

early screening methods to be developed for cardiovascular diseases (CVD), addressing many CVD from the beginning, as well as the development of new therapies.

© 2011 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Cada vez existe mayor evidencia de que la microcirculación coronaria (MC), entendida ésta como los vasos coronarios de diámetro inferior a 300 micras, desarrolla un papel crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades cardíacas. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad o tabaquismo, cuentan con una reconocida capacidad para inducir el desarrollo de arteriosclerosis en los vasos epicárdicos, pero también afectan profundamente la función y estructura de la MC. Esto, a largo plazo, contribuye al desarrollo, a la perpetuación y a la progresión de numerosas enfermedades cardiovasculares (ECV).

El descubrimiento y la implicación de la disfunción de la MC y su papel en diversas ECV han permitido entender mejor la fisiopatología de algunas de ellas, y es posible que, en un futuro, permitan llevar a la práctica clínica maniobras de detección precoz de ciertas ECV en las que la MC se afecta precozmente, así como desarrollar terapias dirigidas a eliminar los procesos deletéreos que derivan de su disfunción.

Se han utilizado diversos métodos para intentar medir la presencia de disfunción de la MC, entre ellos: ecocardiografía transtorácica con y sin contraste, o intracoronaria; TIMI frame count corregido, grado de perfusión miocárdica TIMI y grado de hiperemia miocárdica en la coronariografía, medidas del flujo de reserva coronario tras fármacos como dipiridamol o adenosina; biopsia endomiocárdica; y otros, como: PET, SPECT, resonancia magnética nuclear, Doppler intracoronario y microtomografía.

La disfunción microvascular, dependiendo del marco donde tenga lugar, se puede clasificar en¹:

- Disfunción microvascular coronaria sin enfermedad coronaria obstructiva o enfermedad miocárdica. Un ejemplo clínico de esta condición es el síndrome X cardíaco. En muchos casos este síndrome está correlacionado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular (p. ej., tabaco, hipertensión, diabetes y resistencia a la insulina). Clínicamente estos pacientes se presentan como individuos con angina crónica estable, y puede identificarse más objetivamente mediante el cálculo no invasivo de la reserva de flujo coronario (RFC).
- Disfunción coronaria microvascular en presencia de lesiones coronarias obstructivas. Puede ocurrir tanto en el seno de una angina estable como de un síndrome coronario agudo con o sin elevación de ST. Esta entidad es más difícil de identificar, y para ello se necesita un abordaje integral, teniendo en cuenta el contexto clínico y el uso combinado de técnicas invasivas y no invasivas. Existe alguna evidencia de que algunas intervenciones específicas pueden prevenir o limitar la isquemia miocárdica en estos pacientes.

- Disfunción coronaria microvascular en pacientes con enfermedad miocárdica, por ejemplo el síndrome de discinesia apical transitoria o Tako-Tsubo, las miocardiopatías primarias o secundarias. Este tipo se sostiene la mayor parte de las veces por un remodelado adverso de las arteriolas coronarias intramurales. Se puede identificar mediante cálculo invasivo y no invasivo de la RFC y puede llegar a producir isquemia miocárdica. No queda claro si el tratamiento médico puede revertir algunos casos. Tiene lugar en miocardiopatías primarias (p. ej., miocardiopatía dilatada e hipertrófica) y secundarias (hipertensiva y valvular).
- Disfunción microvascular de origen iatrogénico. Por ejemplo, en pacientes después de la administración de alfa-adrenérgicos, o en los que desarrollan angina postrevascularización miocárdica. Este último tipo parece ser provocado por vasoconstricción severa o embolización distal de la circulación coronaria. Se puede identificar mediante medidas invasivas y no invasivas por la reducción de la RFC, que parece revertir espontáneamente a las semanas de la revascularización. El tratamiento farmacológico ha demostrado restaurar la RFC de forma precoz y puede también mejorar el pronóstico clínico. La posibilidad de embolización distal se puede reducir mediante el uso de dispositivos durante procedimientos de alto riesgo.

Angina con arterias coronarias normales (síndrome X cardiovascular)

Un capítulo importante en el papel de la MC lo juega la angina en pacientes sin lesiones angiográficamente significativas, lo que ocurre en torno al 10-30% de las coronariografías practicadas a síndrome X cardíaco (SXC) desde que el término fue acuñado por Kemp en 1973², y se mantiene como una entidad heterogénea que agrupa una variedad de mecanismos fisiopatológicos. Es definido habitualmente como dolor anginoso típico sin estenosis significativas en las arterias coronarias, después de la exclusión de otras causas de dolor torácico. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que a pesar de la normalidad de los vasos coronarios, los pacientes afectados presentaban signos electrocardiográficos y metabólicos de isquemia³. Así pues, a pesar de que su origen se encuentra hoy en día en debate, los estudios sugieren que la disfunción microvascular juega un importante papel en su génesis, hablándose ya en los trabajos de Cannon y Epstein⁴ del término «angina microvascular», haciendo resaltar la posibilidad de una disminución en la RFC. Desde entonces numerosos estudios han ido dirigidos a demostrar la presencia de esta disfunción microvascular anatómica y funcional. Diversos estudios han ido encaminados a demostrar la disfunción de la MC examinando la respuesta del flujo coronario utilizando diversas técnicas (termodilución, Doppler intracoronario, tomografía emisora de positrones, etc.) a diversos estímulos vasoactivos, tanto

vasodilatadores endotelio-dependientes (en respuesta a estimulación cardíaca o acetilcolina) y endotelio-independientes (dipiridamol o papaverina) como vasoconstrictores (ergonovina o hiperventilación), siendo capaces estos últimos incluso de inducir síntomas y/o signos de isquemia en algunos pacientes⁵. Defectos de perfusión miocárdica mediante radio-núclidos, una perfusión subendocárdica anormal mediante resonancia magnética, las anomalías de saturación de oxígeno en el seno coronario, los cambios de pH y la producción de lactato miocárdico sugieren también un origen isquémico de los síntomas en al menos una proporción de los pacientes. Esto podría ser causado por una constricción anormal de la MC, una disminución de su diámetro luminal o la disminución de su capacidad vasodilatadora.

Asimismo, en este tipo de pacientes tanto la disfunción endotelial como la inflamación parecen jugar un papel importante, ya que tanto marcadores inflamatorios como el CD40L⁶ como marcadores de la disfunción endotelial como es la endotelina-1⁷ se presentan en proporciones elevadas, subrayando su implicación en la fisiopatología de este síndrome.

El lugar exacto de la alteración microvascular está en debate: mientras que algunos autores incriminan a las arteriolas, otros indican que la disfunción es prearteriolar, en los vasos de entre 100-500 μ m que se encuentran entre los vasos epicárdicos y las arteriolas, a través de una disminución en la producción de factor relajante derivado del endotelio. De acuerdo con esta última hipótesis, la disfunción coronaria prearteriolar se dispersaría a través del miocardio. A través de esta inapropiada vasoconstricción y/o alteración de la vasodilatación prearteriolar en respuesta a una dilatación arteriolar metabólica o farmacológica se produciría isquemia en pequeñas regiones miocárdicas rodeadas de zonas con función microvascular normal⁸.

La disfunción endotelial parece jugar un papel importante en el pronóstico de estos pacientes, ya que si tradicionalmente los pacientes con SXC parecían tener un buen pronóstico a largo plazo, estudios más recientes indican que el pronóstico de estos pacientes pudiera ser no tan benigno como se pensaba, sobre todo en aquellos con evidencia de disfunción endotelial. Estos pacientes parecen tener mayor riesgo de desarrollar eventos cerebrovasculares y estenosis coronarias angiográficamente significativas⁹.

En este sentido, diversas estrategias terapéuticas han intentado actuar sobre la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, entre ellas la utilización de IECA, estatinas, biguanidas e inhibidores de la xantina oxidasa que recientemente han demostrado mejorar la función endotelial y reducir la carga isquémica. Los agentes antianginosos tratan principalmente los síntomas de isquemia, mientras que los que actúan sobre la disfunción endotelial pueden mejorar el pronóstico.

A pesar de su relativo buen pronóstico, la calidad de vida se ve claramente mermada en un elevado número de estos pacientes¹⁰. Su manejo resulta todo un reto para el cardiólogo, y su éxito depende generalmente de la identificación del mecanismo fisiopatológico predominante llevando a cabo una individualización del tratamiento. Serán necesarios consejos sobre el estilo de vida; tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (en particular el descenso importante de lípidos con estatinas), así como un abordaje multidisciplinar que incluya: intervención psicológica, entrenamiento físico y

terapia farmacológica. La terapia farmacológica abarca analgésicos, antianginosos, betabloqueantes y calcioantagonistas (en pacientes en los que se ha documentado isquemia) y nitratos (efectivos en el 50% de los pacientes)¹¹. Otros fármacos también parecen ser efectivos, pero la evidencia es aún escasa: nicorandil, alfabloqueantes, trimetazidina e inhibidores de la ECA¹⁰.

Dolor torácico postrevascularización

Otro escenario donde la MC cobra gran importancia es en aquellos pacientes que presentan dolores torácicos recurrentes a pesar de haber sido sometidos a una intervención de revascularización coronaria completa y aparentemente exitosa. La mayoría de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria o cirugía de revascularización experimentan una marcada mejoría de sus síntomas; sin embargo, algunos experimentan dolores torácicos recurrentes en las primeras 24 h después de una revascularización coronaria, y otros, dolores anginosos a largo plazo.

Cuando se aborda un paciente de estas características, lo primero que debe realizarse es descartar la presencia de complicaciones del procedimiento. En el caso de revascularización coronaria percutánea completa, estas complicaciones serían: disección, oclusión, perforación, espasmo coronario, hematoma intramural o embolización distal, revascularización incompleta y daño en adventicia por sobreexpansión; sin embargo, si se trata de cirugía de revascularización coronaria habrá múltiples causas potenciales, tanto no isquémicas (estereotomía, incisión cutánea, afectación del nervio) como isquémicas (p. ej., fallo en el injerto, escaso flujo del injerto por estenosis distales, espasmo coronario o tromboembolismo distal). Asimismo, otras causas, como las reestenosis tardías de stent, el deterioro de los injertos o la progresión de la enfermedad en el árbol nativo, podrán ser motivo de dolor torácico en el seguimiento a largo plazo.

Sin embargo, una proporción significativa de pacientes con dolor postrevascularización no estudio angiográfico. En estos pacientes, en los que la persistencia de obstrucción coronaria y la presencia de complicaciones han sido descartadas, el espasmo coronario, la disfunción endotelial y las alteraciones en la MC parecen ser las responsables.

Para remontarnos al origen de las investigaciones sobre daño miocárdico post-revascularización, vemos que ya en 1977 Bulkely et al¹² hablaban de la «paradoja» del daño miocárdico después de una revascularización. Desde entonces, varios mecanismos se han visto implicados en el desarrollo y la progresión del daño por isquemia-reperusión.

En aquellos pacientes que son sometidos a una revascularización, la restauración del flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos provoca la liberación y la sobreproducción de radicales libres derivados del oxígeno, que en contacto con las membranas celulares provocan la muerte celular. Como consecuencia también ocurren diversas alteraciones en los canales de transporte iónico, que a su vez conducen a la desensibilización de los miofilamentos al mismo. A todo esto se añaden otra serie de mecanismos que contribuyen a incrementar el daño tisular, como son la agregación y la activación

de leucocitos y plaquetas, la activación de vías apoptóticas y del sistema del complemento y los efectos cardiotoxicos de la angiotensina, entre otros. Finalmente, este daño por reperusión se podrá expresar clínicamente mediante arritmias ventriculares, contusión miocárdica, disfunción endotelial y disfunción microvascular, incluyendo el fenómeno de no reflujo.

Desde hace algún tiempo se sabe que el endotelio vascular es el responsable del mantenimiento de la homeostasis y correcto equilibrio entre factores vasodilatadores, tales como el óxido nítrico y las prostaglandinas y factores vasoconstrictores, como es el caso de la endotelina I y la angiotensina II. De tal forma, cuando ocurre una alteración de este equilibrio se produce una tendencia de los vasos hacia la vasoconstricción, la adhesión leucocitaria, el incremento del estrés oxidativo, la activación plaquetaria, la trombogénesis y la inflamación vascular, que da lugar al desarrollo y la progresión de aterosclerosis y síndrome coronario agudo.

El papel de la inflamación vascular en la producción de disfunción endotelial parece, por lo tanto, tener una especial relevancia, dado que una PCR elevada resulta ser predictora de eventos adversos tras la revascularización tanto percutánea como quirúrgica.

La evidencia actual sugiere, por lo tanto, que la citada disfunción endotelial microvascular pudiera dar lugar a la producción de la denominada «angina microvascular», y que ésta sería la responsable del dolor torácico aparecido después de una revascularización exitosa.

Pero no sólo dan lugar a la producción de angina microvascular, ya que dicha disfunción endotelial —junto con la formación de trombo, el aumento del estrés oxidativo y la excesiva vasoconstricción— también contribuye a la formación del fenómeno de «no reflujo», en el cual, a pesar de no existir obstrucción epicárdica evidenciable a nivel coronario, el contraste aplicado no avanza adecuadamente, y que aparece hasta en el 1% de las angioplastias percutáneas¹³. Este fenómeno se ha relacionado a su vez con aumento de riesgo de producción de arritmias ventriculares, ruptura cardiaca, remodelado inadecuado e insuficiencia cardiaca congestiva.

Estudios experimentales han demostrado la presencia de disfunción endotelial hasta 12 semanas después de la reperusión miocárdica, y es más, los pacientes con dolor torácico y disfunción endotelial periférica parecen tener un mayor número de eventos cardiovasculares y mayor necesidad de revascularización¹⁴.

Todas estas alteraciones a nivel de la MC pueden ser medidas en la práctica clínica para su diagnóstico, mediante el cálculo de la velocidad de flujo Doppler, la ecocardiografía con contraste, la resonancia magnética nuclear con contraste y la tomografía emisora de positrones. Por otro lado, se ha visto que la medición de la función endotelial mediante métodos no invasivos, como el test de vasodilatación del flujo braquial, puede tener implicaciones clínicas y pronósticas, ya que ayuda a la identificación de pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares y a la evaluación de la eficacia del tratamiento¹⁵.

En cuanto a su tratamiento, tanto la revascularización precoz como la administración de inhibidores IIb/IIIa consiguen prevenir y minimizar el fenómeno «no reflujo», y otras medidas, como el verapamilo, la adenosina, el nitroprusiato

o el balón intraórtico de contrapulsación, parecen ser eficaces cuando aquél ya se ha establecido. Sin embargo, otros medicamentos que en teoría deberían de ser eficaces, como son la administración de anticuerpos leucocitarios o agentes trombolíticos, parecen no ofrecer beneficio, lo que contradice la supuesta contribución de adhesión leucocitaria y el tromboembolismo distal a la disfunción de la MC y el fenómeno «no reflujo». Por lo tanto, aún quedan ciertos aspectos de la afectación de la microcirculación postrevascularización pendientes de aclarar.

De esta forma, gracias al mejor conocimiento que se ha adquirido en relación a la MC, se podrá llegar a comprender fenómenos tan frecuentes en la práctica clínica diaria como son la angina de pecho y el «no reflujo postrevascularización», así como elaborar estrategias tanto para tratarla como prevenirla, detectando los pacientes susceptibles.

Miocardopatía Tako Tsubo (discinesia apical transitoria)

La miocardopatía Tako-Tsubo (MTT) es una afección cardiaca caracterizada por la presentación de dolor torácico de inicio brusco junto a una disfunción contráctil del miocardio regional y completamente reversible, evidenciable mediante técnicas de imagen como la ecocardiografía o la ventriculografía, entre otras. Las anomalías de la contractilidad más típicas son la acinesia apical y mesoventricular con hipercontractilidad de las bases, aunque con menos frecuencia también hay casos sin afectación de la zona apical.

En la práctica clínica la MTT imita al infarto agudo de miocardio y cursa con dolor torácico, que a veces puede venir acompañado de disnea o síncope; cambios en electrocardiograma, siendo los más frecuentes elevación <2 mm o inversión de onda T de V1 a V6; e incluso pequeñas elevaciones de biomarcadores cardiacos.

Hasta la fecha su origen es desconocido, aunque parece existir una importante correlación del síndrome con el estrés emocional (33-45%) o físico (17-22%). Asimismo, el hecho de que predomine en mujeres posmenopáusicas hace pensar que las hormonas sexuales pudieran ejercer una influencia importante en el eje simpático neurohormonal y en la vasoreactividad coronaria, determinando así una mayor susceptibilidad de la mujer a una disfunción ventricular mediada por catecolaminas.

En general existen cuatro hipótesis fisiopatológicas principales que intentan dar explicación a dicha enfermedad: estenosis coronaria transitoria, alteraciones de la MC, toxicidad por catecolaminas y contusión miocárdica neurogénica. De ellas, la más confirmada actualmente es el daño transitorio inducido por catecolaminas a nivel de la MC.

Pensar en la afectación de la microcirculación como una causa posible es debido a que estudios con gammagrafía cardiaca o el examen con Doppler de los vasos coronarios han demostrado la presencia de daño transitorio microvascular, aunque con un número reducido de pacientes. Dicha afección ha sido corroborada más recientemente en un estudio con 24 pacientes mediante el análisis del «TIMI frame count» de la coronariografía, método que mide el tiempo que tardan en

opacificarse por contraste ciertas zonas de la circulación distal. De esta forma se demostró la presencia de flujo lento en la MC en 23 de ellos, concluyendo que la disfunción de la MC se encontraría presente muy frecuentemente durante la fase aguda de la MTT, sin poder ser considerado el único factor determinante de la misma¹⁶.

Miocardopatías primarias (miocardopatías dilatada e hipertrófica)

Desde hace varios años es conocida la afectación que se produce en la microcirculación periférica en pacientes con insuficiencia cardiaca de diversa etiología, dando lugar a una dilatación de capilares y enlentecimiento del flujo capilar a travéz de los mismos.

Los citados hallazgos se han puesto de manifiesto a nivel de la MC en pacientes con miocardopatía dilatada (MCD) y arterias coronarias normales, en los que en la coronariografía se han observado anomalías en el flujo coronario, consistentes tanto en disminución del mismo en reposo como atenuación de la respuesta máxima de flujo ante estímulos metabólicos o farmacológicos.

Diversos mecanismos, entre ellos las alteraciones estructurales y funcionales de la circulación coronaria, se han propuesto como causa, incluyendo el aumento de las fuerzas de compresión extravascular por la elevada presión telediastólica en el ventrículo izquierdo, la alteración de la relajación de la MC endotelio-dependiente y mediada por óxido nítrico, o la alteración anatómica de la microcirculación por amplias zonas de fibrosis intersticial y perivascular. En este sentido, un reciente trabajo de Tsagalou et al¹⁷ ha demostrado que en pacientes con miocardopatía dilatada se produce una disminución de la reserva coronaria de flujo que se correlaciona con una disminución en la densidad capilar miocárdica.

En la práctica clínica es frecuente observar que en pacientes con MCD se evidencia la presencia de alteraciones regionales de la perfusión y motilidad, así como diversas alteraciones metabólicas, y se ha sugerido que por lo tanto la utilización de una terapia anti-isquémica pudiera mejorar la fracción de eyección y el pronóstico de estos pacientes⁷.

En el caso de la miocardopatía hipertrófica (MHO) primaria, diversos estudios también han detectado cambios estructurales en la MC, como son el remodelado coronario, incluyendo arteriolas anormales con luces estrechas, y la disminución de la densidad capilar. Ambos se han propuesto como posibles responsables de la reducción de reserva coronaria de flujo. De estos trabajos, el realizado por Jayaweera et al¹⁸ utilizando circuitos en serie de los 3 compartimentos (arterial coronario, capilar y venoso coronario) establece como principal responsable de la RFC al compartimento capilar.

De la misma forma, trabajos más recientes han intentado poner de manifiesto la existencia de isquemia miocárdica en este tipo de pacientes mediante la realización de resonancia magnética nuclear. En estos estudios se ha demostrado la presencia de una respuesta vasodilatadora particularmente reducida a nivel endocárdico, siendo ésta mayor en los pacientes que se encuentran en la fase avanzada de dilatación de cavidades. Dicha disfunción es proporcional a la magnitud de la hipertrofia, y podría ser responsable de parte del mayor

riesgo atribuido a esta patología, y al mismo tiempo estar también relacionada con un peor remodelado a largo plazo. Por todo ello, actuar frente a la disfunción microvascular, al igual que en el caso de la MCD, conseguiría frenar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Miocardopatías secundarias

Dentro de las miocardopatías secundarias en las que se ha visto afectación de la MC se encuentra la afección cardiaca en pacientes con hipertensión arterial (HTA). En los pacientes con HTA se ha demostrado disminución de la RFC incluso en pacientes con arteriografía normal y sin hipertrofia, pudiendo tener afectación parcheada o global. De esta forma se podría explicar parte del efecto beneficioso que terapias como los IECA, los ARA-II o las estatinas pueden tener en la mejora de estos pacientes, contribuyendo a un mejor remodelado miocárdico y a la prevención de cardiopatía isquémica.

En la estenosis aórtica se ha demostrado también disfunción microvascular, probablemente por la hipertrofia de ventrículo izquierdo. Dicha disfunción se ha puesto en relación con el área valvular y el tiempo de perfusión diastólico.

Finalmente, en otras enfermedades cardiacas menos frecuentes, como es la enfermedad de Fabry, en la que se produce afectación cardiaca por la aparición de miocardopatía infiltrativa ante el depósito de glucoesfingolípidos intracelulares por déficit de la enzima galactosidasa A, también se ha demostrado la afectación de la MC. En estos pacientes es frecuente la presencia de angina con coronarias normales, y se ha demostrado también la presencia de una disminución severa de la RFC¹⁹.

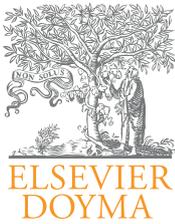
Conclusiones

Como se ha podido ver a lo largo de la revisión, la MC resulta fundamental a la hora de la comprensión de la fisiopatología de múltiples ECV. La función de ésta, junto a la función endotelial, son la piedra angular para entender algunas enfermedades como el síndrome X, así como complicaciones de la enfermedad coronaria obstructiva, tales como el fenómeno de no reflujo o la angina postrevascularización. La disfunción de la MC también constituye la base para las teorías más importantes a la hora de explicar otras enfermedades como el STT, y asimismo también parece contribuir a la perpetuación y progresión de miocardopatías tanto primarias como secundarias. Por lo tanto, su comprensión en detalle permitirá el desarrollo de modelos de detección precoz de la ECV, el abordaje de muchas ECV desde el inicio, así como el desarrollo de nuevas terapias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830-40 [Review].
2. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol.* 1973;32:375-6.

3. Kaski JC, Elliott PM. Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol.* 1995;76:35D-42D.
4. Cannon RO, Epstein SE. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1988;62:1338-43.
5. Li JJ, Li YS, Zhang Y, Gao Z, Li Z, Qian HY. Inflammation: a possible pathogenic link to cardiac syndrome X. *Med Hypotheses.* 2006;66:87-91.
6. Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P, Gomez MA, Kaski JC. Elevated circulating soluble form of CD40 ligand in patients with cardiac syndrome X. *Atherosclerosis.* 2010;213:637-41.
7. Fang W, Zhang J, He ZX. Myocardial ischemia in patients with dilated cardiomyopathy. *Nucl Med Commun.* 2010;31:981-4 [Review.].
8. Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S. Cardiac syndrome X: current concepts. *Int J Cardiol.* 2010;142:113-9.
9. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 2004;109:2518-23.
10. Camici PG. From microcirculation to cardiac event: protection with Preterax. *J Hypertens Suppl.* 2008;26:S8-10 [Review.].
11. Gil-Ortega I, Marzoa Rivas R, Ríos Vázquez R, Kaski JC. Role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiac syndrome X. *Future Cardiol.* 2006;2:63-73.
12. Bulkely BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery. The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation.* 1977;56:906-13.
13. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation.* 2002;105:656-62.
14. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546-9.
15. Nef HM, Möllmann H, Elsässer A. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). *Heart.* 2007;93:1309-15.
16. Fazio G, Sarullo FM, Novo G, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and microcirculation. *J Clin Monit Comput.* 2010;24:101-5.
17. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1391-8.
18. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining coronary blood flow reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol.* 1999;277:H2363-72.
19. Seino Y, Takahashi H, Fukumoto H, Utsumi K, Hirai Y. Cardiovascular manifestations of Fabry disease and the novel therapeutic strategies. *J Nippon Med Sch.* 2005;72:254-61 [Review.].



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Carta al Editor

¿Realmente existe un miocardio aturdido o hibernado?

Does a stunned or hibernated myocardium actually exist?

Sr. Editor:

Algo ha llamado poderosamente nuestra atención en el tiempo que llevamos editando la revista CorSalud y es encontrarnos, en la literatura de obligada consulta, tantas y tantas veces con un miocardio aturdido e hibernado, como si fuera posible atribuirle estas cualidades al miocardio, sobre todo porque dudamos mucho en realidad el miocardio se aturda, se confunda o se perturbe y mucho menos se muestre en condiciones invernales extremas.

Conocemos que pueden ser dos posibles consecuencias de la disfunción ventricular consecutiva a procesos isquémicos agudos o crónicos¹.

En la primera (isquemia aguda), el trastorno contráctil puede persistir durante cierto tiempo: días, semanas y hasta meses; a pesar del restablecimiento del flujo sanguíneo.

La reperfusión, por cualquier método, de la zona afectada y el paso del tiempo, devuelven el miocardio aturdido a la normalidad¹.

Sería sensato comentar este término que ha sido también objeto de análisis del profesor Fernando A. Navarro, y hasta una entrada nueva ha merecido en la tercera edición de su ya conocido Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina: *stunned myocardium*. Término acuñado en 1982 por los cardiólogos estadounidenses Eugene Braunwald y Robert Kloner para describir la situación de disfunción ventricular contráctil reversible, pero persistente tras restablecer el flujo coronario, resultante de una oclusión coronaria con isquemia aguda y transitoria, en ausencia de necrosis. En español, parece estar imponiéndose el calco miocardio aturdido (mejor que miocardio atontado), pero en la mayor parte de los casos es recomendable introducirlo con un término descriptivo como «disfunción ventricular postisquémica aguda», al menos la primera vez que se mencione en un texto².

Por otra parte, la hibernación miocárdica (debido a isquemia crónica) se define como una disfunción contráctil persistente y mantenida, asociada con una reducción del flujo coronario, con preservación de la viabilidad miocárdica. Esta disfunción revierte con el restablecimiento

del flujo coronario¹. Sin dudas, está demostrado que la función ventricular mejora después de la realización de un procedimiento revascularizador ya sea percutáneo o quirúrgico.

El término hibernación se asocia al estado fisiológico que se presenta en ciertos mamíferos como adaptación a condiciones invernales extremas, con descenso de la temperatura corporal hasta cerca de 0° centígrados y disminución general de las funciones metabólicas, que es como además, está descrito en el DRAE³. Según el propio profesor Navarro, lo que en inglés llaman *hibernating myocardium* es una situación muy semejante a la del «miocardio aturdido», pero en la que la disfunción ventricular postisquémica (potencialmente reversible tras revascularización) es secundaria a una isquemia crónica. En español he visto con ese sentido «miocardio hibernado», pero también «miocardio hibernante» y hasta «hibernación miocárdica».

Con estos dos términos (aturdido e hibernado) sucede muy parecido, en cuanto a alternativas en nuestro idioma, que con pacientes *non dippers*, pues para su traducción no se encontraron opciones breves en español. Como variante, se propuso en un primer momento no sustituir *dippers* (termino inglés), por no llegar a un consenso entre lingüistas y cardiólogos, pero nunca mantener *non sino no*: no dipper (hispanizado); sin embargo, si finalmente se opta por su traducción (que en nuestra opinión sería lo más acertado aunque se escriba un poco más), se estaría hablando de pacientes sin descenso nocturno fisiológico de la presión arterial⁴.

El dilema grande de los especialistas está entonces en hacerse entender cuando se enfrenten a un paciente que presenta un miocardio aturdido o hibernado, y el de los pacientes, está en poder comprender de qué se les habla cuando tan lacónicamente se les dicen estos dos términos.

Nosotros, desde nuestro rincón de editores-lingüistas no nos conformamos, y nos duele ver y oír como el barbarismo se repite y a casi nadie le asalta la duda.

La preocupación por el lenguaje médico debería ser un tema de interés, con mayor repercusión en foros, listas de discusión y *blogs*, principalmente de los profesionales de la salud⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Depre C, Vatner SF. Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium. *Heart Fail Rev.* 2007;12:307-17.
2. Navarro FA. *Diccionario crítico de dudas inglés-español de medicina.* Madrid: Ed. McGraw-Hill-Interamericana; 2000.
3. *Diccionario de la lengua española [CD-ROM].* Madrid: Espasa Calpe; 2006.
4. Alegría E, de Teresa E (coords.). *Thesaurus inglés-español de términos y abreviaturas en Cardiología.* Vol. III. Madrid: Acción Médica (Sociedad Española de Cardiología); 2005. p. 25.
5. Moreno-Martínez FL, Hernández de la Rosa Y, de Armas Castro MA. El lenguaje en las publicaciones médicas: un empeño en el logro de la excelencia. *Arch Cardiol Mex.* 2011;81:70-1.

Yurima Hernández de la Rosa^a,
Francisco L. Moreno-Martínez^{b,*}
y Miguel A. de Armas Castro^c

^a *CorSalud, Jefa de Redacción, Máster en Estudios Lingüístico-Editoriales Hispánicos, CorSalud - Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Santa Clara, Villa Clara CUBA*

^b *CorSalud, Editor Jefe, Cardiólogo, CorSalud - Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Santa Clara, Villa Clara CUBA*

^c *CorSalud, Traductor, Licenciado en Lengua Inglesa, CorSalud - Cardiocentro Ernesto Che Guevara, Santa Clara, Villa Clara CUBA*

* *Autor para correspondencia.*

Correo electrónico: flmorenom@yahoo.com

(F.L. Moreno-Martínez).

1889-898X/\$ – see front matter

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.06.001

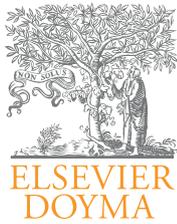


Imagen en Cardiología

Disección aórtica torácica en la arteritis de Takayasu

Thoracic aortic dissection in Takayasu arteritis

Ángel Domínguez-Pérez*, Jesús Aguilar-García y María Alcázar Iribarren-Marín

Unidad de Gestión Clínica de Radiodiagnóstico, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España



Figura 1



Figura 2

Mujer de 51 años diagnosticada de arteritis de Takayasu y sin control clínico desde hacía 3 años. En estudio de control angiotomográfico se identificó una disección aórtica torácica tipo A de Stanford. La tomografía computarizada en plano coronal (fig. 1) mostró la solución de continuidad intimal (flecha). En plano sagital (fig. 2) se muestra la localización preaórtica de

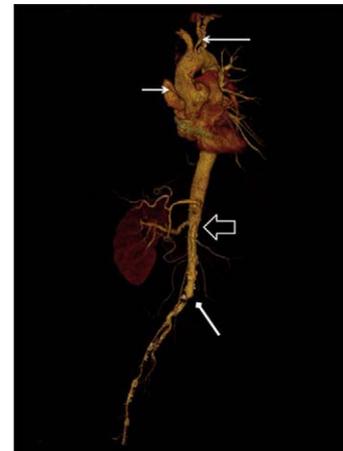


Figura 3

la disección (asterisco) con pequeñas calcificaciones murales (flechas). La representación volumétrica del eje aórtico (fig. 3) objetiva el defecto intimal en el margen derecho de la aorta ascendente (flecha corta), la estenosis en el origen de la arteria carótida común izquierda (flecha larga) y las oclusiones arteriales de los territorios renal (flecha hueca) e ilíaco izquierdos (flecha de cabeza cuadrada). La disección aórtica es una complicación rara de la arteritis de Takayasu, una enfermedad idiopática inflamatoria crónica que afecta a la aorta y a sus ramas principales a través de un mecanismo posiblemente inmunológico.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drdominguezperez@hotmail.com (A. Domínguez-Pérez).

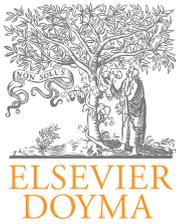


Imagen en Cardiología

Insuficiencia mitral tras implante de prótesis aórtica percutánea

Mitral regurgitation after percutaneous aortic valve implantation

Manuel Crespín Crespín*, Daniel García Fuertes y José Suárez de Lezo

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

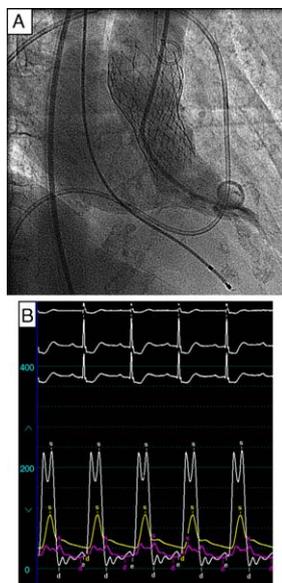


Figura 1

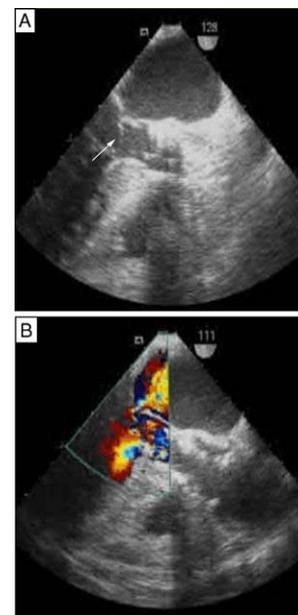


Figura 2

Presentamos una paciente de 81 años, diagnosticada de estenosis aórtica severa degenerativa sintomática con alto riesgo quirúrgico, por lo que se optó por realizar implante percutáneo utilizando la prótesis aórtica de CoreValve (Medtronic CV, Luxemburgo).

Se realizó valvuloplastia aórtica con balón de 22 mm y posteriormente se implantó la válvula aórtica CoreValve de 26 mm. Tras el implante la paciente presenta inestabilidad hemodinámica con elevación de la presión pulmonar, com-

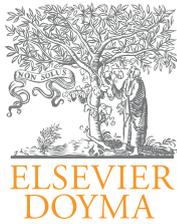
probándose en la ventriculografía la aparición de insuficiencia mitral severa (fig. 1A) y gradiente dinámico en tracto de salida de ventrículo izquierdo (fig. 1B). Por ecocardiograma transesofágico se evidencia movimiento anterior sistólico (SAM) mitral (fig. 2A) e insuficiencia mitral severa con flujo turbulento en tracto de salida de ventrículo izquierdo (fig. 2B). Tras la administración de betabloqueantes y estimulación desde el ventrículo derecho se objetivó disminución del gradiente dinámico y del grado de insuficiencia mitral, llegando a desaparecer en el seguimiento.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Crespin2@hotmail.com (M. Crespín Crespín).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.011



Observación clínica

Embolismo renal secundario a trombo intraventricular izquierdo post-infarto agudo de miocardio

Antonio Luis Arrebola-Moreno* y Mercedes González-Molina

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Embolismo renal
Trombo intraventricular
Infarto agudo de miocardio

Keywords:

Renal embolism
Intraventricular thrombus
Acute myocardial infarction

R E S U M E N

Presentamos el caso de un paciente que tras sufrir un infarto agudo de miocardio presenta como complicación un trombo intraventricular que a su vez provoca un embolismo renal.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Renal embolism secondary to left intraventricular thrombus post-acute myocardial infarction

A B S T R A C T

We present a case of renal embolism (intraventricular thrombus) as a complication after an acute myocardial infarction.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Comunicamos el caso de un paciente de 50 años con antecedentes de diabetes mellitus no insulínica, hernia de hiato, ex fumador y con antecedentes familiares de cardiopatía isquémica. Acudió a urgencias por cuadro clínico y eléctrico de infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAM-CEST) anterolateral tratado inicialmente con fibrinólisis. Ante la ausencia de criterios de reperfusión, se realizó angioplastia de rescate a lesión severa de descendente anterior sobre la que se implantaron dos stents recubiertos de paclitaxel, alcanzando pico de TnI >100 ng. Se realizó ecocardiograma inicial que mostró ventrículo izquierdo no dilatado, adelgazamiento y disquiesia de la zona septal media y apical y fracción de eyección (FE) del 35%.

Cuatro días después, un control ecocardiográfico mostraba similares alteraciones segmentarias y FE, además de una

imagen de alta ecogenicidad de 19 × 24 mm, de localización apical, compatible con trombo intraventricular (TI) (fig. 1A). Se inició anticoagulación con enoxaparina a dosis terapéuticas. Pocos días después persistía el trombo con base de implantación inferior apical, de menor tamaño pero mayor movilidad (fig. 1B). El décimo día de evolución comenzó con dolor localizado en la fosa renal izquierda (FRI), resistente a la analgesia. En la exploración presentaba dolor a presión de FRI con puñopercusión renal negativa. Analíticamente destacaba la lactato deshidrogenasa (LDH) de 2.289 mg/dl (previa de 1.430 mg/dl), leucocitos de 17.300, polimorfonucleares (PMN) del 83% y creatinina de 1,32 mg/dl (previa de 1).

Ante la sospecha de embolia renal se realizó TAC helicoidal abdominal con contraste intravenoso y reconstrucción tridimensional, que mostró múltiples áreas de ausencia de realce

* Autor para correspondencia.

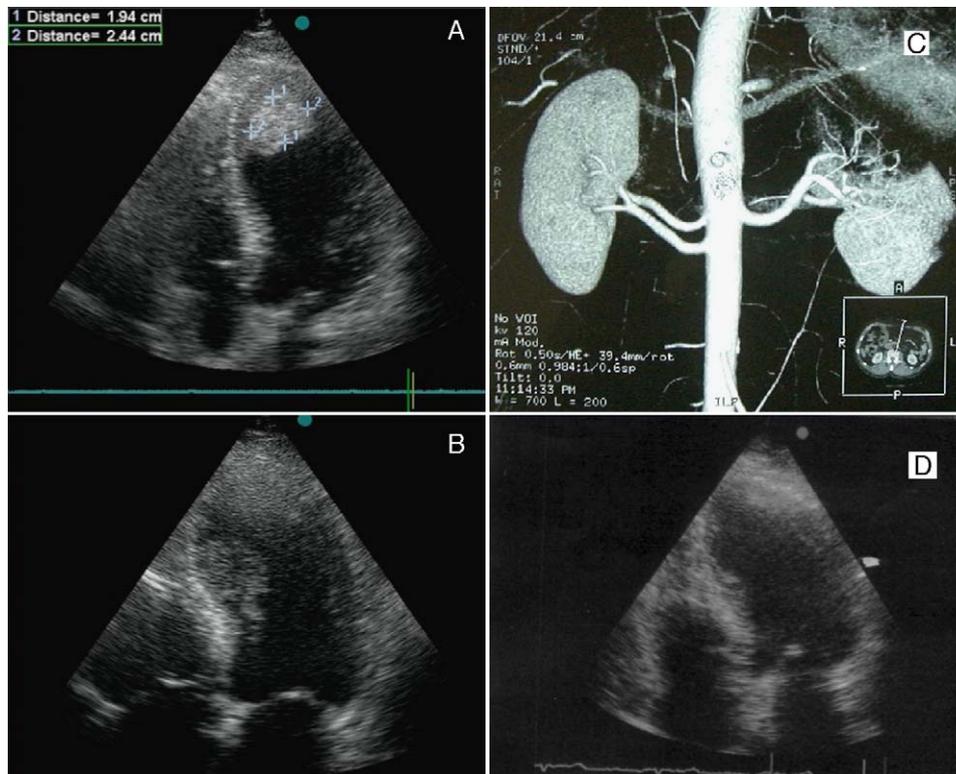


Figura 1 – Imagen ecocardiográfica que muestra: A) Presencia de gran trombo intraventricular. B) Trombo intraventricular de aspecto pediculado y móvil. C) Reconstrucción tridimensional de TAC con contraste que muestra defecto de repleción compatible con embolismo renal. D) Imagen ecocardiográfica que muestra ausencia de trombo intraventricular.

en el polo superior del riñón izquierdo de morfología triangular, presentando en la fase arterial defecto de repleción en una rama polar superior de la arteria renal izquierda compatible con un émbolo, hallazgos sugerentes de embolismo renal izquierdo e infarto secundario (fig. 1C).

Tras consultar con el servicio de cirugía vascular, se trató manteniendo anticoagulación y doble antiagregación (ácido acetilsalicílico + clopidogrel) junto con ciprofloxacino para profilaxis de sobreinfección. La evolución clínica fue favorable, y un ecocardiograma de control pre-alta mostró la desaparición del TI (fig. 1D).

El trombo mural es más frecuente en el IAMCEST, y su principal complicación es la producción de embolismos periféricos. Su incidencia actual es 2,5%¹. Entre el 50 y el 75% de los trombos murales se desarrollan en las primeras 24 h tras el IAM. La ecocardiografía es la técnica diagnóstica de elección. Los trombos ecocardiográficamente grandes y móviles tienen un riesgo relativamente alto de embolismo sistémico^{2,3}, y éste puede ser disminuido con la administración precoz de heparina intravenosa durante 48 h⁴, continuando con anticoagulación durante 3 a 6 meses.

La obliteración aguda de una arteria renal sana es consecuencia casi siempre de una embolia proveniente del lado izquierdo del corazón, aneurisma ventricular o aórtico proximal. La prueba «gold standard» para su diagnóstico es la arteriografía renal, pero por su carácter invasivo en la práctica clínica se utiliza la tomografía computarizada con contraste⁵. El tratamiento se basa en anticoagulación con heparina intravenosa o anticoagulantes orales con o sin

trombólisis. Se prefiere trombólisis local para minimizar los efectos sistémicos⁶. La hemodiálisis se suele recuperar, y es rara la necesidad de hemodiálisis⁷.

El interés de nuestro caso radica en la importancia de tener en cuenta, pese a su baja frecuencia, el embolismo renal como posible complicación de un TI post-IAM.

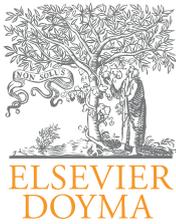
Aclaraciones

A pesar de que en la escasa literatura existente aparece la heparina sódica como primera elección en el manejo de la embolia renal, en nuestro hospital se optó por usar heparina de bajo peso molecular (HBPM) por la mayor dificultad que suponía el control de anticoagulación con heparina sódica por la logística del hospital. No obstante, hay otros casos publicados en la literatura (p. ej., Fraile et al⁸) donde se utiliza HBPM para su tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Zielińska M, Kaczmarek K, Goch JH. Left ventricle mural thrombus early after acute myocardial infarction. *Pol Merkur Lekarski*. 2007;22:249–53.
- Reeder GS, Gers BJ. Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol*. 1997;22:159–245.
- Chatterjee K. Complications of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol*. 1993;18:1–79.

4. The SCATI Group. Randomized controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction: the SCATI (Studio della Calciparina nell-Angina e nella Thrombosis ventricolare nell'Infarto) group. *Lancet*. 1989;2:182-6.
5. Amilineni V, Lackner DF, Morse WS, et al. Contrast enhanced CT for acute flank pain caused by renal artery occlusion. *AJR*. 2000;174:105-6.
6. Blum U, Billmann P, Krause T, et al. Effect of local low-dose thrombolysis on clinical outcome in acute embolic renal artery occlusion. *Radiology*. 1993;189:549-54.
7. Hazanov N, Somin M, Attali M, et al. Acute renal embolism. Forty-four cases of renal infarction in patients with atrial fibrillation. *Medicine*. 2004;83:292-9.
8. Fraile P, García-Cosmes P, Lerma JL, et al. Varón de 48 años con infarto renal y trombofilia. *Nefrología*. 2008;28:463-4.



Observaciones clínicas

Fibrinolisis, una opción eficaz ante la sospecha de trombosis valvular protésica

Pablo Cristobo-Sáinz*, Nieves Romero-Rodríguez,
Ana M. Campos-Pareja y Ángel Martínez-Martínez

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de octubre de 2010

Aceptado el 27 de diciembre de 2010

Palabras clave:

Prótesis mecánica

Trombosis valvular protésica

Fibrinolisis

Anticoagulación

Keywords:

Mechanical valve

Prosthetic valve thrombosis

Fibrinolysis

Anticoagulation

R E S U M E N

Presentamos dos casos clínicos de trombosis sobre válvula protésica, en los que se optó por diferente abordaje terapéutico, con resultados dispares. En ambos casos la principal sospecha clínica fue trombosis valvular protésica.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Thrombolytic therapy, a successful alternative treatment for suspected prosthetic valve thrombosis

A B S T R A C T

We present two cases of thrombosis of prosthetic valve, in which two therapeutic approaches were used, with different results. In both cases the main clinical suspicion was prosthetic valve thrombosis.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Presentamos dos casos clínicos de trombosis sobre válvula protésica, en los que se optó por diferente abordaje terapéutico, con resultados dispares.

Caso 1

Mujer de 64 años que ingresó desde urgencias por disnea de reposo con buena respuesta inicial a diuréticos. Dos años

antes había sido sometida a una sustitución de válvula mitral por prótesis mecánica bidisco, y desde entonces realizaba tratamiento con acenocumarol. En la ecocardiografía transitorácica del ingreso se detectaron velocidades diastólicas transprotésicas elevadas (gradiente medio, 14 mmHg), con tiempo de hemipresión prolongado y área valvular efectiva menor a 1 cm². La función ventricular izquierda estaba conservada. Tras comprobar que los controles de anticoagulación de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scp@telefonica.net (P. Cristobo-Sáinz).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.12.004

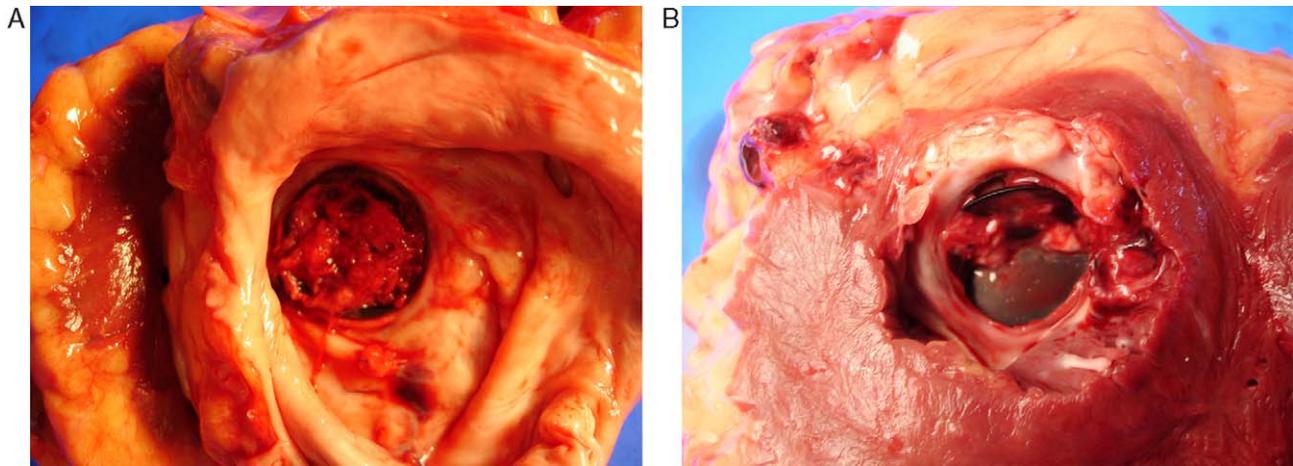


Figura 1 – Hallazgo en necropsia. Trombosis mitral masiva. A) Visión desde la cara auricular. B) Visión desde la cara ventricular.

los 2 meses previos al ingreso se situaban por debajo del rango terapéutico, se realizó una ecocardiografía transesofágica, que objetivó el bloqueo del disco anterior protésico sin imagen clara de trombo, incluso tras realización de ecocardiografía 3D. Con estos hallazgos se indicó intervención quirúrgica sobre prótesis mitral disfuncionante. No obstante, la paciente evolucionó de forma adversa, presentando edema agudo de pulmón con hipotensión sin respuesta a maniobras de reanimación haberle realizados y fibrinólisis emergente, y murió a las 12 h de haberle realizado la ecocardiografía transesofágica. Se solicitó necropsia, en la que se estableció como causa de la muerte una trombosis mitral protésica (figura 1A y 1B).

Caso 2

Varón de 66 años que ingresó procedente de consultas externas de cardiología ante la sospecha de disfunción protésica mitral, en clase funcional I-II de la NYHA. Se trataba de un hombre hipertenso y diabético sometido a sustitución valvular mitral en 1998 por insuficiencia severa tras infarto agudo de miocardio de localización inferior. Algunos meses previos al ingreso actual, coincidiendo con el postoperatorio de una cirugía pulmonar, los niveles de anticoagulación habían sido deficientes. La ecocardiografía transtorácica realizada al ingreso era similar a la descrita en el caso 1, con velocidades diastólicas elevadas (gradiente medio, 11 mmHg) y tiempos de hemipresión prolongados, secundario a bloqueo del disco medial con adecuada apertura del lateral aunque sin imágenes de trombos visibles. En este caso se optó por realizar tratamiento fibrinolítico con urocinasa (se valoró la presencia de dos cirugías previas, la ausencia de trombos significativos en la ecocardiografía y el antecedente de anticoagulación deficiente). Con ecocardiografías seriadas se comprobó la progresiva normalización de la motilidad protésica. El paciente fue dado de alta sin complicaciones a los 6 días tras alcanzar adecuados niveles de anticoagulación, y continúa asintomático a los 6 meses de seguimiento, con control ecocardiográfico dentro de la normalidad.

La trombosis valvular protésica es una complicación grave, potencialmente mortal, de las válvulas protésicas metálicas, que ocurre preferentemente durante periodos de anticoagulación insuficiente y cuya incidencia alcanza el 0,2-6% anual en las prótesis de localización mitral¹. Clásicamente el abordaje de elección ha sido quirúrgico, mediante trombectomía o nuevo recambio valvular², pero presenta cifras elevadas de mortalidad perioperatoria en la mayoría de las series publicadas²⁻⁶. En los últimos años la fibrinólisis se ha posicionado como una alternativa en auge en casos seleccionados, con disponibilidad en todos los centros y buena respuesta hemodinámica hasta en el 85-90% de los pacientes³⁻⁵. Las complicaciones pueden llegar al 25%, debidas sobre todo a fenómenos tromboembólicos o a hemorragias asociadas a la fibrinólisis, con una mortalidad global estimada inferior a la cirugía, en torno al 6%⁵.

Los casos presentados ilustran la etiología trombótica como causa más probable de disfunción protésica en casos de anticoagulación discontinuada o por debajo del rango óptimo, a pesar de que en las pruebas de imagen no se objetiven claras imágenes de trombo. Plantear una fibrinólisis en estos pacientes puede ser una alternativa eficaz⁵, con una morbimortalidad inferior a la esperable en una reintervención.

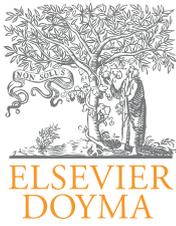
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Roudaut R, Lorient-Roudaut ME, Lafitte S, Brette S. Thrombosis of valvular prostheses: the role of medical treatment. *Rev Prat.* 2009;59: 201-6.
- Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Management of prosthetic valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of

- 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:255-7.
3. Psychari SN, Sinos L, Apostolou T. Treatment of a mechanical aortic valve with fibrinolysis. *Hellenic J Cardiol.* 2005;46:356-61.
 4. Gupta D, Kothari SS, Bahl VK, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results. *Am Heart J.* 2000;140:906-16.
 5. Gallardo Lobo R, Sánchez PL, San Román JA, Fernández-Avilés F. Trombosis protésica mitral tratada con dos fibrinolisis consecutivas. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:451-63.
 6. Karthikeyan G, Math RS, Mathew N, et al. Accelerated Infusion of Streptokinase for the Treatment of Left-Sided Prosthetic Valve Thrombosis: A Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2009;120:1108-14.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Original breve

Distribución diferencial de factores de riesgo en patología de la aorta según su localización anatómica

María Teresa González López*, Pedro Javier Aranda Granados y Julio Gutiérrez de Loma

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2010

Aceptado el 12 de enero de 2011

On-line el 9 de marzo de 2011

Palabras clave:

Patología aórtica

Factores de riesgo cardiovascular

Aneurisma de aorta

Diseción de aorta

Enfermedad coronaria

R E S U M E N

Introducción: La distribución de factores de riesgo y patologías asociadas en las enfermedades de la aorta varía según su localización anatómica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional (151 pacientes consecutivos con patología de aorta en revisión o ingresados durante el último año en nuestro Servicio de Cirugía Cardiovascular).

Resultados: Para localizaciones torácicas (n=57), la edad inferior a 50 años (26,3%) y la presencia de síndromes hereditarios (10,5%) resultaron significativas respecto al grupo de enfermedad de aorta abdominal (n=94), en el cual se alcanzó la significación estadística para el sexo masculino (97,9%), edad >70 años (57,4%), tabaquismo (85,1%), dislipemia (60,6%) y enfermedad coronaria sintomática (33%). Estas tres últimas también demostraron su asociación en el análisis multivariante.

Conclusiones: Existen distintos perfiles de riesgo según la localización de la enfermedad de la aorta.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Comparative distribution of risk factors according to location of aorta disease

A B S T R A C T

Introduction: Risk factors and associated pathologies are variable depending on the location of the aorta disease.

Patients and methods: Observational and retrospective study (151 consecutive patients with periodical check-up or admitted for surgery, in our Cardiovascular Surgery Department in the last year).

Results: In thoracic locations (n=57), the 18-50 age group (26.3%) and inherited disorders (10.5%) got a statistical significance compared to abdominal locations (n=94), which were associated to 70-90 age group (57.4%), male (97.9%), smoking (85.1%), dyslipidemia (60.6%) and symptomatic coronary heart disease (33%). The last three were also associated in multivariate analysis.

Keywords:

Aorta disease

Cardiovascular risk factors

Aortic aneurysm

Aortic dissection

Coronary artery disease

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: draglezlopez@hotmail.com (M.T. González López).

1889-898X/\$ - see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.006

Conclusions: Our results show the existence of different cardiovascular risk profiles for each one of the locations of aorta disease.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades de la aorta son entidades de origen multifactorial que involucran tanto a los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) extraídos del Framingham Heart Study, como a síndromes hereditarios, malformaciones congénitas o procesos infecciosos, entre otros. Cada uno de ellos cobra distinta importancia en función del tipo de patología (aneurisma, disección, úlcera o hematoma intramural) y de su localización.

Anomalías como la válvula aórtica bicúspide¹ y síndromes genéticos (Marfan, Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos) se encuentran involucradas en la génesis de aneurismas y disecciones de aorta ascendente; enfermedades como la sífilis, arteritis de Takayasu y la coartación de aorta están implicadas en la enfermedad de aorta torácica descendente; mientras que la edad superior a 60 años, el tabaco, la obesidad, hipercolesterolemia², cardiopatía isquémica³, arteriopatía periférica, insuficiencia renal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocian con más frecuencia a aneurismas de aorta abdominal.

Los antecedentes familiares, así como el sexo masculino, también condicionan la aparición de estas enfermedades, con independencia de su localización, siendo la hipertensión arterial (HTA) el factor más ampliamente reconocido como responsable del desarrollo de cualquiera de los cuatro grupos nosológicos tanto en la aorta torácica como en la abdominal⁴.

Describimos la distribución que siguen estos FRCV y las patologías asociadas en los pacientes con enfermedad de la aorta en nuestro medio, según el territorio anatómico afectado.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo observacional en pacientes con patología de aorta en cualquiera de sus posibles localizaciones, pertenecientes al Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga, España). Se incluyeron de forma consecutiva los pacientes mayores de 18 años atendidos en consultas externas para revisión periódica, así como los ingresados para tratamiento quirúrgico y/o endovascular en el último año (abarcando el período de mayo de 2009 a mayo de 2010).

Se excluyeron las transecciones, los aneurismas postraumáticos, la enfermedad de la aorta toracoabdominal y la edad inferior a 18 años.

Realizamos una revisión de las historias clínicas y de las pruebas analíticas (función renal) y de imagen (angio-TAC, angio-RMN o ecografía abdominal) con entrevista telefónica, recogiendo los siguientes datos:

- Edad, sexo y raza.
- Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad de la aorta.

- Evidencia documentada de diagnóstico previo de alguna de las siguientes patologías prevalentes: HTA, diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y arteriopatía periférica (claudicación intermitente y/o afectación del territorio carotídeo con evidencia de lesiones oclusivas en las pruebas de imagen).
- Obesidad: índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m².
- Tabaquismo: activo o ex fumador (mínimo 5 paquetes/año durante 5 años consecutivos, independientemente del tiempo desde el abandono).
- Cardiopatía isquémica: historia previa de bypass aortocoronario, revascularización percutánea o evento coronario agudo en tratamiento médico y actualmente en seguimiento, con independencia del número de ingresos hospitalarios desde su diagnóstico.
- Insuficiencia renal crónica (IRC): definida como grado leve/moderado cuando la tasa de filtrado glomerular se situaba entre 30-89 ml/min/1,73 m², y grado severo/terminal si la tasa era inferior a 29 ml/min/1,73 m² o el paciente se encontraba en programa de hemodiálisis.
- Válvula aórtica bicúspide (sólo en casos de patología de aorta ascendente).
- Síndromes de Marfan, Loeys-Dietz y Ehlers-Danlos: siempre que el paciente tuviese un diagnóstico genético previo. En casos de Marfan, también se consideró como diagnóstico la presencia de dos alteraciones de la tríada (una de ellas: aneurisma de aorta ascendente).

Los datos fueron analizados mediante Software SPSS v. 17.0, realizándose análisis univariante (estudio de prevalencia global); bivariante (test chi cuadrado) y multivariante (regresión logística binaria). Consideramos $p < 0,05$ como resultado estadísticamente significativo.

Resultados

El número total de pacientes estudiados fue de 151, pertenecientes en su totalidad a la raza blanca. Las características basales de la cohorte se exponen en la [tabla 1](#).

La prevalencia global de aneurismas fue del 85,9% (n = 135), mientras que para las disecciones y/o hematomas intramurales fue del 14,1% (n = 16). No hubo ningún caso de úlcera aórtica.

Los aneurismas fueron más prevalentes a nivel abdominal (95,7%, n = 90), siendo la aorta infrarrenal el territorio afectado en el 89,36% de estos casos.

De forma global para localizaciones torácicas, la aorta ascendente se vio afectada en el 54,38% (n = 31) de los casos, la torácica descendente en el 42,11% (n = 24) y el cayado de forma aislada en el 3,51% (n = 2).

El 54,17% de los aneurismas de aorta ascendente asociaron válvula aórtica bicúspide. No hubo casos de síndrome de Loeys-Dietz ni Ehlers-Danlos.

Tabla 1 – Prevalencia global de factores de riesgo y enfermedades asociadas. Análisis bivalente entre los grupos de patología de aorta torácica y aorta abdominal.

Variable	Patología de aorta, global (n = 151)	Aorta torácica (n = 57, 33,5%)	Aorta abdominal (n = 94, 55,3%)	p
Sexo masculino	137 (90,6%)	45 (78,9%)	92 (97,9%)	0,001
Edad <50 años	14 (10,6%)	15 (26,3%)	3 (3,2%)	0,003
Edad de 50-70 años	62 (41,2%)	28 (49,1%)	37 (39,4%)	0,122
Edad >70 años	75 (48,2%)	14 (24,6%)	54 (57,4%)	0,002
Antecedentes familiares	7 (4,64%)	5 (8,8%)	2 (2,1%)	0,173
Síndrome de Marfan	7 (4,64%)	6 (10,5%)	1 (1,1%)	0,029
HTA	129 (82,4%)	47 (82,5%)	76 (80,9%)	0,667
Tabaco	110 (70,6%)	28 (49,1%)	80 (85,1%)	0,001
DL	76 (51,8%)	20 (35,1%)	57 (60,6%)	0,008
DM	25 (16,5%)	7 (12,3%)	17 (18,1%)	0,736
IMC >30 kg/m ²	97 (62,4%)	35 (61,40%)	68 (72,34%)	0,410
ACV	22 (14,7%)	5 (8,8%)	18 (19,1%)	0,188
EAP	34 (22,8%)	8 (14%)	25 (26,6%)	0,318
EPOC	29 (17,1%)	5 (8,8%)	20 (21,3%)	0,102
Enfermedad coronaria	35 (22,9%)	4 (7%)	31 (33%)	0,001
IRC	(1): 29 (19,4%) (2): 6 (4,7%)	7 (12,28%)	15 (15,98%)	0,064

Las variables cualitativas se expresan como n (%).

El análisis estadístico se realiza mediante el test chi cuadrado.

Se señalan los resultados para los cuales se obtuvo significación estadística.

ACV: Accidente cerebrovascular; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; IRC: insuficiencia renal crónica. (1): leve/moderada. (2): grave/terminal.

Tabla 2 – Análisis multivariante. Enfermedad de la aorta abdominal.

Variable	OR (IC del 95%)	p
Tabaco	3,23 (1,39-5,73)	0,021
Dislipemia	3,22 (1,26-6,27)	0,015
Enfermedad coronaria	4,65 (2,11-10,75)	0,025

Datos ajustados según edad y sexo masculino.

Se emplea la regresión logística binaria.

Se muestran las variables para las que se obtuvo significación estadística, que fueron los casos de patología de aorta abdominal.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

El análisis bivalente para ambas localizaciones se muestra en la [tabla 1](#). En los casos de enfermedad de la aorta torácica, la edad < 50 años (26,3 vs 3,2%; p = 0,003) y el síndrome de Marfan (10,5 vs 1,1%; p = 0,029) fueron las variables estadísticamente significativas. Por el contrario, para las localizaciones abdominales se identificaron como tales el sexo masculino (97,9 vs 78,9%; p = 0,001), edad >70 años (57,4 vs 24,6%; p = 0,002), tabaco (85,1 vs 49,1%; p = 0,001), dislipemia (60,6 vs 35,1%; p = 0,008) y enfermedad coronaria previamente sintomática (33 vs 7%, p = 0,001).

En el análisis multivariante se obtuvo significación estadística en patología de aorta abdominal para el tabaquismo (odds ratio [OR], 3,23), dislipemia (OR, 3,22) y cardiopatía isquémica (OR, 4,65) ([tabla 2](#)).

Discusión

El riesgo cardiovascular global de la población española es elevado, con prevalencias de HTA del 66,7%, de obesidad del 48,3% y de tabaquismo del 41,1%⁵. Nuestros resultados muestran prevalencias superiores en pacientes con enfermedad de la

aorta tanto torácica como abdominal, poniendo de manifiesto el elevado perfil de riesgo subyacente.

A este hecho se suma, además, la agregación familiar, que constituye un marcador de riesgo en cualquier localización, existiendo un incremento del riesgo del 50% para aneurismas de aorta abdominal en pacientes con familiares de primer grado afectados⁶. Esta localización ha sido objeto de la mayoría de estudios realizados en los últimos años, destacando la existencia de enfermedad coronaria asintomática hasta en el 29% en algunas series⁷. La DL asociada en un amplio porcentaje de ellos justifica el tratamiento hipolipemiente, disminuyendo el ritmo de crecimiento en tamaños inferiores a 55 mm⁸.

La hiperhomocisteinemia es otro factor en investigación por su posible asociación con la evolución hacia la ruptura aneurismática abdominal⁹. En nuestro trabajo, este factor no fue cuantificado.

Resulta llamativo que la DM haya mostrado una asociación inversa con aneurismas a este nivel, un hecho que debe ser objeto de estudios exhaustivos para su confirmación¹⁰.

Si hablamos de la aorta ascendente, nuestros resultados confirman una vez más la frecuente asociación de la válvula bicúspide con los aneurismas en esta localización. Este hecho viene motivado por la propia patología intrínseca e incrementado por la insuficiencia valvular, con necesidad de tratamiento quirúrgico en muchas ocasiones ([fig. 1](#)).

Respecto a la enfermedad de la aorta torácica descendente, a pesar de relacionarse con procesos infecciosos, arteritis y malformaciones tipo coartación, en nuestros pacientes no se detectaron este tipo de patologías, siendo destacable la presencia de síndrome de Marfan. Se presentó en un 6,3% de ellos, lo cual pone de manifiesto el efecto sinérgico de los FRCV asociados, junto con la posible coexistencia de otros factores etiológicos aún por aclarar.

Por último, deben tenerse en cuenta las principales limitaciones de este trabajo. Dado que se trata de un estudio

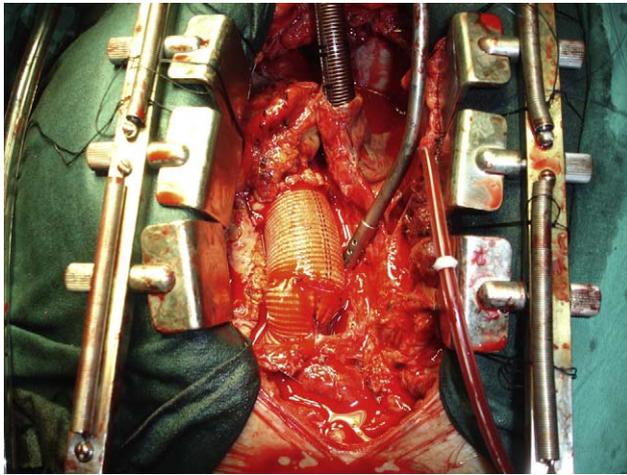


Figura 1 – Sustitución de aorta ascendente y hemiarco por injerto protésico de Dacron, como consecuencia de un aneurisma a este nivel.

retrospectivo y observacional, no podemos plantear la existencia de una relación causal directa de los distintos factores estudiados sobre uno u otro segmento de la aorta; simplemente nos limitamos a analizar los datos de una forma descriptiva en el grupo de pacientes escogidos.

Además, la mayoría de los pacientes derivados a nuestro servicio se deben a hallazgos casuales de la enfermedad tras algún tipo de exploración rutinaria (siendo los aneurismas los más prevalentes), y por tanto, esto se ve reflejado en la muestra escogida. Debido a este hecho, quedan excluidos de este estudio los pacientes con enfermedad de la aorta desconocida y que, por lo tanto, no están en seguimiento, siendo sin duda un grupo interesante para la valoración de los potenciales factores de riesgo que puedan presentar.

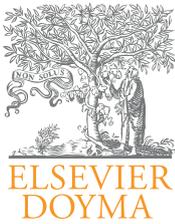
Conclusiones

Existe un amplio espectro de factores de riesgo en función de la localización anatómica de la enfermedad de la aorta.

Los pacientes por debajo de 50 años con síndromes hereditarios presentan una mayor prevalencia de patología de la aorta torácica; mientras que la dislipemia, el tabaquismo y la cardiopatía isquémica son factores con mayor fuerza de asociación a la enfermedad de aorta abdominal. Estos hallazgos realzan la importancia de las medidas preventivas sobre los FRCV de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2288–95.
2. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: A 7-year prospective study: The Tromso Study, 1994-2001. *Circulation.* 2009;119:2202–8.
3. Van Kuijk JP, Flu WJ, Dunckelgrun M, Bax JJ. Coronary artery disease in patients with abdominal aortic aneurysm: A review article. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009;50:93–107.
4. Palazzuoli A, Gallotta M, Guerrieri G, Quatrini I. Prevalence of risk factors, coronary and systemic atherosclerosis in abdominal aortic aneurysm: Comparison with high cardiovascular risk population. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:877–83.
5. Medrano MJ, Cerrato E, Delgado M. Cardiovascular risk factors in spanish population: Meta-analysis of transversal studies. *Med Clin.* 2005;124:606–12.
6. Larsson E, Granath F, Swedenborg J. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2009;49:47–50.
7. Takigawa M, Yokoyama N, Yoshimuta T. Prevalence and prognosis of asymptomatic coronary artery disease in patients with abdominal aortic aneurysm and minor or no perioperative risks. *Circ J.* 2009;73:1203–9.
8. Mosorin M, Niemela E, Heikkinen J, Lahtinen J. The use of statins and fate of small abdominal aortic aneurysms. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:578–81.
9. Halazun KJ, Bofkin KA, Asthana S, Evans C, Henderson M. Hyperhomocysteinaemia is associated with the rate of abdominal aortic aneurysm expansion. *Eur J Endovasc Surg.* 2007;33:391–4.
10. Shantikumar S, Ajjan R, Porter KE. Diabetes and the abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:200–7.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Original breve

¿Debe operarse la trombosis protésica mitral grande no oclusiva?

Clara Jiménez-Rubio*, Ricardo Vivancos-Delgado, Beatriz Pérez-Villardón, Ana María García-Bellón, Ana María González-González, José Luis Delgado-Prieto, Joaquín Cano-Nieto, José María Sánchez Calle y Manuel De Mora-Martín

Servicio de Cardiología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de diciembre de 2010

Aceptado el 20 de mayo de 2011

On-line el 21 de julio de 2011

Palabras clave:

Prótesis valvular

Trombosis

Cirugía

Fibrinólisis

Keywords:

Valve prosthesis

Thrombosis

Surgery

Fibrinolysis

R E S U M E N

La trombosis protésica grande, con trombo >5 mm o $>0,8$ cm², tiene una elevada morbimortalidad. Presentamos una serie de 9 casos con trombosis protésica grande no oclusiva en posición mitral. El tratamiento inicial fue anticoagulación en 4 pacientes, fibrinólisis en 3 y cirugía en 2. Precizaron cirugía como tratamiento definitivo 8 de los 9 pacientes (89%). El tiempo medio hasta la intervención quirúrgica fue 6,7 días en la cirugía del mismo ingreso y 70,2 en los pacientes con reingreso, con un aumento medio del Euroscore de 9,05% y una tasa de éxito total de cirugía del 63%. La mortalidad total precoz fue del 33%, alcanzando el 55% en el seguimiento. La cirugía es posiblemente el tratamiento más eficaz en la trombosis protésica mitral grande, y el retraso en la decisión terapéutica puede determinar un aumento de mortalidad. Las terapias anticoagulante óptima y fibrinolítica resultan a menudo no definitivas y no exentas de complicaciones.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Should large non-obstructive prosthetic mitral valve thrombosis be surgically treated?

A B S T R A C T

Large prosthetic thrombosis, thrombus >5 mm or >0.8 cm², is associated with high morbidity and mortality. We present a series of 9 cases of large non-obstructive prosthetic thrombosis in the mitral position. The initial treatment was anticoagulation therapy in 4 patients, fibrinolysis in 3 and surgery in 2. Surgery was required as the definitive treatment in 8 of the 9 patients (89%). The mean time to surgery was 6.7 days from hospital admission and 70.2 days for patients who were readmitted, with a mean increase in the Euroscore of 9.05% and a surgery success rate of 63%. Total early mortality was 33%, reaching 55% during follow-up. Surgery is probably the most effective treatment for large prosthetic mitral valve thrombosis, and delay in therapeutic decision-making implies an increase in mortality. Optimal anticoagulant and fibrinolytic therapy are often not definitive and not without complications.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: june11580@hotmail.com (C. Jiménez-Rubio).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.05.005

Introducción

La trombosis protésica tiene una incidencia entre el 6 y el 9%, dependiendo de las series¹, y su morbimortalidad es de hasta un 50% en pacientes críticos². Actualmente la presencia de trombosis no oclusiva es la forma de presentación más frecuente debido al uso mayoritario de prótesis bidisco y al diagnóstico cada vez más precoz por ecocardiografía transesofágica (15-18% de pacientes asintomáticos)^{2,3}. Se ha descrito una relación directa entre el tamaño o área del trombo (medido en mm o cm²) y el éxito terapéutico y aparición de complicaciones, de forma que a mayor tamaño o área, menos probabilidad de éxito y más probabilidad de complicaciones³. De ahí que, dependiendo de la estabilidad hemodinámica, el tratamiento de elección de trombos mayores de 5 mm o con áreas superiores a 0,8 cm² sea el tratamiento anticoagulante óptimo o la cirugía⁴⁻⁶. No obstante, en la mayoría de estos pacientes existe un elevado riesgo quirúrgico inicial, y en la literatura actual no se dispone de una respuesta terapéutica definitiva.

Métodos

Se realizó un estudio observacional de todos los casos de trombosis protésica mitral recogidos entre los años 1998 y 2009.

El diagnóstico de sospecha fue clínico en pacientes portadores de prótesis mitral metálica con insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular (ACV) o síncope, disminución o ausencia de ruidos protésicos y niveles mayoritariamente bajos de anticoagulación.

En todos se realizó ecocardiograma transtorácico, transesofágico y escopia hemodinámica. Mediante ecocardiografía se calculó el gradiente transmitral en doppler continuo y proyección de 4 cámaras, estimando el área valvular mitral a través del tiempo de hemipresión según la fórmula de Hatle. La presencia de trombo protésico se cuantificó en imágenes 2D en proyecciones de eje largo y 4 cámaras, midiendo en mm el eje mayor del mismo.

Se seleccionaron los casos mediante el hallazgo de trombo sobre prótesis metálica mitral con un tamaño >5 mm.

La terapia inicial se estableció según criterio médico, en función de la situación hemodinámica del paciente, la comorbilidad y el riesgo quirúrgico (Euroscore).

Se mantuvo la estancia en UCI y la monitorización de los pacientes durante al menos 48 h tras el tratamiento, y se realizó ecocardiograma transesofágico de control según necesidades clínicas y previo al alta en todos los pacientes.

El seguimiento en consulta fue clínico, analítico (control estrecho de anticoagulación) y mediante ecocardiografía transtorácica.

Resultados

Se seleccionó una serie de 9 casos de trombosis protésica mitral grande no oclusiva. La edad media fue de 54,2 ± 9,8 años, y el 77% eran mujeres. El motivo de ingreso se repartió entre insuficiencia cardiaca en 3 pacientes (Grado Funcional NYHA III-IV), presencia de ACV en 3 pacientes, y clínica de

Tabla 1 – Características basales y hallazgos ecocardiográficos

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sexo	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre
Edad (años)	46	51	46	49	49	73	69	52	53
Tabaquismo	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No
HTA	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Diabetes	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Dislipidemia	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
FA	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Etiología de la valvulopatía	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática
Tiempo hasta trombosis (días)	5	60	72	60	1	36	30	6	60
Tipo/tamaño de prótesis	ATS 27	St Jude 29	ATS 29	ATS 25	ATS 27	Carbomedics 25	ATS 25	ATS 27	ATS 29
Motivo de ingreso	IC	Síncope/DT	ACV	IC	Síncope/DP	ACV	IC	ACV	Síncope
INR de ingreso	1,5	1,6	1,3	1,8	3,6	1,2	1,2	1,3	1,6
Gradiente transmitral (mmHg)		10	4	12	17	9	7	9	8
Área mitral por Hatle (cm ²)	1,6	1	1,5	1,1	0,9	1,4	1,4	1,3	1
FE (%)	60	50	65	20	62	62	40	71	65
Tamaño trombo ETE (mm)	10	8	15	7	19	9	12	7	6

ACV: accidente cerebrovascular. ATS: prótesis metálica mitral bidisco de la casa comercial ATS Medical. Carbomedics: prótesis metálica mitral bidisco de la casa comercial Carbomedics. DP: derrame pericárdico. DT: dolor torácico. ETE: ecocardiograma transesofágico. FA: fibrilación auricular. FE: fracción de eyección. IC: insuficiencia cardiaca. St Jude: prótesis metálica mitral bidisco de la casa comercial St Jude Medical.

síncope asociado a derrame pericárdico o dolor torácico en otros 3 pacientes. La anticoagulación insuficiente como principal etiología estuvo presente en el 89%, con un INR medio de $1,6 \pm 0,7$; solo un paciente presentó cifras de anticoagulación óptima (INR 3,6). La mayoría de pacientes padecían de valvulopatía reumática (68%) y eran portadores de prótesis metálica bidisco de ATS medical de Medtronic (78%). El tiempo medio desde la sustitución valvular hasta la aparición de trombosis protésica fue de 36 meses (tabla 1).

La ecocardiografía transtorácica/transesofágica detectó inmovilidad de uno de los hemidiscos protésicos y área mitral reducida (fig. 1). Presentaban disfunción ventricular 3 pacientes, hipertensión pulmonar 3 pacientes e insuficiencia mitral relevante (grados II-III según turbulencia en aurícula izquierda) 2 pacientes. El tamaño medio del trombo fue de $10,3 \pm 4,3$ mm (tabla 1). En 2 pacientes se planteó diagnóstico diferencial con pannus por presencia en ecocardiografía de gran tamaño del trombo, movilidad no anárquica y tiempo desde implantación de prótesis prolongado, resuelto tras respuesta terapéutica favorable a fibrinolíticos. La escopia hemodinámica reveló reducción del ángulo de apertura protésico, mayoritariamente a expensas del disco posterior.

Se trataron con terapia anticoagulante óptima 4 pacientes; todos ellos presentaban estabilidad hemodinámica y alto riesgo quirúrgico/hemorrágico, 3 por antecedentes de ACV reciente o de repetición y el otro por historia de derrame pericárdico recidivante (se consideró según criterio médico más riesgo de sangrado con fibrinólisis o cirugía). Se administró heparina sódica intravenosa con controles seriados de TPTA cada 4 h, y en ningún caso se optó por tratamiento exclusivo con acenocumarol ± aspirina. La evolución no fue favorable en ninguno de ellos: 3 pacientes precisaron intervención quirúrgica de recambio protésico en el mismo ingreso, y uno, fibrinólisis efectiva con uroquinasa.

El tratamiento inicial con fibrinólisis se prescribió en 3 pacientes, uno en situación de edema agudo de pulmón (EAP) y todos con riesgo quirúrgico elevado, principalmente por intervenciones quirúrgicas previas. Los regímenes de fibrinólisis fueron 3 ACV tratados con rTPA y estreptoquinasa. Todos presentaron buen resultado inmediato con alta, pero con posterior reingreso por persistencia clínica que precisó intervención quirúrgica definitiva.

El tratamiento con cirugía se estableció precozmente solo en 2 pacientes, y en ambos se había desestimado el tratamiento con fibrinolíticos por alto riesgo de sangrado ante antecedentes de ACV hemorrágico. Uno de ellos murió a las pocas horas de la intervención en situación de EAP y el otro fue alta con resultado satisfactorio.

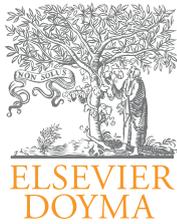
En la evolución, por tanto, precisaron cirugía como tratamiento definitivo 8 de los 9 pacientes (89%). La indicación de cirugía en un segundo tiempo fue fallo de terapia inicial con empeoramiento de situación clínica en 3 pacientes, y reingreso por persistencia clínica en otros 3. El promedio de tiempo total hasta la intervención quirúrgica fue de 29,14 días, de 6,7 días para la cirugía en el mismo ingreso, y de 70,2 días para la intervención de reingreso. La tasa de éxito quirúrgico fue del 63%. No se encontró relación entre el éxito terapéutico y el número de días hasta la cirugía. Se calculó el Euroscore logístico como medida de riesgo quirúrgico al ingreso,

Tabla 2 – Tratamiento, complicaciones y seguimiento

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tratamiento inicial	Aco	Fib	Qca	Fib	Aco	Aco	Qca	Aco	Fib
Segundo tratamiento	Fib	Qca	Qca	Qca	Qca	Qca	Qca	Qca	Qca
Fibrinólisis	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	Sí
Fármaco fibrinolítico	Uroquinasa	rTPA/SK	rTPA	rTPA	No	No	No	No	rTPA
Cirugía	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Indicación de cirugía	Clinica	Clinica	Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca	Fallo de terapia inicial	Clinica persistente y reingreso			
Tiempo hasta cirugía (días)	60	60	6	90	6	10	3	11	60
EuroSCORE ingreso (%)	11,10	15,47	8,81	55,29	5,48	25,48	22,86	11,85	8,24
EuroSCORE prequirúrgico (%)	11,10	19,40	16,47	68,57	10,57	60,04	22,86	21,53	15,48
Complicaciones	ACV isquémico	ACV isquémico	60	24	FA	Muerte CV	Muerte CV	Muerte CV	32
Tiempo de seguimiento (meses)	144	120	Estable	Reingreso CV (IC)	Reingreso IC	Reingreso IC	Reingreso IC	Muerte No CV (TEP)	Muerte No CV (TEP)
Eventos seguimiento	Estable	Reingreso IC	Estable	Reingreso CV (IC)	Reingreso IC	Reingreso IC	Reingreso IC	Muerte No CV (TEP)	Muerte No CV (TEP)

Aco: anticoagulación; ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; Fib: fibrinólisis; IC: insuficiencia cardíaca; Qca: cirugía; TEP: tromboembolismo pulmonar.

-
14. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:269-77.
 15. Nagy A, Dénes M, Lengyel M. Predictors of the outcome of thrombolytic therapy in prosthetic mitral valve thrombosis: a study of 62 events. *J Heart Valve Dis.* 2000;18: 268-75.
 16. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41: 653-8.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Carta científica

¿Es realmente el género un factor de riesgo independiente en la cirugía de sustitución valvular aórtica en la estenosis severa?

Is gender really and independent risk factor for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis?

Sr. Director:

A pesar de que se las ha conocido como el sexo débil, las mujeres han demostrado a lo largo de la historia todo lo contrario, valiendo como ejemplos el valor y la fortaleza de Juana de Arco, la *Doncella de Orleans*, patrona de Francia, que con 17 años encabezó el Ejército Real francés en su lucha contra los ingleses, Agustina de Aragón, conocida por su lucha contra los franceses en la defensa de Zaragoza durante la Guerra de la Independencia, o Edurne Pasabán, caso más cercano en el tiempo y menos dramático, alpinista española que es una de las cinco mujeres que ha escalado el mítico K2 y la segunda mujer en conseguir escalar los catorce «ochomiles». Sin embargo, en la cirugía cardíaca, tanto coronaria como de reemplazo valvular, esta fortaleza mostrada por el género femenino está cuestionada, y el mismo hecho de ser mujer se considera un factor de riesgo.

En los últimos años se ha venido considerando al sexo femenino como un factor de riesgo de morbilidad perioperatoria en la cirugía de sustitución valvular aórtica. La mayor mortalidad perioperatoria de la mujer en la cirugía cardíaca no tiene causas definidas con claridad, aunque la existencia de claras diferencias fisiopatológicas en la estenosis aórtica entre varones y mujeres¹ podrían explicar este peor pronóstico. En apoyo de esta mayor morbilidad perioperatoria en mujeres sometidas a cirugía cardíaca encontramos varios registros, fundamentalmente en cirugía coronaria. Así, Blankstein R et al², en un análisis de morbilidad operatoria de 31 hospitales con más de 15.000 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, encontraron el género femenino como marcador independiente de mortalidad. Estos hallazgos también se han encontrado en pacientes sometidos a cirugía de sustitución valvular. Así, el género femenino se ha incluido como un factor de riesgo más en las calculadoras de riesgo quirúrgico. Sin embargo, aunque son pocos los estudios que analizan este tema en profundidad, en algunos se insinúa la posibilidad de que este aumento de morbilidad en las

mujeres no sea exclusivamente una cuestión de sexo. En un trabajo publicado por nuestro grupo³, además de los factores clásicos ya relacionados con el aumento de morbilidad perioperatoria en sustitución valvular aórtica como la fracción de eyección reducida, la regurgitación mitral no severa o las lesiones coronarias, el sexo femenino se comportaba como factor independiente de riesgo, mostrando no sólo una mayor mortalidad perioperatoria, sino también más morbilidad, con mayor incidencia de bloqueo auriculoventricular, bajo gasto e incidencia de infarto agudo de miocardio perioperatorio. Sin embargo, al realizar un modelo escalonado en el que se introdujo la superficie corporal, la influencia pronóstica del sexo dejó de ser significativa. La superficie corporal tampoco se relacionaba con mayor riesgo perioperatorio, a pesar de que era significativamente menor en las mujeres que en los hombres.

De este modo, existen diferentes factores que podrían explicar la mayor morbilidad mostrada por las mujeres sometidas a cirugía valvular, siendo éstas explicadas brevemente a continuación.

Superficie corporal

A pesar de no haber unanimidad en el tema, son varios los trabajos en los que se relaciona a los pacientes con superficie corporal pequeña (menor de 1,70 m²) o menor estatura con una mayor mortalidad perioperatoria. Este aumento de riesgo perioperatorio vendría marcado fundamentalmente por cuestiones técnicas: al poseer una raíz aórtica más pequeña, requieren con más frecuencia ampliación del anillo, lo que supone, además del aumento de la complejidad de la cirugía, aumento de tiempos quirúrgicos (más tiempo de isquemia). Esta técnica favorece el que se produzca un mayor daño del tabique interventricular, aumentando a su vez la incidencia de bloqueo AV. Estos datos se ven confirmados en nuestra serie³,

Tabla 1 – Resumen de los trabajos publicados en los últimos años acerca de la influencia del género en la cirugía cardiaca.

Trabajo	Pacientes (n)	Cirugía coronaria/SVAo	Género femenino: ¿factor independiente de mortalidad?
Milavetz et al. Chest. 2000	174	SVAo	No
Blankstein et al. Circulation. 2005	15.440	Cirugía coronaria	Sí
Bukkapatnam et al. Am J Cardiol. 2009	40.377	Cirugía coronaria	No
Caballero-Borrego et al. Rev Esp Cardiol. 2009	577	SVAo	No
Fuchs C et al. Heart. 2010	408	SVAo	No

SVAo: sustitución valvular aórtica.

en la que la incidencia de bloqueo AV fue significativamente mayor en las mujeres.

Diferencias fisiopatológicas en la respuesta a la sobrecarga de presión

Uno de los factores más interesantes que podrían explicar el peor pronóstico de las mujeres es la diferente respuesta fisiopatológica a la sobrecarga de presión que supone la estenosis aórtica. El estado hormonal, metabólico y fisiológico específico asociado al sexo femenino podría modular la respuesta compensatoria del ventrículo izquierdo, favoreciendo una mayor sobrecarga de presión a igualdad de gradientes transvalvulares entre hombres y mujeres¹, facilitando el deterioro de la microcirculación coronaria y el desarrollo de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo⁴, y condicionando el desarrollo de complicaciones en el perioperatorio. Parte de las complicaciones asociadas a esta diferencia fisiopatológica vendría dada por el hecho de que en las mujeres predominarían ventrículos más pequeños e hipertróficos en los que resulta más difícil realizar una adecuada protección miocárdica. Esto, unido a la mayor complejidad técnica que suele acompañar a la cirugía en la mujer, con aumento de tiempos de isquemia, favorecería la aparición de infartos de miocardio perioperatorio.

Discrepancia entre tamaño de la prótesis aórtica y superficie corporal del paciente o mismatch

Otro factor que tener en cuenta como posible causa de mayor morbimortalidad de las mujeres en la cirugía de sustitución valvular aórtica es la discrepancia entre prótesis y paciente o *mismatch*. Esta discrepancia, que se ha descrito más frecuentemente en mujeres ya que con frecuencia tienen una raíz aórtica calcificada y pequeña que impide la implantación de prótesis con mayores áreas efectivas, produce como principal consecuencia hemodinámica la persistencia de unos gradientes transprotésicos anormalmente altos, habiéndose descrito como un factor de riesgo independiente para la mortalidad perioperatoria y la mortalidad a largo plazo.

Momento de la sustitución valvular aórtica

En cuanto al momento en que se decide la sustitución valvular, éste tampoco parece favorecer a las mujeres, ya que en ellas se realiza más tardíamente que en los hombres^{4,5}. Esto puede justificarse por el hecho de que las mujeres se aca-

ban adaptando mejor a los síntomas derivados de la estenosis aórtica severa, acondicionando su actividad física a ellos e incluso llegando a informar más tardíamente de su presencia. Estos hechos acaban traducéndose en un estado más avanzado de estenosis aórtica, con gradientes más altos y áreas «más severas», que son factores conocidos de mayor morbimortalidad perioperatoria.

A pesar de que todos estos factores aumentan el riesgo perioperatorio de las mujeres sometidas a sustitución valvular aórtica y aunque, como ya hemos comentado previamente, existen trabajos que van a favor de esta mayor morbimortalidad femenina, también existen trabajos que van en la dirección opuesta (tabla 1). Así, el grupo de Fuchs et al⁵ ha publicado recientemente una serie quirúrgica en la que no se aprecia mayor morbimortalidad entre hombres y mujeres, siendo ésta incluso ligeramente superior en los hombres a pesar de que las mujeres eran mayores y se encontraban en estadios más avanzados de enfermedad.

A modo de conclusión se podría decir que, efectivamente, la morbimortalidad perioperatoria de las mujeres que se someten a cirugía de sustitución valvular aórtica es mayor que la que presentan los hombres. Sin embargo, esto sucede no porque el género per se sea un factor de riesgo independiente de mortalidad, sino por una serie de factores que se saben asociados a mayor riesgo quirúrgico y que se dan con mayor prevalencia en las mujeres, siendo probablemente necesario tratarlas de forma específica y especializada de acuerdo con estos determinantes. Teniendo en cuenta estas consideraciones, resultaría coherente retirar el género como tal de las calculadoras de riesgo quirúrgico, sustituyéndolo por todos aquellos factores que contribuyen a una mayor morbimortalidad en las mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

- Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation*. 1992;86:1099–107.
- Blankstein M, Ward RP, Arnsdorf M, et al. Gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery: contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. *Circulation*. 2005;112:1323–7.
- Caballero-Borrego J, Gómez-Doblas JJ, Valencia-Serrano F, et al. Influence of sex on perioperative outcomes in patients undergoing valve replacement for severe aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:31–8.
- Pibarot P. Aortic valve surgery: Unveiling the mystery of a woman's heart. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:7–9.

5. Fuchs C, Mascherbauer J, Rosenhek R, et al. Gender differences in clinical presentation and surgical outcome of aortic stenosis. *Heart*. 2010;96:539-45.

Juan Caballero-Borrego^{a,b,*}, J.H. Alonso-Briales^a, F.M. Valencia-Serrano^c y J.M. Hernández-García^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España

* Autor para correspondencia.

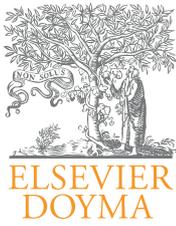
Correo electrónico: jcabor1@hotmail.com
(J. Caballero-Borrego).

¹ El Dr. Caballero recibió el Premio de la Fundación Andaluza del Corazón al mejor artículo nacional del año 2010.

1889-898X/\$ – see front matter

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.001



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocre



Original breve

Distribución diferencial de factores de riesgo en patología de la aorta según su localización anatómica

María Teresa González López*, Pedro Javier Aranda Granados y Julio Gutiérrez de Loma

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2010

Aceptado el 12 de enero de 2011

On-line el 9 de marzo de 2011

Palabras clave:

Patología aórtica

Factores de riesgo cardiovascular

Aneurisma de aorta

Diseción de aorta

Enfermedad coronaria

R E S U M E N

Introducción: La distribución de factores de riesgo y patologías asociadas en las enfermedades de la aorta varía según su localización anatómica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional (151 pacientes consecutivos con patología de aorta en revisión o ingresados durante el último año en nuestro Servicio de Cirugía Cardiovascular).

Resultados: Para localizaciones torácicas (n=57), la edad inferior a 50 años (26,3%) y la presencia de síndromes hereditarios (10,5%) resultaron significativas respecto al grupo de enfermedad de aorta abdominal (n=94), en el cual se alcanzó la significación estadística para el sexo masculino (97,9%), edad >70 años (57,4%), tabaquismo (85,1%), dislipemia (60,6%) y enfermedad coronaria sintomática (33%). Estas tres últimas también demostraron su asociación en el análisis multivariante.

Conclusiones: Existen distintos perfiles de riesgo según la localización de la enfermedad de la aorta.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Comparative distribution of risk factors according to location of aorta disease

A B S T R A C T

Introduction: Risk factors and associated pathologies are variable depending on the location of the aorta disease.

Patients and methods: Observational and retrospective study (151 consecutive patients with periodical check-up or admitted for surgery, in our Cardiovascular Surgery Department in the last year).

Results: In thoracic locations (n=57), the 18-50 age group (26.3%) and inherited disorders (10.5%) got a statistical significance compared to abdominal locations (n=94), which were associated to 70-90 age group (57.4%), male (97.9%), smoking (85.1%), dyslipidemia (60.6%) and symptomatic coronary heart disease (33%). The last three were also associated in multivariate analysis.

Keywords:

Aorta disease

Cardiovascular risk factors

Aortic aneurysm

Aortic dissection

Coronary artery disease

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: draglezlopez@hotmail.com (M.T. González López).

1889-898X/\$ - see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.01.006

Conclusions: Our results show the existence of different cardiovascular risk profiles for each one of the locations of aorta disease.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades de la aorta son entidades de origen multifactorial que involucran tanto a los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV) extraídos del Framingham Heart Study, como a síndromes hereditarios, malformaciones congénitas o procesos infecciosos, entre otros. Cada uno de ellos cobra distinta importancia en función del tipo de patología (aneurisma, disección, úlcera o hematoma intramural) y de su localización.

Anomalías como la válvula aórtica bicúspide¹ y síndromes genéticos (Marfan, Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos) se encuentran involucradas en la génesis de aneurismas y disecciones de aorta ascendente; enfermedades como la sífilis, arteritis de Takayasu y la coartación de aorta están implicadas en la enfermedad de aorta torácica descendente; mientras que la edad superior a 60 años, el tabaco, la obesidad, hipercolesterolemia², cardiopatía isquémica³, arteriopatía periférica, insuficiencia renal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asocian con más frecuencia a aneurismas de aorta abdominal.

Los antecedentes familiares, así como el sexo masculino, también condicionan la aparición de estas enfermedades, con independencia de su localización, siendo la hipertensión arterial (HTA) el factor más ampliamente reconocido como responsable del desarrollo de cualquiera de los cuatro grupos nosológicos tanto en la aorta torácica como en la abdominal⁴.

Describimos la distribución que siguen estos FRCV y las patologías asociadas en los pacientes con enfermedad de la aorta en nuestro medio, según el territorio anatómico afectado.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo observacional en pacientes con patología de aorta en cualquiera de sus posibles localizaciones, pertenecientes al Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Regional Universitario Carlos Haya (Málaga, España). Se incluyeron de forma consecutiva los pacientes mayores de 18 años atendidos en consultas externas para revisión periódica, así como los ingresados para tratamiento quirúrgico y/o endovascular en el último año (abarcando el período de mayo de 2009 a mayo de 2010).

Se excluyeron las transecciones, los aneurismas postraumáticos, la enfermedad de la aorta toracoabdominal y la edad inferior a 18 años.

Realizamos una revisión de las historias clínicas y de las pruebas analíticas (función renal) y de imagen (angio-TAC, angio-RMN o ecografía abdominal) con entrevista telefónica, recogiendo los siguientes datos:

- Edad, sexo y raza.
- Antecedentes familiares de primer grado de enfermedad de la aorta.

- Evidencia documentada de diagnóstico previo de alguna de las siguientes patologías prevalentes: HTA, diabetes mellitus (DM), dislipemia (DL), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y arteriopatía periférica (claudicación intermitente y/o afectación del territorio carotídeo con evidencia de lesiones oclusivas en las pruebas de imagen).
- Obesidad: índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m².
- Tabaquismo: activo o ex fumador (mínimo 5 paquetes/año durante 5 años consecutivos, independientemente del tiempo desde el abandono).
- Cardiopatía isquémica: historia previa de bypass aortocoronario, revascularización percutánea o evento coronario agudo en tratamiento médico y actualmente en seguimiento, con independencia del número de ingresos hospitalarios desde su diagnóstico.
- Insuficiencia renal crónica (IRC): definida como grado leve/moderado cuando la tasa de filtrado glomerular se situaba entre 30-89 ml/min/1,73 m², y grado severo/terminal si la tasa era inferior a 29 ml/min/1,73 m² o el paciente se encontraba en programa de hemodiálisis.
- Válvula aórtica bicúspide (sólo en casos de patología de aorta ascendente).
- Síndromes de Marfan, Loeys-Dietz y Ehlers-Danlos: siempre que el paciente tuviese un diagnóstico genético previo. En casos de Marfan, también se consideró como diagnóstico la presencia de dos alteraciones de la tríada (una de ellas: aneurisma de aorta ascendente).

Los datos fueron analizados mediante Software SPSS v. 17.0, realizándose análisis univariante (estudio de prevalencia global); bivariante (test chi cuadrado) y multivariante (regresión logística binaria). Consideramos $p < 0,05$ como resultado estadísticamente significativo.

Resultados

El número total de pacientes estudiados fue de 151, pertenecientes en su totalidad a la raza blanca. Las características basales de la cohorte se exponen en la [tabla 1](#).

La prevalencia global de aneurismas fue del 85,9% (n = 135), mientras que para las disecciones y/o hematomas intramurales fue del 14,1% (n = 16). No hubo ningún caso de úlcera aórtica.

Los aneurismas fueron más prevalentes a nivel abdominal (95,7%, n = 90), siendo la aorta infrarrenal el territorio afectado en el 89,36% de estos casos.

De forma global para localizaciones torácicas, la aorta ascendente se vio afectada en el 54,38% (n = 31) de los casos, la torácica descendente en el 42,11% (n = 24) y el cayado de forma aislada en el 3,51% (n = 2).

El 54,17% de los aneurismas de aorta ascendente asociaron válvula aórtica bicúspide. No hubo casos de síndrome de Loeys-Dietz ni Ehlers-Danlos.

Tabla 1 – Prevalencia global de factores de riesgo y enfermedades asociadas. Análisis bivalente entre los grupos de patología de aorta torácica y aorta abdominal.

Variable	Patología de aorta, global (n = 151)	Aorta torácica (n = 57, 33,5%)	Aorta abdominal (n = 94, 55,3%)	p
Sexo masculino	137 (90,6%)	45 (78,9%)	92 (97,9%)	0,001
Edad <50 años	14 (10,6%)	15 (26,3%)	3 (3,2%)	0,003
Edad de 50-70 años	62 (41,2%)	28 (49,1%)	37 (39,4%)	0,122
Edad >70 años	75 (48,2%)	14 (24,6%)	54 (57,4%)	0,002
Antecedentes familiares	7 (4,64%)	5 (8,8%)	2 (2,1%)	0,173
Síndrome de Marfan	7 (4,64%)	6 (10,5%)	1 (1,1%)	0,029
HTA	129 (82,4%)	47 (82,5%)	76 (80,9%)	0,667
Tabaco	110 (70,6%)	28 (49,1%)	80 (85,1%)	0,001
DL	76 (51,8%)	20 (35,1%)	57 (60,6%)	0,008
DM	25 (16,5%)	7 (12,3%)	17 (18,1%)	0,736
IMC >30 kg/m ²	97 (62,4%)	35 (61,40%)	68 (72,34%)	0,410
ACV	22 (14,7%)	5 (8,8%)	18 (19,1%)	0,188
EAP	34 (22,8%)	8 (14%)	25 (26,6%)	0,318
EPOC	29 (17,1%)	5 (8,8%)	20 (21,3%)	0,102
Enfermedad coronaria	35 (22,9%)	4 (7%)	31 (33%)	0,001
IRC	(1): 29 (19,4%) (2): 6 (4,7%)	7 (12,28%)	15 (15,98%)	0,064

Las variables cualitativas se expresan como n (%).

El análisis estadístico se realiza mediante el test chi cuadrado.

Se señalan los resultados para los cuales se obtuvo significación estadística.

ACV: Accidente cerebrovascular; DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; IRC: insuficiencia renal crónica. (1): leve/moderada. (2): grave/terminal.

Tabla 2 – Análisis multivariante. Enfermedad de la aorta abdominal.

Variable	OR (IC del 95%)	p
Tabaco	3,23 (1,39-5,73)	0,021
Dislipemia	3,22 (1,26-6,27)	0,015
Enfermedad coronaria	4,65 (2,11-10,75)	0,025

Datos ajustados según edad y sexo masculino.

Se emplea la regresión logística binaria.

Se muestran las variables para las que se obtuvo significación estadística, que fueron los casos de patología de aorta abdominal.

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

El análisis bivalente para ambas localizaciones se muestra en la [tabla 1](#). En los casos de enfermedad de la aorta torácica, la edad < 50 años (26,3 vs 3,2%; p = 0,003) y el síndrome de Marfan (10,5 vs 1,1%; p = 0,029) fueron las variables estadísticamente significativas. Por el contrario, para las localizaciones abdominales se identificaron como tales el sexo masculino (97,9 vs 78,9%; p = 0,001), edad >70 años (57,4 vs 24,6%; p = 0,002), tabaco (85,1 vs 49,1%; p = 0,001), dislipemia (60,6 vs 35,1%; p = 0,008) y enfermedad coronaria previamente sintomática (33 vs 7%, p = 0,001).

En el análisis multivariante se obtuvo significación estadística en patología de aorta abdominal para el tabaquismo (odds ratio [OR], 3,23), dislipemia (OR, 3,22) y cardiopatía isquémica (OR, 4,65) ([tabla 2](#)).

Discusión

El riesgo cardiovascular global de la población española es elevado, con prevalencias de HTA del 66,7%, de obesidad del 48,3% y de tabaquismo del 41,1%⁵. Nuestros resultados muestran prevalencias superiores en pacientes con enfermedad de la

aorta tanto torácica como abdominal, poniendo de manifiesto el elevado perfil de riesgo subyacente.

A este hecho se suma, además, la agregación familiar, que constituye un marcador de riesgo en cualquier localización, existiendo un incremento del riesgo del 50% para aneurismas de aorta abdominal en pacientes con familiares de primer grado afectados⁶. Esta localización ha sido objeto de la mayoría de estudios realizados en los últimos años, destacando la existencia de enfermedad coronaria asintomática hasta en el 29% en algunas series⁷. La DL asociada en un amplio porcentaje de ellos justifica el tratamiento hipolipemiante, disminuyendo el ritmo de crecimiento en tamaños inferiores a 55 mm⁸.

La hiperhomocisteinemia es otro factor en investigación por su posible asociación con la evolución hacia la ruptura aneurismática abdominal⁹. En nuestro trabajo, este factor no fue cuantificado.

Resulta llamativo que la DM haya mostrado una asociación inversa con aneurismas a este nivel, un hecho que debe ser objeto de estudios exhaustivos para su confirmación¹⁰.

Si hablamos de la aorta ascendente, nuestros resultados confirman una vez más la frecuente asociación de la válvula bicúspide con los aneurismas en esta localización. Este hecho viene motivado por la propia patología intrínseca e incrementado por la insuficiencia valvular, con necesidad de tratamiento quirúrgico en muchas ocasiones ([fig. 1](#)).

Respecto a la enfermedad de la aorta torácica descendente, a pesar de relacionarse con procesos infecciosos, arteritis y malformaciones tipo coartación, en nuestros pacientes no se detectaron este tipo de patologías, siendo destacable la presencia de síndrome de Marfan. Se presentó en un 6,3% de ellos, lo cual pone de manifiesto el efecto sinérgico de los FRCV asociados, junto con la posible coexistencia de otros factores etiológicos aún por aclarar.

Por último, deben tenerse en cuenta las principales limitaciones de este trabajo. Dado que se trata de un estudio

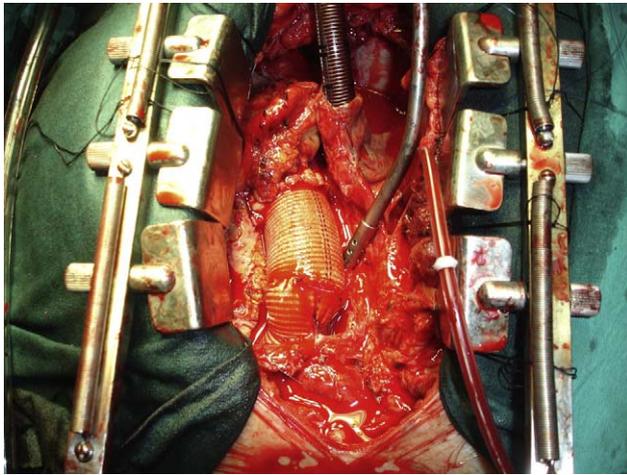


Figura 1 – Sustitución de aorta ascendente y hemiarco por injerto protésico de Dacron, como consecuencia de un aneurisma a este nivel.

retrospectivo y observacional, no podemos plantear la existencia de una relación causal directa de los distintos factores estudiados sobre uno u otro segmento de la aorta; simplemente nos limitamos a analizar los datos de una forma descriptiva en el grupo de pacientes escogidos.

Además, la mayoría de los pacientes derivados a nuestro servicio se deben a hallazgos casuales de la enfermedad tras algún tipo de exploración rutinaria (siendo los aneurismas los más prevalentes), y por tanto, esto se ve reflejado en la muestra escogida. Debido a este hecho, quedan excluidos de este estudio los pacientes con enfermedad de la aorta desconocida y que, por lo tanto, no están en seguimiento, siendo sin duda un grupo interesante para la valoración de los potenciales factores de riesgo que puedan presentar.

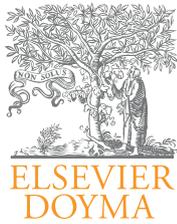
Conclusiones

Existe un amplio espectro de factores de riesgo en función de la localización anatómica de la enfermedad de la aorta.

Los pacientes por debajo de 50 años con síndromes hereditarios presentan una mayor prevalencia de patología de la aorta torácica; mientras que la dislipemia, el tabaquismo y la cardiopatía isquémica son factores con mayor fuerza de asociación a la enfermedad de aorta abdominal. Estos hallazgos realzan la importancia de las medidas preventivas sobre los FRCV de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2288–95.
2. Forsdahl SH, Singh K, Solberg S. Risk factors for abdominal aortic aneurysms: A 7-year prospective study: The Tromso Study, 1994-2001. *Circulation.* 2009;119:2202–8.
3. Van Kuijk JP, Flu WJ, Dunckelgrun M, Bax JJ. Coronary artery disease in patients with abdominal aortic aneurysm: A review article. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2009;50:93–107.
4. Palazzuoli A, Gallotta M, Guerrieri G, Quatrini I. Prevalence of risk factors, coronary and systemic atherosclerosis in abdominal aortic aneurysm: Comparison with high cardiovascular risk population. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:877–83.
5. Medrano MJ, Cerrato E, Delgado M. Cardiovascular risk factors in spanish population: Meta-analysis of transversal studies. *Med Clin.* 2005;124:606–12.
6. Larsson E, Granath F, Swedenborg J. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2009;49:47–50.
7. Takigawa M, Yokoyama N, Yoshimuta T. Prevalence and prognosis of asymptomatic coronary artery disease in patients with abdominal aortic aneurysm and minor or no perioperative risks. *Circ J.* 2009;73:1203–9.
8. Mosorin M, Niemela E, Heikkinen J, Lahtinen J. The use of statins and fate of small abdominal aortic aneurysms. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:578–81.
9. Halazun KJ, Bofkin KA, Asthana S, Evans C, Henderson M. Hyperhomocysteinaemia is associated with the rate of abdominal aortic aneurysm expansion. *Eur J Endovasc Surg.* 2007;33:391–4.
10. Shantikumar S, Ajjan R, Porter KE. Diabetes and the abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:200–7.



Cardiocre

www.elsevier.es/cardiocore



Original breve

¿Debe operarse la trombosis protésica mitral grande no oclusiva?

Clara Jiménez-Rubio*, Ricardo Vivancos-Delgado, Beatriz Pérez-Villardón, Ana María García-Bellón, Ana María González-González, José Luis Delgado-Prieto, Joaquín Cano-Nieto, José María Sánchez Calle y Manuel De Mora-Martín

Servicio de Cardiología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de diciembre de 2010

Aceptado el 20 de mayo de 2011

On-line el 21 de julio de 2011

Palabras clave:

Prótesis valvular

Trombosis

Cirugía

Fibrinólisis

Keywords:

Valve prosthesis

Thrombosis

Surgery

Fibrinolysis

R E S U M E N

La trombosis protésica grande, con trombo >5 mm o $>0,8$ cm², tiene una elevada morbimortalidad. Presentamos una serie de 9 casos con trombosis protésica grande no oclusiva en posición mitral. El tratamiento inicial fue anticoagulación en 4 pacientes, fibrinólisis en 3 y cirugía en 2. Precizaron cirugía como tratamiento definitivo 8 de los 9 pacientes (89%). El tiempo medio hasta la intervención quirúrgica fue 6,7 días en la cirugía del mismo ingreso y 70,2 en los pacientes con reingreso, con un aumento medio del Euroscore de 9,05% y una tasa de éxito total de cirugía del 63%. La mortalidad total precoz fue del 33%, alcanzando el 55% en el seguimiento. La cirugía es posiblemente el tratamiento más eficaz en la trombosis protésica mitral grande, y el retraso en la decisión terapéutica puede determinar un aumento de mortalidad. Las terapias anticoagulante óptima y fibrinolítica resultan a menudo no definitivas y no exentas de complicaciones.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Should large non-obstructive prosthetic mitral valve thrombosis be surgically treated?

A B S T R A C T

Large prosthetic thrombosis, thrombus >5 mm or >0.8 cm², is associated with high morbidity and mortality. We present a series of 9 cases of large non-obstructive prosthetic thrombosis in the mitral position. The initial treatment was anticoagulation therapy in 4 patients, fibrinolysis in 3 and surgery in 2. Surgery was required as the definitive treatment in 8 of the 9 patients (89%). The mean time to surgery was 6.7 days from hospital admission and 70.2 days for patients who were readmitted, with a mean increase in the Euroscore of 9.05% and a surgery success rate of 63%. Total early mortality was 33%, reaching 55% during follow-up. Surgery is probably the most effective treatment for large prosthetic mitral valve thrombosis, and delay in therapeutic decision-making implies an increase in mortality. Optimal anticoagulant and fibrinolytic therapy are often not definitive and not without complications.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: june11580@hotmail.com (C. Jiménez-Rubio).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.05.005

Introducción

La trombosis protésica tiene una incidencia entre el 6 y el 9%, dependiendo de las series¹, y su morbimortalidad es de hasta un 50% en pacientes críticos². Actualmente la presencia de trombosis no oclusiva es la forma de presentación más frecuente debido al uso mayoritario de prótesis bidisco y al diagnóstico cada vez más precoz por ecocardiografía transesofágica (15-18% de pacientes asintomáticos)^{2,3}. Se ha descrito una relación directa entre el tamaño o área del trombo (medido en mm o cm²) y el éxito terapéutico y aparición de complicaciones, de forma que a mayor tamaño o área, menos probabilidad de éxito y más probabilidad de complicaciones³. De ahí que, dependiendo de la estabilidad hemodinámica, el tratamiento de elección de trombos mayores de 5 mm o con áreas superiores a 0,8 cm² sea el tratamiento anticoagulante óptimo o la cirugía⁴⁻⁶. No obstante, en la mayoría de estos pacientes existe un elevado riesgo quirúrgico inicial, y en la literatura actual no se dispone de una respuesta terapéutica definitiva.

Métodos

Se realizó un estudio observacional de todos los casos de trombosis protésica mitral recogidos entre los años 1998 y 2009.

El diagnóstico de sospecha fue clínico en pacientes portadores de prótesis mitral metálica con insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular (ACV) o síncope, disminución o ausencia de ruidos protésicos y niveles mayoritariamente bajos de anticoagulación.

En todos se realizó ecocardiograma transtorácico, transesofágico y escopia hemodinámica. Mediante ecocardiografía se calculó el gradiente transmitral en doppler continuo y proyección de 4 cámaras, estimando el área valvular mitral a través del tiempo de hemipresión según la fórmula de Hatle. La presencia de trombo protésico se cuantificó en imágenes 2D en proyecciones de eje largo y 4 cámaras, midiendo en mm el eje mayor del mismo.

Se seleccionaron los casos mediante el hallazgo de trombo sobre prótesis metálica mitral con un tamaño >5 mm.

La terapia inicial se estableció según criterio médico, en función de la situación hemodinámica del paciente, la comorbilidad y el riesgo quirúrgico (Euroscore).

Se mantuvo la estancia en UCI y la monitorización de los pacientes durante al menos 48 h tras el tratamiento, y se realizó ecocardiograma transesofágico de control según necesidades clínicas y previo al alta en todos los pacientes.

El seguimiento en consulta fue clínico, analítico (control estrecho de anticoagulación) y mediante ecocardiografía transtorácica.

Resultados

Se seleccionó una serie de 9 casos de trombosis protésica mitral grande no oclusiva. La edad media fue de 54,2 ± 9,8 años, y el 77% eran mujeres. El motivo de ingreso se repartió entre insuficiencia cardiaca en 3 pacientes (Grado Funcional NYHA III-IV), presencia de ACV en 3 pacientes, y clínica de

Tabla 1 – Características basales y hallazgos ecocardiográficos

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Sexo	Mujer	Hombre	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Mujer	Hombre
Edad (años)	46	51	46	49	49	73	69	52	53
Tabaquismo	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No
HTA	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Diabetes	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
Dislipidemia	No	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí	Sí
FA	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	No	Sí
Etiología de la valvulopatía	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática
Tiempo hasta trombosis (días)	5	60	72	60	1	36	30	6	60
Tipo/tamaño de prótesis	ATS 27	St Jude 29	ATS 29	ATS 25	ATS 27	Carbomedics 25	ATS 25	ATS 27	ATS 29
Motivo de ingreso	IC	Síncope/DT	ACV	IC	Síncope/DP	ACV	IC	ACV	Síncope
INR de ingreso	1,5	1,6	1,3	1,8	3,6	1,2	1,2	1,3	1,6
Gradiente transmitral (mmHg)		10	4	12	0,7	9	1,4	9	8
Área mitral por Hatle (cm ²)	1,6	1	1,5	1,1	1,9	1,4	1,4	1,3	1
FE (%)	60	50	65	20	62	62	40	71	65
Tamaño trombo ETE (mm)	10	8	15	7	19	9	12	7	6

ACV: accidente cerebrovascular. ATS: prótesis metálica mitral bidisco de la casa comercial ATS Medical. Carbomedics: prótesis metálica mitral bidisco de la casa comercial Carbomedics. DP: derrame pericárdico. DT: dolor torácico. ETE: ecocardiograma transesofágico. FA: fibrilación auricular. FE: fracción de eyección. IC: insuficiencia cardiaca. St Jude: prótesis metálica mitral bidisco de la casa comercial St Jude Medical.

síncope asociado a derrame pericárdico o dolor torácico en otros 3 pacientes. La anticoagulación insuficiente como principal etiología estuvo presente en el 89%, con un INR medio de $1,6 \pm 0,7$; solo un paciente presentó cifras de anticoagulación óptima (INR 3,6). La mayoría de pacientes padecían de valvulopatía reumática (68%) y eran portadores de prótesis metálica bidisco de ATS medical de Medtronic (78%). El tiempo medio desde la sustitución valvular hasta la aparición de trombosis protésica fue de 36 meses (tabla 1).

La ecocardiografía transtorácica/transesofágica detectó inmovilidad de uno de los hemidiscos protésicos y área mitral reducida (fig. 1). Presentaban disfunción ventricular 3 pacientes, hipertensión pulmonar 3 pacientes e insuficiencia mitral relevante (grados II-III según turbulencia en aurícula izquierda) 2 pacientes. El tamaño medio del trombo fue de $10,3 \pm 4,3$ mm (tabla 1). En 2 pacientes se planteó diagnóstico diferencial con pannus por presencia en ecocardiografía de gran tamaño del trombo, movilidad no anárquica y tiempo desde implantación de prótesis prolongado, resuelto tras respuesta terapéutica favorable a fibrinolíticos. La escopia hemodinámica reveló reducción del ángulo de apertura protésico, mayoritariamente a expensas del disco posterior.

Se trataron con terapia anticoagulante óptima 4 pacientes; todos ellos presentaban estabilidad hemodinámica y alto riesgo quirúrgico/hemorrágico, 3 por antecedentes de ACV reciente o de repetición y el otro por historia de derrame pericárdico recidivante (se consideró según criterio médico más riesgo de sangrado con fibrinólisis o cirugía). Se administró heparina sódica intravenosa con controles seriados de TPTA cada 4 h, y en ningún caso se optó por tratamiento exclusivo con acenocumarol ± aspirina. La evolución no fue favorable en ninguno de ellos: 3 pacientes precisaron intervención quirúrgica de recambio protésico en el mismo ingreso, y uno, fibrinólisis efectiva con uroquinasa.

El tratamiento inicial con fibrinólisis se prescribió en 3 pacientes, uno en situación de edema agudo de pulmón (EAP) y todos con riesgo quirúrgico elevado, principalmente por intervenciones quirúrgicas previas. Los regímenes de fibrinólisis fueron 3 pacientes tratados con rTPA y estreptoquinasa. Todos presentaron buen resultado inmediato con alta, pero con posterior reingreso por persistencia clínica que precisó intervención quirúrgica definitiva.

El tratamiento con cirugía se estableció precozmente solo en 2 pacientes, y en ambos se había desestimado el tratamiento con fibrinolíticos por alto riesgo de sangrado ante antecedentes de ACV hemorrágico. Uno de ellos murió a las pocas horas de la intervención en situación de EAP y el otro fue alta con resultado satisfactorio.

En la evolución, por tanto, precisaron cirugía como tratamiento definitivo 8 de los 9 pacientes (89%). La indicación de cirugía en un segundo tiempo fue fallo de terapia inicial con empeoramiento de situación clínica en 3 pacientes, y reingreso por persistencia clínica en otros 3. El promedio de tiempo total hasta la intervención quirúrgica fue de 29,14 días, de 6,7 días para la cirugía en el mismo ingreso, y de 70,2 días para la intervención de reingreso. La tasa de éxito quirúrgico fue del 63%. No se encontró relación entre el éxito terapéutico y el número de días hasta la cirugía. Se calculó el Euroscore logístico como medida de riesgo quirúrgico al ingreso,

Tabla 2 – Tratamiento, complicaciones y seguimiento

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tratamiento inicial	Aco	Fib	Qca	Fib	Aco	Aco	Qca	Aco	Fib
Segundo tratamiento	Fib	Qca	Qca	Qca	Qca	Qca	Qca	Qca	Qca
Fibrinólisis	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	Sí
Fármaco fibrinolítico	Uroquinasa	rTPA/SK	rTPA	rTPA	No	No	No	No	rTPA
Cirugía	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Indicación de cirugía	Clinica	Clinica	Inicial	Clinica	Fallo de terapia	Fallo de	Inicial	Fallo de terapia	Clinica
	persistente y	persistente y	persistente y	persistente y	inicial	terapia inicial	persistente y	inicial	persistente y
	reingreso	reingreso	reingreso	reingreso	reingreso	reingreso	reingreso	reingreso	reingreso
Tiempo hasta cirugía (días)	60	60	6	90	6	10	3	11	60
EuroSCORE ingreso (%)	11,10	15,47	8,81	55,29	5,48	25,48	22,86	11,85	8,24
EuroSCORE prequirúrgico (%)	11,10	19,40	16,47	68,57	10,57	60,04	22,86	21,53	15,48
Complicaciones	ACV isquémico	ACV isquémico	60	24	FA	Muerte CV	Muerte CV	Muerte CV	32
Tiempo de seguimiento (meses)	144	120	Estable	Reingreso CV (IC)	Reingreso IC	Reingreso IC	Reingreso IC	Muerte No CV (TEP)	Muerte No CV (TEP)
Eventos seguimiento	Estable	Reingreso IC	Estable	Reingreso Muerte CV (IC)	Reingreso Muerte IC	Reingreso Muerte IC	Reingreso Muerte IC	Muerte No CV (TEP)	Muerte No CV (TEP)

Aco: anticoagulación; ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; Fib: fibrinólisis; IC: insuficiencia cardiaca; Qca: cirugía; TEP: tromboembolismo pulmonar.



Figura 1 – Las imágenes de ecocardiografía transesofágica muestran la presencia de un trombo grande sobre prótesis mitral metálica que provoca obstrucción y restricción del flujo de uno de los hemidiscos.

obteniéndose una media de 18,28% (intervalo, 5,48-55,29%), y previo a cirugía una media de 27,33% (intervalo, 10,57-68,57%), aumento medio de 9,05%.

Tras el tratamiento presentaron ACV isquémico 2 pacientes (ambos con tratamiento previo fibrinolítico, 50% de los pacientes tratados con fibrinólisis) y FA de novo un paciente. La mortalidad intrahospitalaria fue de 3 pacientes (33%). En el seguimiento a largo plazo hubo solo una muerte de etiología cardiovascular. La tasa de reingreso por insuficiencia cardiaca fue del 33%, y solo 2 pacientes se mantuvieron libres de eventos con seguimiento en consulta. El tiempo medio de seguimiento fue 73,3 meses. La mortalidad total fue del 55% (tabla 2).

Discusión

El tratamiento de elección para la trombosis protésica grande no está bien establecido en la literatura actual, y no existen series bibliográficas específicas⁶⁻¹⁰. En las revisiones descritas la cirugía se postula como el tratamiento más exitoso a corto y a largo plazo¹¹⁻¹⁴ (hasta un 89% de los casos)¹⁴, y la fibrinólisis presenta un elevado número de complicaciones embólicas^{15,16} (15-20%)^{14,16} y de recidivas trombóticas (28%)¹⁴. El tratamiento anticoagulante óptimo queda reservado para casos seleccionados con estabilidad hemodinámica y alto riesgo quirúrgico y embólico^{6,11}. Muchos de los pacientes con trombos grandes presentan un riesgo quirúrgico no despreciable, lo cual implica el uso frecuente de tratamiento anticoagulante o fibrinolítico, que a menudo resulta no definitivo y no exento de complicaciones.

En nuestra serie, la mayoría de los pacientes (78%) son tratados inicialmente con terapia anticoagulante o fibrinolítica. Presentan una alta tasa de fracaso y necesidad de cirugía posterior (89%), un importante número de complicaciones (ACV isquémico en el 50% de las fibrinólisis) y un importante aumento del riesgo quirúrgico (aumento medio de Euroscore de 9,05%). El tratamiento quirúrgico, no obstante, aun siendo en su mayoría en un segundo tiempo, presenta una tasa de éxito importante (63%).

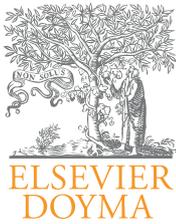
Concluimos que la trombosis protésica mitral grande es una grave complicación con una considerable morbimortalidad a corto y a largo plazo, independientemente de la terapia utilizada. En nuestra serie, a pesar de la limitación de un bajo número de pacientes, la cirugía resulta un tratamiento más

exitoso y definitivo, y por tanto, asumiendo el riesgo quirúrgico individual, podría ser considerada la terapia inicial en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lengyel M, Horstkotte D, Voller H, et al. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis.* 2005;14:567-75.
2. Akhter MW, Rahimtoola SH. Update in the clinical management of valvular heart disease. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:333-41.
3. Roudaut R, Serri K, Lafitte S, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:77-84.
4. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart.* 2007;93:137-42.
5. Rahimtoola SH. The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:760-70.
6. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology and American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2006;114:e84-231.
7. Durrleman N, Pellerin M, Bouchard D, et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1388-92.
8. Lengyel M. Thrombolysis should be regarded as first-line therapy for prosthetic valve thrombosis in the absence of contraindications. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:325.
9. Azpitarte J, Sánchez-Ramos J, Urda T, et al. Trombosis valvular protésica: ¿cuál es la terapia inicial más apropiada? *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:1367-76.
10. Alpert JS. The thrombosed prosthetic valve. Current recommendations based on evidence from the literature. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:659-60.
11. Tamura K, Nakahara H, Furukawa H, et al. A case of mitral regurgitation with a giant thrombus. *Kyobu Geka.* 2002;55:249-51.
12. Roudaut R, Roques X, Lafitte S, et al. Surgery for prosthetic valve obstruction. A single center study of 136 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:868-72.
13. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, et al. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:646-50.

-
14. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:269-77.
 15. Nagy A, Dénes M, Lengyel M. Predictors of the outcome of thrombolytic therapy in prosthetic mitral valve thrombosis: a study of 62 events. *J Heart Valve Dis.* 2000;18: 268-75.
 16. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41: 653-8.



Artículo especial

Utilidad de las técnicas ecocardiográficas emergentes (speckle tracking y ecocardiografía tridimensional) en el manejo de pacientes con indicación de terapia de resincronización cardiaca

Usefulness of emerging echocardiographic techniques (speckle tracking and tridimensional echocardiography) in the management of patients with indication of cardiac resynchronization therapy

Elías Romo Peñas*, Martín Ruiz Ortiz, María Dolores Mesa Rubio, Mónica Delgado Ortega, Juan Carlos Castillo Domínguez, Amador López Granados, José María Arizón del Prado y José Suárez de Lezo

Servicio de Cardiología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de abril de 2011

Aceptado el 3 de mayo de 2011

On-line el 5 de julio de 2011

Introducción

La terapia de resincronización cardiaca (TRC) está actualmente indicada en pacientes con insuficiencia cardiaca en clase funcional avanzada refractaria a tratamiento médico, fracción de eyección severamente deprimida y QRS ancho, como marcador de asincronía interventricular y/o intraventricular¹. En esta población se ha demostrado que la TRC mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la función ventricular y reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca y la mortalidad².

El criterio clásico para establecer si hay asincronía es la duración del QRS >120-150 ms. Sin embargo, este parámetro

no es un predictor óptimo de la eficacia de la TRC, ya que aproximadamente un tercio de los pacientes que reciben un resincronizador no muestran mejoría clínica ni ecocardiográfica tras la activación del dispositivo. Este dato, confirmado en varias series, indica que los criterios de inclusión utilizados en la mayoría de los estudios sobre TRC (duración del QRS >120 ms, fracción de eyección <35% e insuficiencia cardiaca en clase funcional de la New York Heart Association \geq III) seleccionan una población bastante heterogénea y son demasiado generales para separar de forma óptima a los pacientes que responden a la TRC de los no respondedores. Por ese motivo se han introducido diversas medidas ecocardiográficas como complemento o alternativa al uso de la duración del QRS para estimar el grado de asincronía³. Sin embargo, el proceso

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elias.romo.sspa@juntadeandalucia.es (E. Romo Peñas).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.05.002

de deformación mecánica en estos pacientes es muy complejo y presenta amplias diferencias regionales, por lo que su evaluación es difícil. De hecho, las técnicas ecocardiográficas habitualmente utilizadas tienen gran variabilidad entre observadores y, por el momento, su sensibilidad y su especificidad son reducidas y no han demostrado que mejoren significativamente la selección de pacientes con respecto a la efectuada por la duración del QRS⁴. La decepción que han supuesto los resultados de este estudio multicéntrico a gran escala abre la puerta a ciertas disyuntivas: ¿quedará relegada la ecocardiografía, como hasta ahora, a la identificación de pacientes con ventrículos dilatados y mala contractilidad, al indudable papel, pero puntual, de la optimización del dispositivo ya implantado, y al seguimiento expectante de la evolución de dichos ventrículos/pacientes? ¿O bien los continuos avances y novedades en las distintas técnicas ecocardiográficas permitirán al fin que la información aportada por dichas técnicas ocupe un lugar más relevante en la toma de decisiones del paciente candidato a, o portador de, un dispositivo de TRC?

Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico de la ecocardiografía dos valiosas técnicas que, presumiblemente, añaden luz en varios puntos. La primera de ellas es el análisis de la movilidad miocárdica mediante imágenes bidimensionales en escala de grises (*speckle tracking*)⁵. Este método identifica en la imagen ecocardiográfica del miocardio puntos concretos (*speckles*) que, por su patrón de «ruido», pueden ser seguidos (*tracked*) a lo largo de todo el ciclo cardiaco y ser relacionados con los adyacentes. Esto nos permite analizar el desplazamiento de áreas concretas del miocardio, la velocidad con que lo hace, la deformación que ocasiona en el miocardio (engrosamiento, adelgazamiento, alargamiento, acortamiento...) en cualquier dirección del espacio (longitudinal, radial y circunferencial), superando así las limitaciones del Doppler tisular (dependencia del ángulo de incidencia, una única dirección de estudio por proyección) e incrementando la cantidad de información y su exactitud. Esta técnica ha dado resultados prometedores en la valoración de asincronías intraventriculares en candidatos a TRC⁶ y en el cálculo automático de volúmenes y función sistólica ventricular izquierdos⁷.

La segunda técnica novedosa es la ecocardiografía tridimensional en tiempo real (eco 3D). El estudio pionero de Kapetanakis⁸ definió el Systolic Dyssynchrony Index (DI) para evaluar la asincronía. La eco 3D nos permite ver de forma más global y en un solo ciclo la hemodinámica ventricular. Por ello, se espera que ayude a seleccionar mejor a los candidatos a resincronización. Su capacidad para identificar los segmentos más retrasados y su corrección tras la TRC se ha relacionado con los beneficios obtenidos en el remodelado ventricular a corto⁹ y a largo plazo¹⁰. Además permite la cuantificación de los volúmenes del ventrículo izquierdo con una exactitud comparable a la de la cardi resonancia magnética¹¹.

Nuestro objetivo es aplicar estas dos nuevas técnicas ecocardiográficas en la evaluación de los pacientes a los que se indique una TRC, investigar si la información que aportan en cada una de las fases de su estudio (estudio basal preimplante, optimización postimplante, seguimiento a corto, medio y largo plazo) es relevante a la hora de tomar decisiones en su manejo o de establecer un pronóstico.

Pacientes y métodos

La población de estudio estará formada por todos los pacientes consecutivos a los que se les implante de manera electiva un dispositivo de TRC, con o sin desfibrilador automático añadido, de acuerdo a las guías clínicas actualmente en vigor. El estudio se ajustará a las recomendaciones de Helsinki para estudios médicos, y se solicitará el consentimiento informado de los pacientes para ser incluidos en él.

A todos los pacientes se les realizará una evaluación clínica y ecocardiográfica estándar y, una vez decidida la indicación de la terapia, se practicará un estudio ecocardiográfico adicional destinado a la identificación, localización y cuantificación de la asincronía basal mediante las nuevas técnicas de imagen, y de la asincronía de volúmenes y velocidades de deformación de forma global y regional. Los estudios serán realizados con un equipo IE33 de Philips. Se procederá a la adquisición digital de imágenes bidimensionales con técnica de *speckle tracking* de al menos 3 ciclos cardiacos en proyecciones apical de 4 y 2 cámaras, y en paraesternal de eje corto a nivel basal, medio y apical. Por medio de una sonda tridimensional se obtendrán también en cada estudio al menos tres ciclos de un volumen completo cardiaco. Las imágenes serán enviadas a una estación de trabajo para su análisis diferido. El análisis se realizará mediante el programa informático QLab de Philips. Para el estudio de asincronía se evaluará la deformación y la velocidad de deformación en cada uno de los segmentos miocárdicos, así como los tiempos a los máximos valores de dichos parámetros, y se calcularán las diferencias segmentarias entre los tiempos observados. Igualmente se calcularán las curvas de volumen regional por ecocardiografía tridimensional y las diferencias temporales entre ellas. Siempre que sea posible se identificarán los segmentos más retrasados. El índice de asincronía evaluará la magnitud de la asincronía global.

Para una más exacta documentación de la capacidad funcional de cada paciente se le realizará una ergoespirometría con protocolo de Naughton en rampa continua y una estimación del umbral anaeróbico. El tiempo transcurrido desde el estudio basal hasta el implante deberá ser <1 semana.

Tras el implante y antes del alta hospitalaria se realizará el estudio de optimización y evaluación ulterior de asincronías residuales. La optimización se realizará de acuerdo a los criterios tradicionales.

Se programarán estudios seriados de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses. Se realizarán estudios no programados siempre que haya un ingreso hospitalario o si es requerido por el cardiólogo clínico responsable por una evolución insatisfactoria.

Para analizar la variabilidad interobservador, el 10% de los estudios serán seleccionados de forma aleatoria para ser evaluados de manera independiente por un segundo investigador; esta evaluación se repetirá de nuevo trascurrido al menos 1 mes de la primera para analizar la variabilidad intraobservador.

La información obtenida de manera adicional será incluida en una base de datos pero no constará en el informe ecocardiográfico para no interferir con las decisiones clínicas.

Se considerarán como respondedores los pacientes en los que no haya eventos clínicos en el seguimiento, mejore la

capacidad funcional, se reduzcan los volúmenes ventriculares y mejore la función sistólica. Se considerarán eventos clínicos la muerte, el trasplante cardíaco o el ingreso hospitalario no programado por insuficiencia cardíaca.

Para el análisis estadístico de los datos se empleará el programa SPSS v 12.0. Se comprobará el ajuste a la normalidad de los valores de las variables cuantitativas por el test de Kolmogorov-Smirnoff y se describirán las variables cuantitativas como la media \pm desviación estándar o bien como mediana y percentiles 25 y 75 según se ajusten o no, respectivamente, a la distribución normal. Se establecerán dos grupos, respondedores y no respondedores, de acuerdo con los criterios anteriormente descritos, y se realizará una comparación de la diferencia de tiempos a la máxima deformación y velocidad de deformación en segmentos contralaterales, así como del DI, entre ambos grupos. Las comparaciones se realizarán con el test de la t de Student o U de Mann-Whitney, según sea apropiado. Se obtendrán curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para determinar los valores de corte que optimicen la sensibilidad y la especificidad de los valores cuantitativos para pronosticar la falta de respuesta a la TRC. Se considerarán significativos valores de $p < 0,05$.

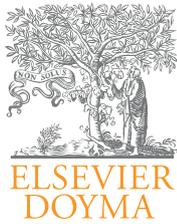
La inclusión de pacientes se inició el 1 de junio de 2009. Dado que nuestro centro viene realizando anualmente entre 20 y 25 implantes de TRC, es previsible que ese número se mantenga o aumente ligeramente en el transcurso del tiempo; el seguimiento mínimo para cada paciente será de 1 año.

Financiación

Este proyecto recibió un premio de Investigación de la Sociedad Andaluza de Cardiología del año 2010.

BIBLIOGRAFÍA

- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2007;28:2256-95.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al., Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
- Moya-Mur JL, Pérez de Isla L, Blanco-Tirados BM, et al. Valoración ecocardiográfica de la asincronía. *Rev Esp Cardiol*. 2005;5:35-45.
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. 2008;117:2608-16.
- Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound*. 2007;5:27.
- Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1944-52.
- Nishikage T, Nakai H, Mor-Avi V, et al. Quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:82-8.
- Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography. A technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. 2005;112:992-1000.
- Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, et al. Real-time three-dimensional echocardiography permits quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony and predicts acute response to cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:392-9.
- Becker M, Hoffmann R, Schmitz F, et al. Relation of optimal lead positioning as defined by three-dimensional echocardiography to long-term benefit of cardiac resynchronization. *Am J Cardiol*. 2007;100:1671-6.
- Pouleur AC, Le Polain de Waroux JB, Pasquet A, et al. Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging. *Heart*. 2008;94:1050-7.



Artículo especial

Papel de la microcirculación coronaria en las enfermedades cardíacas

Antonio Luis Arrebola-Moreno^{a,*}, Alejandro Recio-Mayoral^b y Juan C. Kaski^c

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^c Cardiovascular Sciences Research Centre, St George's Hospital, University of London, Londres, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de febrero de 2011

Aceptado el 17 de marzo de 2011

On-line el 5 de julio de 2011

Palabras clave:

Microcirculación coronaria

Función endotelial

Disfunción endotelial

Síndrome X cardíaco

Angina postrevascularización

Síndrome Tako-Tsubo

Síndrome de discinesia apical

transitoria

Miocardiopatía hipertrófica

Miocardiopatía dilatada

Keywords:

Coronary microcirculation

Endothelial function

Cardiac dysfunction

Cardiac Syndrome X

Post-revascularization angina

Tako-Tsubo syndrome

Transient apical ballooning

R E S U M E N

Cada vez existe mayor evidencia de que la microcirculación coronaria (MC) desarrolla un papel crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades cardíacas. La función de ésta, junto a la función endotelial, son la piedra angular para entender algunas enfermedades como el síndrome X cardíaco, así como el fenómeno de «no reflujo» o la angina postrevascularización coronaria. La disfunción de la MC también constituye la base para las teorías más importantes a la hora de explicar otras enfermedades del síndrome Tako-Tsubo y así mismo también parece contribuir a la perpetuación y progresión de miocardiopatías tanto primarias como secundarias. Por lo tanto, su comprensión en detalle permitirá el desarrollo de modelos de detección precoz de la enfermedad cardiovascular (ECV), el abordaje de muchas ECV desde el inicio, así como el desarrollo de nuevas terapias.

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of coronary microcirculation in cardiac diseases

A B S T R A C T

There is increasing evidence that the coronary microcirculation (CM) plays an important role in the pathophysiology of numerous cardiac diseases. The CM function, along with the endothelial function, are the cornerstone for understanding some diseases like the cardiac syndrome X, as well as the phenomenon of post-revascularization coronary artery disease, such as the «no reflow» phenomenon or post-revascularization angina. CM dysfunction is also the basis of the most important theories to explain other diseases like Tako-Tsubo syndrome, and also seems to contribute to the perpetuation and progression of both primary and secondary cardiomyopathies. Therefore, understanding it accurately will enable new

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alam.1981@hotmail.com (A.L. Arrebola-Moreno).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.03.004

Hypertrophic cardiomyopathy
Dilated cardiomyopathy

early screening methods to be developed for cardiovascular diseases (CVD), addressing many CVD from the beginning, as well as the development of new therapies.

© 2011 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Cada vez existe mayor evidencia de que la microcirculación coronaria (MC), entendida ésta como los vasos coronarios de diámetro inferior a 300 micras, desarrolla un papel crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades cardíacas. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad o tabaquismo, cuentan con una reconocida capacidad para inducir el desarrollo de arteriosclerosis en los vasos epicárdicos, pero también afectan profundamente la función y estructura de la MC. Esto, a largo plazo, contribuye al desarrollo, a la perpetuación y a la progresión de numerosas enfermedades cardiovasculares (ECV).

El descubrimiento y la implicación de la disfunción de la MC y su papel en diversas ECV han permitido entender mejor la fisiopatología de algunas de ellas, y es posible que, en un futuro, permitan llevar a la práctica clínica maniobras de detección precoz de ciertas ECV en las que la MC se afecta precozmente, así como desarrollar terapias dirigidas a eliminar los procesos deletéreos que derivan de su disfunción.

Se han utilizado diversos métodos para intentar medir la presencia de disfunción de la MC, entre ellos: ecocardiografía transtorácica con y sin contraste, o intracoronaria; TIMI frame count corregido, grado de perfusión miocárdica TIMI y grado de hiperemia miocárdica en la coronariografía, medidas del flujo de reserva coronario tras fármacos como dipiridamol o adenosina; biopsia endomiocárdica; y otros, como: PET, SPECT, resonancia magnética nuclear, Doppler intracoronario y microtomografía.

La disfunción microvascular, dependiendo del marco donde tenga lugar, se puede clasificar en¹:

- Disfunción microvascular coronaria sin enfermedad coronaria obstructiva o enfermedad miocárdica. Un ejemplo clínico de esta condición es el síndrome X cardíaco. En muchos casos este síndrome está correlacionado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular (p. ej., tabaco, hipertensión, diabetes y resistencia a la insulina). Clínicamente estos pacientes se presentan como individuos con angina crónica estable, y puede identificarse más objetivamente mediante el cálculo no invasivo de la reserva de flujo coronario (RFC).
- Disfunción coronaria microvascular en presencia de lesiones coronarias obstructivas. Puede ocurrir tanto en el seno de una angina estable como de un síndrome coronario agudo con o sin elevación de ST. Esta entidad es más difícil de identificar, y para ello se necesita un abordaje integral, teniendo en cuenta el contexto clínico y el uso combinado de técnicas invasivas y no invasivas. Existe alguna evidencia de que algunas intervenciones específicas pueden prevenir o limitar la isquemia miocárdica en estos pacientes.

- Disfunción coronaria microvascular en pacientes con enfermedad miocárdica, por ejemplo el síndrome de discinesia apical transitoria o Tako-Tsubo, las miocardiopatías primarias o secundarias. Este tipo se sostiene la mayor parte de las veces por un remodelado adverso de las arteriolas coronarias intramurales. Se puede identificar mediante cálculo invasivo y no invasivo de la RFC y puede llegar a producir isquemia miocárdica. No queda claro si el tratamiento médico puede revertir algunos casos. Tiene lugar en miocardiopatías primarias (p. ej., miocardiopatía dilatada e hipertrófica) y secundarias (hipertensiva y valvular).
- Disfunción microvascular de origen iatrogénico. Por ejemplo, en pacientes después de la administración de alfa-adrenérgicos, o en los que desarrollan angina postrevascularización miocárdica. Este último tipo parece ser provocado por vasoconstricción severa o embolización distal de la circulación coronaria. Se puede identificar mediante medidas invasivas y no invasivas por la reducción de la RFC, que parece revertir espontáneamente a las semanas de la revascularización. El tratamiento farmacológico ha demostrado restaurar la RFC de forma precoz y puede también mejorar el pronóstico clínico. La posibilidad de embolización distal se puede reducir mediante el uso de dispositivos durante procedimientos de alto riesgo.

Angina con arterias coronarias normales (síndrome X cardiovascular)

Un capítulo importante en el papel de la MC lo juega la angina en pacientes sin lesiones angiográficamente significativas, lo que ocurre en torno al 10-30% de las coronariografías practicadas a síndrome X cardíaco (SXC) desde que el término fue acuñado por Kemp en 1973², y se mantiene como una entidad heterogénea que agrupa una variedad de mecanismos fisiopatológicos. Es definido habitualmente como dolor anginoso típico sin estenosis significativas en las arterias coronarias, después de la exclusión de otras causas de dolor torácico. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que a pesar de la normalidad de los vasos coronarios, los pacientes afectados presentaban signos electrocardiográficos y metabólicos de isquemia³. Así pues, a pesar de que su origen se encuentra hoy en día en debate, los estudios sugieren que la disfunción microvascular juega un importante papel en su génesis, hablándose ya en los trabajos de Cannon y Epstein⁴ del término «angina microvascular», haciendo resaltar la posibilidad de una disminución en la RFC. Desde entonces numerosos estudios han ido dirigidos a demostrar la presencia de esta disfunción microvascular anatómica y funcional. Diversos estudios han ido encaminados a demostrar la disfunción de la MC examinando la respuesta del flujo coronario utilizando diversas técnicas (termodilución, Doppler intracoronario, tomografía emisora de positrones, etc.) a diversos estímulos vasoactivos, tanto

vasodilatadores endotelio-dependientes (en respuesta a estimulación cardíaca o acetilcolina) y endotelio-independientes (dipiridamol o papaverina) como vasoconstrictores (ergonovina o hiperventilación), siendo capaces estos últimos incluso de inducir síntomas y/o signos de isquemia en algunos pacientes⁵. Defectos de perfusión miocárdica mediante radio-núclidos, una perfusión subendocárdica anormal mediante resonancia magnética, las anomalías de saturación de oxígeno en el seno coronario, los cambios de pH y la producción de lactato miocárdico sugieren también un origen isquémico de los síntomas en al menos una proporción de los pacientes. Esto podría ser causado por una constricción anormal de la MC, una disminución de su diámetro luminal o la disminución de su capacidad vasodilatadora.

Asimismo, en este tipo de pacientes tanto la disfunción endotelial como la inflamación parecen jugar un papel importante, ya que tanto marcadores inflamatorios como el CD40L⁶ como marcadores de la disfunción endotelial como es la endotelina-1⁷ se presentan en proporciones elevadas, subrayando su implicación en la fisiopatología de este síndrome.

El lugar exacto de la alteración microvascular está en debate: mientras que algunos autores incriminan a las arteriolas, otros indican que la disfunción es prearteriolar, en los vasos de entre 100-500 μ m que se encuentran entre los vasos epicárdicos y las arteriolas, a través de una disminución en la producción de factor relajante derivado del endotelio. De acuerdo con esta última hipótesis, la disfunción coronaria prearteriolar se dispersaría a través del miocardio. A través de esta inapropiada vasoconstricción y/o alteración de la vasodilatación prearteriolar en respuesta a una dilatación arteriolar metabólica o farmacológica se produciría isquemia en pequeñas regiones miocárdicas rodeadas de zonas con función microvascular normal⁸.

La disfunción endotelial parece jugar un papel importante en el pronóstico de estos pacientes, ya que si tradicionalmente los pacientes con SXC parecían tener un buen pronóstico a largo plazo, estudios más recientes indican que el pronóstico de estos pacientes pudiera ser no tan benigno como se pensaba, sobre todo en aquellos con evidencia de disfunción endotelial. Estos pacientes parecen tener mayor riesgo de desarrollar eventos cerebrovasculares y estenosis coronarias angiográficamente significativas⁹.

En este sentido, diversas estrategias terapéuticas han intentado actuar sobre la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, entre ellas la utilización de IECA, estatinas, biguanidas e inhibidores de la xantina oxidasa que recientemente han demostrado mejorar la función endotelial y reducir la carga isquémica. Los agentes antianginosos tratan principalmente los síntomas de isquemia, mientras que los que actúan sobre la disfunción endotelial pueden mejorar el pronóstico.

A pesar de su relativo buen pronóstico, la calidad de vida se ve claramente mermada en un elevado número de estos pacientes¹⁰. Su manejo resulta todo un reto para el cardiólogo, y su éxito depende generalmente de la identificación del mecanismo fisiopatológico predominante llevando a cabo una individualización del tratamiento. Serán necesarios consejos sobre el estilo de vida; tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (en particular el descenso importante de lípidos con estatinas), así como un abordaje multidisciplinar que incluya: intervención psicológica, entrenamiento físico y

terapia farmacológica. La terapia farmacológica abarca analgésicos, antianginosos, betabloqueantes y calcioantagonistas (en pacientes en los que se ha documentado isquemia) y nitratos (efectivos en el 50% de los pacientes)¹¹. Otros fármacos también parecen ser efectivos, pero la evidencia es aún escasa: nicorandil, alfabloqueantes, trimetazidina e inhibidores de la ECA¹⁰.

Dolor torácico postrevascularización

Otro escenario donde la MC cobra gran importancia es en aquellos pacientes que presentan dolores torácicos recurrentes a pesar de haber sido sometidos a una intervención de revascularización coronaria completa y aparentemente exitosa. La mayoría de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria o cirugía de revascularización experimentan una marcada mejoría de sus síntomas; sin embargo, algunos experimentan dolores torácicos recurrentes en las primeras 24 h después de una revascularización coronaria, y otros, dolores anginosos a largo plazo.

Cuando se aborda un paciente de estas características, lo primero que debe realizarse es descartar la presencia de complicaciones del procedimiento. En el caso de revascularización coronaria percutánea completa, estas complicaciones serían: disección, oclusión, perforación, espasmo coronario, hematoma intramural o embolización distal, revascularización incompleta y daño en adventicia por sobreexpansión; sin embargo, si se trata de cirugía de revascularización coronaria habrá múltiples causas potenciales, tanto no isquémicas (estereotomía, incisión cutánea, afectación del nervio) como isquémicas (p. ej., fallo en el injerto, escaso flujo del injerto por estenosis distales, espasmo coronario o tromboembolismo distal). Asimismo, otras causas, como las reestenosis tardías de stent, el deterioro de los injertos o la progresión de la enfermedad en el árbol nativo, podrán ser motivo de dolor torácico en el seguimiento a largo plazo.

Sin embargo, una proporción significativa de pacientes con dolor postrevascularización no presentan complicaciones ni lesiones obstructivas tras el estudio angiográfico. En estos pacientes, en los que la persistencia de obstrucción coronaria y la presencia de complicaciones han sido descartadas, el espasmo coronario, la disfunción endotelial y las alteraciones en la MC parecen ser las responsables.

Para remontarnos al origen de las investigaciones sobre daño miocárdico post-revascularización, vemos que ya en 1977 Bulkely et al¹² hablaban de la «paradoja» del daño miocárdico después de una revascularización. Desde entonces, varios mecanismos se han visto implicados en el desarrollo y la progresión del daño por isquemia-reperusión.

En aquellos pacientes que son sometidos a una revascularización, la restauración del flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos provoca la liberación y la sobreproducción de radicales libres derivados del oxígeno, que en contacto con las membranas celulares provocan la muerte celular. Como consecuencia también ocurren diversas alteraciones en los canales de transporte iónico, que a su vez conducen a la desensibilización de los miofilamentos al mismo. A todo esto se añaden otra serie de mecanismos que contribuyen a incrementar el daño tisular, como son la agregación y la activación

de leucocitos y plaquetas, la activación de vías apoptóticas y del sistema del complemento y los efectos cardiotoxicos de la angiotensina, entre otros. Finalmente, este daño por reperfusión se podrá expresar clínicamente mediante arritmias ventriculares, contusión miocárdica, disfunción endotelial y disfunción microvascular, incluyendo el fenómeno de no reflujo.

Desde hace algún tiempo se sabe que el endotelio vascular es el responsable del mantenimiento de la homeostasis y correcto equilibrio entre factores vasodilatadores, tales como el óxido nítrico y las prostaglandinas y factores vasoconstrictores, como es el caso de la endotelina I y la angiotensina II. De tal forma, cuando ocurre una alteración de este equilibrio se produce una tendencia de los vasos hacia la vasoconstricción, la adhesión leucocitaria, el incremento del estrés oxidativo, la activación plaquetaria, la trombogénesis y la inflamación vascular, que da lugar al desarrollo y la progresión de aterosclerosis y síndrome coronario agudo.

El papel de la inflamación vascular en la producción de disfunción endotelial parece, por lo tanto, tener una especial relevancia, dado que una PCR elevada resulta ser predictora de eventos adversos tras la revascularización tanto percutánea como quirúrgica.

La evidencia actual sugiere, por lo tanto, que la citada disfunción endotelial microvascular pudiera dar lugar a la producción de la denominada «angina microvascular», y que ésta sería la responsable del dolor torácico aparecido después de una revascularización exitosa.

Pero no sólo dan lugar a la producción de angina microvascular, ya que dicha disfunción endotelial —junto con la formación de trombo, el aumento del estrés oxidativo y la excesiva vasoconstricción— también contribuye a la formación del fenómeno de «no reflujo», en el cual, a pesar de no existir obstrucción epicárdica evidenciable a nivel coronario, el contraste aplicado no avanza adecuadamente, y que aparece hasta en el 1% de las angioplastias percutáneas¹³. Este fenómeno se ha relacionado a su vez con aumento de riesgo de producción de arritmias ventriculares, ruptura cardiaca, remodelado inadecuado e insuficiencia cardiaca congestiva.

Estudios experimentales han demostrado la presencia de disfunción endotelial hasta 12 semanas después de la reperfusión miocárdica, y es más, los pacientes con dolor torácico y disfunción endotelial periférica parecen tener un mayor número de eventos cardiovasculares y mayor necesidad de revascularización¹⁴.

Todas estas alteraciones a nivel de la MC pueden ser medidas en la práctica clínica para su diagnóstico, mediante el cálculo de la velocidad de flujo Doppler, la ecocardiografía con contraste, la resonancia magnética nuclear con contraste y la tomografía emisora de positrones. Por otro lado, se ha visto que la medición de la función endotelial mediante métodos no invasivos, como el test de vasodilatación del flujo braquial, puede tener implicaciones clínicas y pronósticas, ya que ayuda a la identificación de pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares y a la evaluación de la eficacia del tratamiento¹⁵.

En cuanto a su tratamiento, tanto la revascularización precoz como la administración de inhibidores IIb/IIIa consiguen prevenir y minimizar el fenómeno «no reflujo», y otras medidas, como el verapamilo, la adenosina, el nitroprusiato

o el balón intraórtico de contrapulsación, parecen ser eficaces cuando aquél ya se ha establecido. Sin embargo, otros medicamentos que en teoría deberían de ser eficaces, como son la administración de anticuerpos leucocitarios o agentes trombolíticos, parecen no ofrecer beneficio, lo que contradice la supuesta contribución de adhesión leucocitaria y el tromboembolismo distal a la disfunción de la MC y el fenómeno «no reflujo». Por lo tanto, aún quedan ciertos aspectos de la afectación de la microcirculación postrevascularización pendientes de aclarar.

De esta forma, gracias al mejor conocimiento que se ha adquirido en relación a la MC, se podrá llegar a comprender fenómenos tan frecuentes en la práctica clínica diaria como son la angina de pecho y el «no reflujo postrevascularización», así como elaborar estrategias tanto para tratarla como prevenirla, detectando los pacientes susceptibles.

Miocardopatía Tako Tsubo (discinesia apical transitoria)

La miocardopatía Tako-Tsubo (MTT) es una afección cardiaca caracterizada por la presentación de dolor torácico de inicio brusco junto a una disfunción contráctil del miocardio regional y completamente reversible, evidenciable mediante técnicas de imagen como la ecocardiografía o la ventriculografía, entre otras. Las anomalías de la contractilidad más típicas son la acinesia apical y mesoventricular con hipercontractilidad de las bases, aunque con menos frecuencia también hay casos sin afectación de la zona apical.

En la práctica clínica la MTT imita al infarto agudo de miocardio y cursa con dolor torácico, que a veces puede venir acompañado de disnea o síncope; cambios en electrocardiograma, siendo los más frecuentes elevación <2 mm o inversión de onda T de V1 a V6; e incluso pequeñas elevaciones de biomarcadores cardiacos.

Hasta la fecha su origen es desconocido, aunque parece existir una importante correlación del síndrome con el estrés emocional (33-45%) o físico (17-22%). Asimismo, el hecho de que predomine en mujeres posmenopáusicas hace pensar que las hormonas sexuales pudieran ejercer una influencia importante en el eje simpático neurohormonal y en la vasoreactividad coronaria, determinando así una mayor susceptibilidad de la mujer a una disfunción ventricular mediada por catecolaminas.

En general existen cuatro hipótesis fisiopatológicas principales que intentan dar explicación a dicha enfermedad: estenosis coronaria transitoria, alteraciones de la MC, toxicidad por catecolaminas y contusión miocárdica neurogénica. De ellas, la más confirmada actualmente es el daño transitorio inducido por catecolaminas a nivel de la MC.

Pensar en la afectación de la microcirculación como una causa posible es debido a que estudios con gammagrafía cardiaca o el examen con Doppler de los vasos coronarios han demostrado la presencia de daño transitorio microvascular, aunque con un número reducido de pacientes. Dicha afección ha sido corroborada más recientemente en un estudio con 24 pacientes mediante el análisis del «TIMI frame count» de la coronariografía, método que mide el tiempo que tardan en

opacificarse por contraste ciertas zonas de la circulación distal. De esta forma se demostró la presencia de flujo lento en la MC en 23 de ellos, concluyendo que la disfunción de la MC se encontraría presente muy frecuentemente durante la fase aguda de la MTT, sin poder ser considerado el único factor determinante de la misma¹⁶.

Miocardopatías primarias (miocardopatías dilatada e hipertrófica)

Desde hace varios años es conocida la afectación que se produce en la microcirculación periférica en pacientes con insuficiencia cardiaca de diversa etiología, dando lugar a una dilatación de capilares y enlentecimiento del flujo capilar a travéz de los mismos.

Los citados hallazgos se han puesto de manifiesto a nivel de la MC en pacientes con miocardopatía dilatada (MCD) y arterias coronarias normales, en los que en la coronariografía se han observado anomalías en el flujo coronario, consistentes tanto en disminución del mismo en reposo como atenuación de la respuesta máxima de flujo ante estímulos metabólicos o farmacológicos.

Diversos mecanismos, entre ellos las alteraciones estructurales y funcionales de la circulación coronaria, se han propuesto como causa, incluyendo el aumento de las fuerzas de compresión extravascular por la elevada presión telediastólica en el ventrículo izquierdo, la alteración de la relajación de la MC endotelio-dependiente y mediada por óxido nítrico, o la alteración anatómica de la microcirculación por amplias zonas de fibrosis intersticial y perivascular. En este sentido, un reciente trabajo de Tsagalou et al¹⁷ ha demostrado que en pacientes con miocardopatía dilatada se produce una disminución de la reserva coronaria de flujo que se correlaciona con una disminución en la densidad capilar miocárdica.

En la práctica clínica es frecuente observar que en pacientes con MCD se evidencia la presencia de alteraciones regionales de la perfusión y motilidad, así como diversas alteraciones metabólicas, y se ha sugerido que por lo tanto la utilización de una terapia anti-isquémica pudiera mejorar la fracción de eyección y el pronóstico de estos pacientes⁷.

En el caso de la miocardopatía hipertrófica (MHO) primaria, diversos estudios también han detectado cambios estructurales en la MC, como son el remodelado coronario, incluyendo arteriolas anormales con luces estrechas, y la disminución de la densidad capilar. Ambos se han propuesto como posibles responsables de la reducción de reserva coronaria de flujo. De estos trabajos, el realizado por Jayaweera et al¹⁸ utilizando circuitos en serie de los 3 compartimentos (arterial coronario, capilar y venoso coronario) establece como principal responsable de la RFC al compartimento capilar.

De la misma forma, trabajos más recientes han intentado poner de manifiesto la existencia de isquemia miocárdica en este tipo de pacientes mediante la realización de resonancia magnética nuclear. En estos estudios se ha demostrado la presencia de una respuesta vasodilatadora particularmente reducida a nivel endocárdico, siendo ésta mayor en los pacientes que se encuentran en la fase avanzada de dilatación de cavidades. Dicha disfunción es proporcional a la magnitud de la hipertrofia, y podría ser responsable de parte del mayor

riesgo atribuido a esta patología, y al mismo tiempo estar también relacionada con un peor remodelado a largo plazo. Por todo ello, actuar frente a la disfunción microvascular, al igual que en el caso de la MCD, conseguiría frenar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

Miocardopatías secundarias

Dentro de las miocardopatías secundarias en las que se ha visto afectación de la MC se encuentra la afección cardiaca en pacientes con hipertensión arterial (HTA). En los pacientes con HTA se ha demostrado disminución de la RFC incluso en pacientes con arteriografía normal y sin hipertrofia, pudiendo tener afectación parcheada o global. De esta forma se podría explicar parte del efecto beneficioso que terapias como los IECA, los ARA-II o las estatinas pueden tener en la mejora de estos pacientes, contribuyendo a un mejor remodelado miocárdico y a la prevención de cardiopatía isquémica.

En la estenosis aórtica se ha demostrado también disfunción microvascular, probablemente por la hipertrofia de ventrículo izquierdo. Dicha disfunción se ha puesto en relación con el área valvular y el tiempo de perfusión diastólico.

Finalmente, en otras enfermedades cardiacas menos frecuentes, como es la enfermedad de Fabry, en la que se produce afectación cardiaca por la aparición de miocardopatía infiltrativa ante el depósito de glucoesfingolípidos intracelulares por déficit de la enzima galactosidasa A, también se ha demostrado la afectación de la MC. En estos pacientes es frecuente la presencia de angina con coronarias normales, y se ha demostrado también la presencia de una disminución severa de la RFC¹⁹.

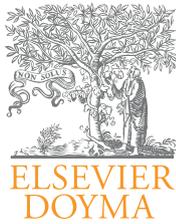
Conclusiones

Como se ha podido ver a lo largo de la revisión, la MC resulta fundamental a la hora de la comprensión de la fisiopatología de múltiples ECV. La función de ésta, junto a la función endotelial, son la piedra angular para entender algunas enfermedades como el síndrome X, así como complicaciones de la enfermedad coronaria obstructiva, tales como el fenómeno de no reflujo o la angina postrevascularización. La disfunción de la MC también constituye la base para las teorías más importantes a la hora de explicar otras enfermedades como el STT, y asimismo también parece contribuir a la perpetuación y progresión de miocardopatías tanto primarias como secundarias. Por lo tanto, su comprensión en detalle permitirá el desarrollo de modelos de detección precoz de la ECV, el abordaje de muchas ECV desde el inicio, así como el desarrollo de nuevas terapias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830-40 [Review].
2. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol.* 1973;32:375-6.

3. Kaski JC, Elliott PM. Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol.* 1995;76:35D-42D.
4. Cannon RO, Epstein SE. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1988;62:1338-43.
5. Li JJ, Li YS, Zhang Y, Gao Z, Li Z, Qian HY. Inflammation: a possible pathogenic link to cardiac syndrome X. *Med Hypotheses.* 2006;66:87-91.
6. Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P, Gomez MA, Kaski JC. Elevated circulating soluble form of CD40 ligand in patients with cardiac syndrome X. *Atherosclerosis.* 2010;213:637-41.
7. Fang W, Zhang J, He ZX. Myocardial ischemia in patients with dilated cardiomyopathy. *Nucl Med Commun.* 2010;31:981-4 [Review.].
8. Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S. Cardiac syndrome X: current concepts. *Int J Cardiol.* 2010;142:113-9.
9. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 2004;109:2518-23.
10. Camici PG. From microcirculation to cardiac event: protection with Preterax. *J Hypertens Suppl.* 2008;26:S8-10 [Review.].
11. Gil-Ortega I, Marzoa Rivas R, Ríos Vázquez R, Kaski JC. Role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiac syndrome X. *Future Cardiol.* 2006;2:63-73.
12. Bulkely BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery. The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation.* 1977;56:906-13.
13. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation.* 2002;105:656-62.
14. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546-9.
15. Nef HM, Möllmann H, Elsässer A. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). *Heart.* 2007;93:1309-15.
16. Fazio G, Sarullo FM, Novo G, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and microcirculation. *J Clin Monit Comput.* 2010;24:101-5.
17. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1391-8.
18. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining coronary blood flow reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol.* 1999;277:H2363-72.
19. Seino Y, Takahashi H, Fukumoto H, Utsumi K, Hirai Y. Cardiovascular manifestations of Fabry disease and the novel therapeutic strategies. *J Nippon Med Sch.* 2005;72:254-61 [Review.].



Observaciones clínicas

Hematoma intramural aórtico como causa de dolor torácico

Ángel D. Domínguez-Pérez*, Raquel González-Martín, Clara Ruiz-Guerrero y María del Alcázar Iribarren-Marín

Unidad de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de marzo de 2010

Aceptado el 11 de marzo de 2010

Palabras clave:

Dolor torácico

Enfermedades aórticas

Síndrome aórtico agudo

Keywords:

Chest Pain

Aortic Diseases

Aortic acute syndrome

R E S U M E N

El hematoma intramural aórtico se engloba dentro del síndrome aórtico agudo. Junto con la disección aórtica y la úlcera penetrante arteriosclerótica. El desarrollo de los métodos de imagen ha facilitado su diagnóstico, siendo los de mayor uso en este contexto el empleo de la TC multicorte, sin y con contraste endovenoso y la ecocardiografía. Presentamos el caso de un varón de 67 años afecto de hematoma intramural aórtico y hacemos un breve repaso de esta entidad.

© 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Intramural aortic hematoma as a cause of thoracic pain

A B S T R A C T

Intramural aortic hematoma, aortic dissection and penetrating atherosclerotic ulcer are considered within the Aortic acute syndrome. The development of imaging methods have facilitated the diagnosis, with Computed Tomography, with and without intravenous contrast, and echocardiography being the most used in this context. We report a case of a 67-year-old male with aortic intramural hematoma as well as a brief review of this condition.

© 2010 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El hematoma intramural aórtico (HIA), junto con la disección aórtica (DA) y la úlcera penetrante, se engloban dentro del conocido síndrome aórtico agudo, caracterizados por un debilitamiento de la pared aórtica con posterior evolución a aneurisma y rotura aórtica¹. Presentamos un paciente afecto de HIA, valoramos las distintas técnicas diagnósticas así como el manejo de esta entidad.

Caso clínico

Hombre de 67 años, con antecedentes de HTA en tratamiento con enalapril (20 mg/día), que consultó por dolor torácico opresivo en reposo, irradiado a cuello y espalda, de 4 h de evolución. A su ingreso, presentaba una TA de 200/140 mmHg y FC de 100 lpm, con pulsos periféricos conservados; el electrocardiograma fue normal, así como el hemograma y la bioquímica sanguínea, incluida CPK. Ante la sospecha de síndrome aórtico

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drdominguezperez@hotmail.com (A.D. Domínguez-Pérez).

1889-898X/\$ – see front matter © 2010 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2010.03.005



Figura 1 – TCMD. A) Sin contraste: imagen en semiluna hiperdensa, que afecta a la pared de la aorta torácica descendente en relación con sangrado (flecha). B) Nivel inferior de A. Persiste el aumento de densidad en la pared aórtica (flecha). C) Con contraste. Mismo nivel de figura 1A. Se visualiza el hematoma intramural con mayor nitidez diferenciado de la luz aórtica. D) Reconstrucción coronal: se puede delimitar la extensión del HIA.

agudo, se realizó una tomografía computarizada multidetector (TCMD), sin administración de contraste yodado (fig. 1A, B) inicialmente, visualizándose un anillo hiperdenso en la pared de la aorta torácica; tras repetir el estudio con administración de contraste IV (fig. 1C, D), se comprobó como el hematoma aórtico se extendía desde la aorta torácica descendente hasta la abdominal, respetando a la aorta torácica ascendente (tipo B). El paciente ingresó en la UCI, instaurándose tratamiento con nitroglicerina sódica, normalizándose la TA y no volviendo a presentar dolor torácico; al 6.º día, se le repitió la TCMD, no mostrando el HIA tendencia a su reabsorción.

Discusión

El HIA fue descrito inicialmente por Krukenberg en 1920² que lo atribuyó a una rotura espontánea de los vasa vasorum, seguida de hemorragia en la capa media; donde a diferencia de la DA, no existe rotura de la íntima².

La hipertensión, se considera el factor de riesgo principal (53%) y se clasifica en tipo A si afecta a la aorta ascendente,

extendiéndose o no por la descendente y tipo B si solo es la descendente la parte afectada³.

El diagnóstico se realiza con TCMD debido a: disponibilidad, rapidez de examen, resolución espacial y capacidad de valoración de la aorta toracoabdominal y sus ramas en su totalidad; la sensibilidad y el valor predictivo negativo es del 100%. Inicialmente se realiza sin contraste, apareciendo una imagen creciente y excéntrica hiperdensa que originaría el engrosamiento de la pared aórtica; tras el contraste, la colección intramural no capta; la ausencia de flap intimal o úlcera penetrante, es requisito imprescindible para el diagnóstico de HIA. Las limitaciones del TCMD son la nefrotoxicidad del contraste y la radiación que recibe el paciente⁴.

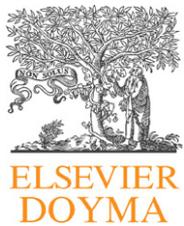
La ecografía transesofágica, es un método disponible, rápido, con sensibilidad y especificidad próximo al 100%. Se puede ver un engrosamiento de la pared aórtica con áreas hipoeoicas en su interior, luz excéntrica aórtica y desplazamiento de la íntima en el caso de que esté calcificada; sus limitaciones son: no ver la aorta en su totalidad, es operador dependiente (incluyendo en la calidad del examen), invasiva y diferenciar un hematoma intramural de un engrosamiento de la pared en una zona focal de arteriosclerosis severa puede ser difícil⁵.

La RM aunque tiene una alta sensibilidad (100%), no se utiliza como técnica inicial por: ser estudios lentos (30 min), incompatible con algunos dispositivos de monitorización y menos disponible en urgencias; el hematoma se vería hiper o hipointenso en las secuencias T1 y T2, según su grado de evolución⁵.

Actualmente, el manejo del HIA se considera médico consistente en bloqueantes de receptores betaadrenérgicos acompañado de bloqueadores de los canales de calcio, para mantener una TA <120 mmHg. El tratamiento endovascular (stent cubierto) se reserva para los HIA que presenten complicaciones (evolución a DA, formación de aneurisma o úlcera penetrante) y el tratamiento quirúrgico a los tipo A con complicaciones (hemopericardio, hemomediastino, progresión a DA y síncope)⁶.

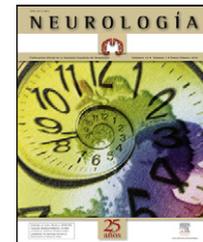
BIBLIOGRAFÍA

1. Eggebrecht H, Plicht B, Kahlert P, Erbel R. Intramural hematoma and penetrating ulcers: indications to endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;38: 659–65.
2. Krukenberg E. Beiträge zur Frage des Aneurismas dissecans. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol.* 1920;67:329–51.
3. Evangelista A. Historia natural y tratamiento del síndrome aórtico agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:667–79.
4. MDCT Evaluation of Acute Aortic Syndrome. *Radiol Clin N Am.* 2010;48:67–83.
5. Chao CP, Walker TG, Kalva SP. Natural history and CT Appearances of Aortic Intramural Hematoma. *RadioGraphics.* 2009;29:791–804.
6. Baikousis N, Apostokalis E, Siminelakis SN, Papadopoulos GS, Goudevenos J. Intramural hematoma of the aorta: who's to be alerted the cardiologist or the cardiac surgeon. *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2009, doi:10.1186/1749-8090-4-54.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTAS AL EDITOR

Arteritis de Takayasu con afectación del sistema nervioso periférico: descripción de un caso y revisión de la literatura

Takayasu's Arteritis with Peripheral Nervous System Involvement: Description of a Case and a Review of the Literature

Sr. Editor:

Presentamos una paciente de 76 años que refería un cuadro clínico de 6 meses de evolución consistente en dolor, debilidad y claudicación de ambas extremidades superiores. Un estudio electrofisiológico (EEF) previo mostró signos de afectación de nervios periféricos (axonotmesis completa y severa de nervios mediano, cubital y radial derechos y mediano izquierdo), por lo que la paciente había sido diagnosticada de polineuropatía periférica. Los síntomas empeoraron y ante la aparición de lesiones necróticas distales en ambas manos la paciente ingresó en nuestro centro. La exploración puso de manifiesto ausencia de pulsos y cifras bajas de presión arterial en ambas extremidades superiores, un soplo audible sobre la región clavicular izquierda, manos frías, lesiones necróticas en los pulpejos de los dedos y parestesia distal de la extremidad superior derecha. Los hallazgos de laboratorio pusieron de manifiesto una ligera anemia normocítica y normocrómica, elevación de la VSG (47 mm/h) y la proteína C reactiva (76 mg/dl). Una angio-RMN evidenció oclusión-estenosis de arterias subclavias a nivel proximal-medial (fig. 1) y un estudio doppler de troncos supraaórticos descartó afectación vascular en otros territorios. Se practicó una biopsia de la arteria temporal sin encontrar hallazgos patológicos. Se estableció el diagnóstico de arteritis de Takayasu (AT) al cumplir los criterios diagnósticos establecidos por la ACR en 1990¹. Ante la presencia de isquemia severa se practicó tratamiento percutáneo con implantación de stents en ambas arterias subclavias, con excelentes resultados angiográficos y una rápida mejoría clínica (desaparición de las lesiones necróticas y recuperación de la presión arterial y el pulso periférico). Se inició también tratamiento con prednisona (60 mg/día un mes seguido de descenso progresivo) y clopidogrel (75 mg/día de forma indefinida). A los 7 meses se evidenció una gran mejoría de los síntomas neurológicos (persistiendo una ligera parestesia de la mano derecha), así como en el EEF de control, mostrando axonotmesis parcial de los nervios afectados y

signos de re-inervación. La AT es una vasculitis de etiología desconocida que afecta principalmente la aorta y sus ramas principales. La afectación vascular inicial ocurre de forma frecuente al nivel de arteria subclavia, y cuando la enfermedad progresa puede afectar también otros territorios (carótida, vertebral, vascular braquiocefálico)². La fase inicial de la afectación vascular suele cursar con frialdad, dolor y claudicación de extremidades. Solo en casos avanzados como en el presente la oclusión de los vasos puede ocasionar úlceras isquémicas y lesiones necróticas. Aparecerán en caso de arteritis coronaria y dilatación de la aorta ascendente *angor pectoris* y regurgitación aórtica, respectivamente. Otras manifestaciones menos frecuentes pueden ser respiratorias o digestivas cuando las arterias pulmonares o mesentéricas estén afectadas³⁻⁵. Finalmente, síntomas neurológicos secundarios a isquemia cerebral pueden aparecer en caso de afectación carotídea y/o vertebral⁶. Las manifestaciones neurológicas de la AT fueron revisadas por Wang, siendo la cefalea el síntoma más frecuente seguido de eventos neurológicos mayores secundarios a isquemia del sistema nervioso central (SNC), pero no se describió ningún caso con afectación del sistema nervioso periférico (SNP)⁷. Existe también la descripción de un caso aislado de neuropatía intracraneal compresiva secundaria a dilatación de una arteria intracraneal⁸. Nadeau et al y Moore et al revisaron las manifestaciones neurológicas de las vasculitis sistémicas, poniendo de manifiesto que la afectación del SNP es relativamente común en algunas de ellas, siendo más frecuente en la poliarteritis nodosa, la poliangeítis microscópica, el síndrome de Churg-Straus, la granulomatosis de Wegener y la crioglobulinemia. Por el contrario, la AT solo se asoció a afectación de SNC secundaria a isquemia, pero no se describió ningún caso con afectación del SNP^{9,10}. Realizamos una búsqueda bibliográfica en Medline/PubMed utilizando la siguiente terminología MeSH: [Takayasu Arteritis] y [Medial Neuropathy], [Radial Neuropathy], [Ulnar Neuropathy], [Peripheral Nerves], [Peripheral Nervous System Diseases], [Mononeuropathy], [Polyneuropathy], [Neuritis] sin encontrar ningún caso descrito. Es poco frecuente el diagnóstico de una AT en fases tan avanzadas de la enfermedad, ya que una adecuada exploración vascular ante los primeros síntomas, que evidencie ausencia de pulso o disminución de la presión arterial, suele permitir la sospecha diagnóstica en fases iniciales, sin que lleguen a aparecer lesiones necróticas o afectación isquémica de los nervios periféricos, como ocurrió en el presente caso. En nuestro conocimiento este es el

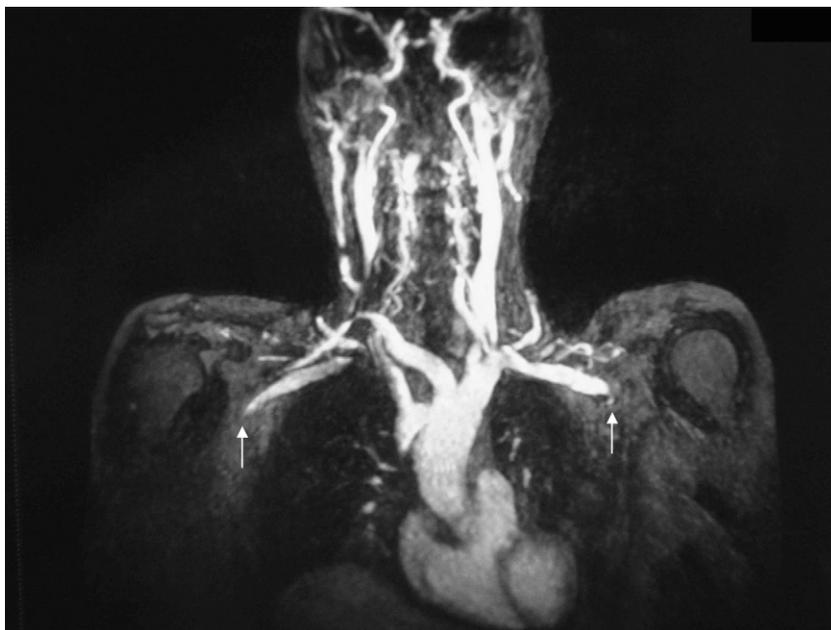


Figura 1 Angio-RMN de troncos supraaórticos: oclusión-estenosis bilateral de arterias subclavas (flechas blancas).

primer caso descrito en la literatura de AT con afectación del SNP.

Bibliografía

1. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Calabrese LH, Edworthy SM, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1129–34.
2. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S155–163.
3. Nakabayashi K, Kurata N, Nangi N, Miyake H, Nagasawa T. Pulmonary artery involvement as first manifestation in three cases of Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S177–183.
4. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, Leavitt RY, Fauci AS, Rottem M, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:919–29.
5. Vanoli M, Daina E, Salvarani C, Sabbadini MG, Rossi C, Bacchiani G, et al. Takayasu's arteritis: A study of 104 Italian patients. *Arthritis Rheum.* 2005;53:100–7.
6. Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M, Hartmann M, Fiebach JB, Lichy C, et al. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1012–5.
7. Wang JZ. Neurological manifestation of Takayasu's arteritis. *Zhonghua Shen Jing Jing Shen Ke Za Zhi.* 1992; 25:369-371, 385-386.
8. Stepień A, Durka-Kesyc M, Warczyńska A. Compression neuropathy of cranial nerves in the course of Takayasu arteritis. *Neurol Neurochir Pol.* 2007;41:557–61.
9. Nadeau SE. Neurologic manifestations of systemic vasculitis. *Neurol Clin.* 2002;20:123–50.
10. Moore PM, Calabrese LH. Neurologic manifestations of systemic vasculitides. *Semin Neurol.* 1994;14:300–6.

J.C. Trullas^{a,b,*}, F. Márquez^c y O. Andrés^d

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Sant Jaume, Olot, Girona, España

^b Facultad de Medicina, Universitat de Girona, España
^c Departamento de Neurología, Hospital Sant Jaume, Olot, Girona, España

^d Servicio de Cirugía Vascular y Angiología, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona, España

* Autor para correspondencia.

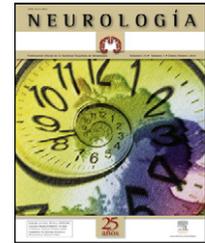
Correo electrónico: jctv5153@comg.cat (J.C. Trullas)

doi:10.1016/j.nrl.2010.12.006



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTAS AL EDITOR

Síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad difusa por cuerpos de Lewy: a propósito de un caso

Neuropsychiatric symptoms in Lewy body diffuse disease: a case report

Sr. Editor:

La enfermedad difusa por cuerpos de Lewy (EDCL) es una enfermedad que cursa con un espectro de expresión clínica, caracterizada por la presencia de deterioro cognitivo, fluctuaciones en el estado de alerta, trastornos senso-perceptivos tipo alucinaciones visuales y parkinsonismo de acuerdo con los criterios internacionales más aceptados hoy en día¹⁻³. Desde hace varios años se reconocen las características espectrales de esta enfermedad, estando en un extremo los pacientes que comienzan y en quienes predominan los síntomas cognitivos y en un otro extremo, los pacientes en quienes predominan los síntomas parkinsonianos⁴, llegando ambos extremos a coincidir a medida que la enfermedad progresa, como así lo demuestran los estudios de correlación neuropatológicos⁵⁻⁷. Por otra parte, los síntomas neuropsiquiátricos son ampliamente descritos por diferentes autores en ambos grupos de pacientes, pero poco se ha estudiado en cuanto al inicio y a la evolución de estos síntomas en la EDCL. Describimos brevemente en este artículo a un paciente que cumple con criterios de EDCL que debutó con síntomas neuropsiquiátricos (depresión severa y alucinaciones visuales), muchos años antes de presentar síntomas cognitivos y parkinsonismo, lo cual nos ha llevado a una revisión del tema y a sugerir que algunos pacientes afectados de EDCL pueden comenzar exclusivamente con síntomas neuropsiquiátricos y persistir muchos años sólo con estos síntomas antes de presentar un deterioro cognitivo y/o un parkinsonismo.

Paciente varón de 79 años, diagnosticado de trastorno depresivo mayor recurrente de inicio tardío, con un primer episodio depresivo mayor en diciembre de 1994. Desde el inicio presentó alteraciones sensorio-perceptivas tipo alucinaciones visuales, con respuesta parcial a múltiples estrategias terapéuticas, por lo que requirió ingresos hospitalarios en varias ocasiones. Por la valoración neuropsicológica inicial no mostró un deterioro cognitivo (MMSE: 29/30,

MIS 8/8, GDS 1) pero sí un trastorno leve disejecutivo y leves alteraciones en la memoria visual que se atribuyeron al gran componente depresivo y que no afectaba en gran medida las actividades básicas de la vida diaria. En vista de la poca mejoría clínica, se instauró un tratamiento con terapia electro-convulsiva (TEC), con remisión completa de los síntomas depresivos pero con persistencia de las alucinaciones visuales. El paciente presenta recurrencia del cuadro depresivo y alucinaciones visuales en varias ocasiones hasta enero de 2003, con un episodio depresivo delirante, por lo que requirió un nuevo ingreso hospitalario que llevó también a nuevas sesiones de TEC debido a la pobre respuesta terapéutica (neurolepticos, antidepresivos, litio entre otros), mostrando síntomas confusionales que mejoraron al espaciar las sesiones de TEC hasta la remisión completa de la sintomatología.

En diciembre de 2006 presentó agravamiento de los síntomas (discurso incoherente ocasional); además, el paciente mostraba un temblor de reposo en la mano derecha, así como torpeza en su mano derecha, dificultad en la marcha y alucinaciones visuales, que no habían remitido en todos estos años pero sí disminuido; se orientó como un parkinsonismo estadio II Hoehn y Yahr⁸, probablemente relacionado a neurolepticos (olanzapina). El paciente estuvo ingresado y fue tratado con dosis bajas de haloperidol, con lo que se lograron controlar los síntomas delirantes. El paciente mostró una clara mejoría de los síntomas psiquiátricos, por lo que se retiraron los fármacos neurolepticos a los 3 meses; sin embargo, persistieron y se agravaron los síntomas parkinsonianos, con un mayor deterioro funcional, por lo que se inició levodopa 50 mg cada 8 h, con lo que mostró una exacerbación de las alucinaciones visuales, que remitieron tras la retirada de la L-dopa. En mayo de 2009 presentó nuevamente una exacerbación de las alucinaciones visuales complejas y síntomas confusionales, persistiendo síntomas depresivos (ánimo triste, fatigabilidad y apatía), así como agravamiento del parkinsonismo a pesar de haber retirado los otros neurolepticos y de estar en tratamiento sólo con clozapina y venlafaxina. En ese momento se objetivó un parkinsonismo asimétrico en estadio 3 de la escala de Hoehn y Yahr y el 70% en la escala de actividades básicas de la vida diaria de Schwab y England⁹. La escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) mostró un total de 32 puntos. Las escalas cognitivas mostraron: MMSE

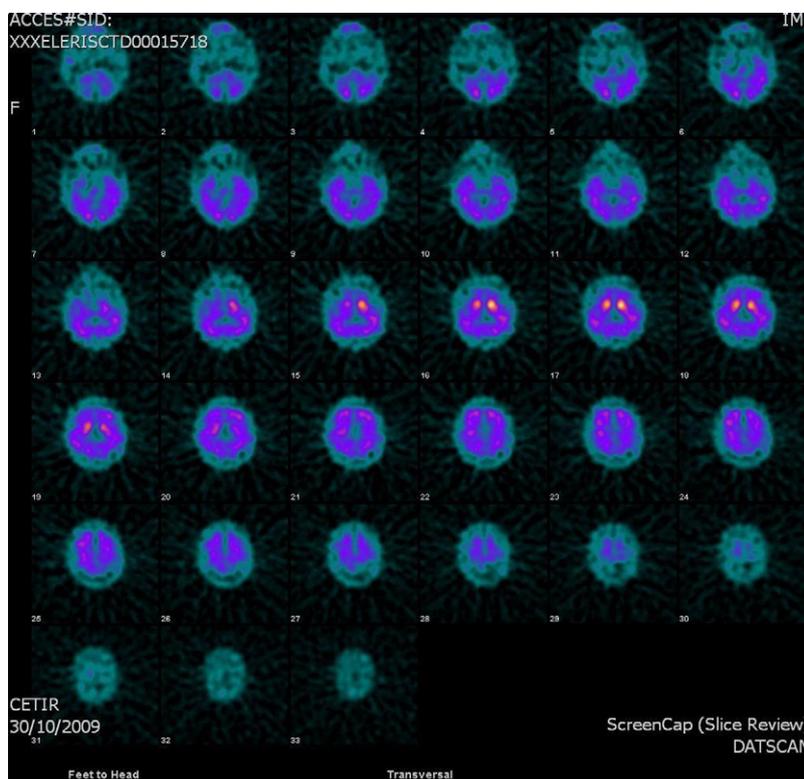


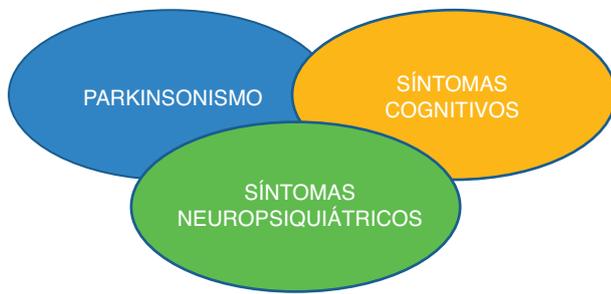
Figura 1 DAT-scan fluorodopa: Podemos observar la hipocaptación asimétrica de fluorodopa en el estriado.

22/30 (fallo memoria diferida), MIS 4/8, Blessed: 2/3/4 total=9, GDS 5. Esta nueva valoración neuropsicológica concluyó que el paciente presentaba un deterioro cognitivo en fase de demencia leve (CDR 1), con un patrón córtico-subcortical, resaltando un severo déficit en la orientación visuo-espacial y disejcutiva, compatible con los patrones neuropsicológicos observados en los pacientes con parkinsonismo.

Los estudios paraclínicos mostraron: resonancia magnética craneal: hipotrofia craneal generalizada, más acentuada en ambas amígdalas e hipocampos; el electroencefalograma fue normal. La analítica mostró todos los parámetros normales, incluida serología para lúes y virus de la inmunodeficiencia humana, niveles de vitamina B₁₂ y folatos, así como hormonas tiroideas. El DAT-scan mostró una hipocaptación bilateral en el estriado, asimétrica, más marcada en el estriado derecho. (fig. 1). En vista del deterioro motor, iniciamos tratamiento con agonistas de la dopamina (rotigotina) a dosis bajas debido al antecedente de agravamiento de las alucinaciones visuales con L-dopa. El paciente mostró una mejoría del parkinsonismo a dosis de 8 mg de rotigotina, pero se agravaron las alucinaciones visuales, por lo que decidimos bajarla a 6 mg/día, con lo que se ha mantenido estable, con una discreta mejoría del parkinsonismo del 30-40% de la escala UPDRS previa y pocas alucinaciones visuales, previamente aumentamos la dosis de clozapina a 75 mg/día; dosis mayores aumentaron los síntomas depresivos en el pasado.

Se trata de un paciente de 79 años de edad con un cuadro de depresión mayor de más de 10 años de evolución, con alucinaciones visuales desde el inicio de la

enfermedad, refractario a múltiples estrategias con fármacos antipsiquiátricos convencionales y que desde el punto de vista psiquiátrico mostraba desde el inicio de la enfermedad asociado a una patología orgánica cerebral, tales como la presencia de alucinaciones visuales y la mala respuesta a la politerapia antidepressiva y neurolépticos; en aquel momento, las pruebas neuropsicológicas mostraron solo un trastorno disejcutivo y visual leves sin signos de deterioro cognitivo, lo que se atribuyó a la depresión mayor; en vista de la pobre respuesta a estos fármacos, fue sometido a terapia electroconvulsiva que fue poco eficaz y con efectos secundarios importantes (cuadros confusionales). El paciente presentó los primeros síntomas neurológicos (parkinsonismo asimétrico) 8 años después del inicio de los síntomas neuropsiquiátricos, que fueron atribuidos inicialmente a fármacos (litio/olanzapina) pero que persistieron y progresaron en los meses siguientes a pesar de retirar todos los fármacos que pudieran causar o agravar este parkinsonismo. Luego se agregó un deterioro cognitivo leve con elementos córtico-subcorticales que nos llevó a pedir una prueba DAT-scan fluorodopa y pudimos observar la hipocaptación dopaminérgica estriatal asimétrica, lo cual nos orientó hacia un parkinsonismo presináptico. La presencia de un parkinsonismo asimétrico y el hecho de progresar los síntomas, a pesar de retirar los fármacos relacionados con parkinsonismo descartan la etiología farmacológica, luego la presencia de fluctuaciones en el estado de alerta y las alucinaciones visuales completan los criterios aceptados para un parkinsonismo atípico probable enfermedad difusa de cuerpos de Lewy¹⁰. El paciente



ENFERMEDAD DIFUSA POR CUERPOS DE LEWY

Figura 2 Tres diferentes expresiones clínicas de la EDCL que podrían coincidir a medida que la enfermedad avanza.

fue valorado desde el punto de vista neuropsicológico al inicio del cuadro depresivo, mostrando un leve trastorno disejecutivo y una leve alteración de la memoria visual, luego en una segunda valoración al cabo de 7 años, mostró un agravamiento de estos síntomas (visual y disejecutivo) y se evidenció una demencia leve con un patrón córtico subcortical como está descrito en algunos caso de de EDCL.

La EDCL es una enfermedad espectral en donde la demencia y el parkinsonismo son dos formas de expresión clínica frecuentes, de acuerdo con muchas publicaciones y consensos internacionales, como el de la Asociación Americana para la Demencia por Cuerpos de Lewy¹¹. Se reconoce que muchos pacientes con EDCL inician el cuadro clínico con una profunda y rápida demencia con elementos fluctuantes, tanto en lo cognitivo como en el estado de alerta, y otro grupo de pacientes debutan con un parkinsonismo inicial (manifestaciones psiquiátricas sensorceptivas (alucinaciones), con respuesta variable a la L-dopa, fármaco que suele exacerbar estos síntomas. A pesar de que muchos grupos de investigación consideran que las alucinaciones visuales son un síntoma crucial en la EDCL, existe muy poca información reportada en la literatura médica en relación con el inicio de la EDCL con síntomas neuropsiquiátricos, como depresión severa y alucinaciones visuales. Un estudio español reportó un grupo de pacientes con EDCL con síntomas neuropsiquiátricos muy graves, con un predominio de las alucinaciones y delirios¹², como lo presentó nuestro paciente; no obstante, existe poca información médica sobre la evolución de estos síntomas en pacientes con EDCL. Por otra parte, somos conscientes de que la orientación diagnóstica de nuestro paciente está basada en criterios clínicos, como es lo habitual, y que no disponemos de un estudio neuropatológico para realizar el diagnóstico de certeza, lo cual limita nuestras observaciones; no obstante, el paciente cumple con los criterios clínicos de EDCL ampliamente aceptados, mostramos un DAT-scan fluorodopa cerebral compatible con un parkinsonismo presináptico y un estudio neuropsicológico compatible con los descritos en pacientes afectados de alfa-sinucleinopatías. También queremos resaltar que, a pesar de algunos estudios en este artículo un caso aislado, existen de algunos estudios de correlación clínico-patológica en donde algunos pacientes debutan con síntomas neuropsiquiátricos y en un tiempo no bien precisado completan el resto de síntomas neurológicos^{13,14}.

Posiblemente, un grupo de pacientes con EDCL inician sus primeras manifestaciones clínicas con alucinaciones visuales y al cabo de un tiempo no bien conocido pudieran aparecer los síntomas cognitivos y extrapiramidales (fig. 2). Creemos que sería interesante realizar estudios prospectivos con valoraciones neuropsicológicas en pacientes con alucinaciones visuales no filiadas y que no puedan explicarse por alguna patología psiquiátrica u otras etiologías conocidas (tóxicas, neoplásicas etc.) y valorar la utilidad del DAT-scan fluorodopa en estos pacientes.

Bibliografía

1. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy pathology: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–72.
2. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy pathology (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996;47:1113–24.
3. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy pathology international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy Pathology. *Neurology*. 1999;53:902–5.
4. Honig LS. Recognition of vascular dementia, dementia with Lewy pathology, and frontotemporal dementia. Columbia University College of Physicians and Surgeons, Update for the practitioner. Disponible en: http://ci.columbia.edu/c1182/web/sect.5/c1182_s5.3.html.
5. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, et al. Prospective validation of consensus criteria for dementia with Lewy pathology. *Neurology*. 2000;54:1050–8.
6. Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy pathology. *Neurology*. 1999;53:1974–82.
7. Lennox G, Lowe J, Landon M, Byrne EJ, Mayer RJ, Godwin-Austen RB. Diffuse Lewy pathology disease: correlative neuropathology using anti-ubiquitin immunocytochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52:1236–1247. Disponible en: [doi:10.1136/jnnp.52.11.1236](https://doi.org/10.1136/jnnp.52.11.1236).
8. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427–42.
9. Gillingham FJ, Donaldson MC, editores. Schwab and England activities of daily living. *Third Symp. of Parkinson's Disease*. Edinburgh: E&S Livingstone; 1969. p. 152–157.
10. Galvin JE, Boeve BF, Duda JE, Galasko DR, Kaufer D, Leverenz JB, et al. Representing the Scientific Advisory Council of the Lewy Pathology Dementia Association. May, 2008.
11. Disponible en: <http://www.lbda.org/category/3438&cfid=9371011&cfToken=62733993/symptoms.html>.
12. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Pons S, Cucurella MG. Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Rev Neurol*. 2007;45:683–8.
13. Ala TA, Yang KH, Sung JH, et al. Hallucination and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy pathology from patients with Alzheimer's disease at presentation: a clinicopathologic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62:16–21.
14. Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy pathology: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1997;156:1039–1045.

G. Salazar^{a,*}, D. Cuello^a, M. Fragoso^a y L. Benlloc^b

^a Servei de Neurologia, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España

^b Servei de Psiquiatria, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España

* Autor correspondencia.

Correo electrónico: gsalaz64@gmail.com (G. Salazar)

doi:10.1016/j.nrl.2011.01.020

Primer caso de síndrome de Moebius-Poland en niño expuesto prenatalmente a misoprostol

First case of Moebius-Poland syndrome in child prenatally exposed to misoprostol

Sr. Editor:

El síndrome de Moebius (OMIM 157900) se caracteriza por parálisis facial con alteración de la abducción ocular. El nervio facial (VII nervio craneal) y nervio abducens (VI nervio craneal) son más frecuentemente involucrados, pero otros nervios craneales pueden estar involucrados también. El fenotipo es variable y puede incluir defectos congénitos orofaciales y de las extremidades¹.

La secuencia de Poland (OMIM 173800) se caracteriza por la presencia de braquisindactilia unilateral y aplasia ipsilateral de la porción esternocostal del músculo pectoral mayor. Algunas veces se denomina de Poland por ser inicialmente descrito por Poland².

La combinación del síndrome de Moebius y Poland se presenta raramente y se ha estimado una prevalencia de 1 en 500.000; en la literatura revisada no se encontró esta asociación en expuestos prenatalmente a misoprostol³.

Se presenta un reporte de síndrome de Moebius y Poland en un neonato expuesto prenatalmente a misoprostol.

Paciente hijo de madre de 18 años, quien consultó por dismorfismo facial, encontrándose al examen físico parálisis facial bilateral, cara redondeada, fisuras palpebrales delgadas, labios en arco de cupido, paladar ojival, micrognatia, hipoplasia de pectoral mayor con ausencia de tetilla (atelia), además se encuentra sindactilia proximal del segundo y tercer dedo, y pie equinovaro bilateral (figs. 1 y 2). Como antecedente de importancia se encuentra que la madre utilizó por vía oral y vaginal a las 5 semanas de gestación 400 µg de misoprostol con fines abortivos, presentando sangrado escaso.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 aprobado según las entidades reguladoras de medicamentos de muchos países para la prevención y el tratamiento de úlceras gástricas asociadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, por su efecto de inhibición de ácidos gástricos. La exposición prenatal a misoprostol se ha asociado a la ocurrencia de defectos por disrupción vascular, principalmente la secuencia de Moebius y defectos de las extremidades de tipo terminal y transversal^{4,5}.

Las anomalías en la estructura vascular pueden ser secundarias a efectos teratógenos. Los teratógenos pueden actuar directamente disminuyendo el flujo sanguíneo o en

el desarrollo de los vasos sanguíneos cambiando la anatomía y/o la estructura^{6,7}. Las anomalías vasculares de la arteria subclavia derecha observada en síndrome de Poland pueden relacionarse con una disrupción vascular causada por misoprostol durante un período crítico^{5,8}.



Figura 1 Nótese fenotipo típico de síndrome de Moebius-Poland, hipoplasia del pectoral con atelia y pie equinovaro.



Figura 2 Nótese la parálisis facial bilateral, característica típica del síndrome de Moebius.

G. Salazar^{a,*}, D. Cuello^a, M. Fragoso^a y L. Benlloc^b

^a *Servei de Neurologia, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España*

^b *Servei de Psiquiatria, Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España*

* Autor correspondencia.

Correo electrónico: gsalaz64@gmail.com (G. Salazar)

doi:10.1016/j.nrl.2011.01.020

Primer caso de síndrome de Moebius-Poland en niño expuesto prenatalmente a misoprostol

First case of Moebius-Poland syndrome in child prenatally exposed to misoprostol

Sr. Editor:

El síndrome de Moebius (OMIM 157900) se caracteriza por parálisis facial con alteración de la abducción ocular. El nervio facial (VII nervio craneal) y nervio abducens (VI nervio craneal) son más frecuentemente involucrados, pero otros nervios craneales pueden estar involucrados también. El fenotipo es variable y puede incluir defectos congénitos orofaciales y de las extremidades¹.

La secuencia de Poland (OMIM 173800) se caracteriza por la presencia de braquisindactilia unilateral y aplasia ipsilateral de la porción esternocostal del músculo pectoral mayor. Algunas veces se denomina de Poland por ser inicialmente descrito por Poland².

La combinación del síndrome de Moebius y Poland se presenta raramente y se ha estimado una prevalencia de 1 en 500.000; en la literatura revisada no se encontró esta asociación en expuestos prenatalmente a misoprostol³.

Se presenta un reporte de síndrome de Moebius y Poland en un neonato expuesto prenatalmente a misoprostol.

Paciente hijo de madre de 18 años, quien consultó por dismorfismo facial, encontrándose al examen físico parálisis facial bilateral, cara redondeada, fisuras palpebrales delgadas, labios en arco de cupido, paladar ojival, micrognatia, hipoplasia de pectoral mayor con ausencia de tetilla (atelia), además se encuentra sindactilia proximal del segundo y tercer dedo, y pie equinovaro bilateral (figs. 1 y 2). Como antecedente de importancia se encuentra que la madre utilizó por vía oral y vaginal a las 5 semanas de gestación 400 µg de misoprostol con fines abortivos, presentando sangrado escaso.

El misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E1 aprobado según las entidades reguladoras de medicamentos de muchos países para la prevención y el tratamiento de úlceras gástricas asociadas con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, por su efecto de antisecretor de ácidos gástricos. La exposición prenatal a misoprostol se ha asociado a la ocurrencia de defectos por disrupción vascular, principalmente la secuencia de Moebius y defectos de las extremidades de tipo terminal y transversal^{4,5}.

Las anomalías en la estructura vascular pueden ser secundarias a efectos teratógenos. Los teratógenos pueden actuar directamente disminuyendo el flujo sanguíneo o en

el desarrollo de los vasos sanguíneos cambiando la anatomía y/o la estructura^{6,7}. Las anomalías vasculares de la arteria subclavia derecha observada en síndrome de Poland pueden relacionarse con una disrupción vascular causada por misoprostol durante un período crítico^{5,8}.



Figura 1 Nótese fenotipo típico de síndrome de Moebius-Poland, hipoplasia del pectoral con atelia y pie equinovaro.



Figura 2 Nótese la parálisis facial bilateral, característica típica del síndrome de Moebius.

La presentación de un caso de síndrome de Moebius y la secuencia de Poland asociada a la exposición prenatal a misoprostol no ha sido reportada, pero esta combinación de estos dos defectos congénitos se ha reportado asociada a otro disruptor vascular como la cocaína³.

La presentación de estos dos defectos en un mismo paciente aporta evidencia a que ambas patologías presentan mecanismos similares y probablemente sea el de una disrupción vascular.

Los defectos por disrupción vascular son alteraciones estructurales del desarrollo producidas por problemas vasculares, como vasoconstricción severa intermitente, regresión anormal de vasos durante la remodelación del sistema vascular, trombosis arterial o cualquier fenómeno que produzca falta de O₂⁹.

La etiología del síndrome de Moebius y de Poland es desconocida; se ha sugerido un posible origen vascular para estas dos patologías. La hipótesis sugiere una isquemia transitoria, particularmente en las arterias vertebrales^{10,11}. La obstrucción o regresión prematura de las arterias terminales del nervio trigeminal (V) y/o formación retardada del sistema vertebral basilar puede conducir a anomalías en el desarrollo del nervio craneal¹². En niños con síndrome de Moebius, se ha reportado necrosis cerebral, como también telangiectasia capilar en el mesencéfalo y puente¹³. La disrupción de la arteria subclavia ocurre acerca de la semana 6 de gestación y se relacionada con el síndrome de Moebius y Poland; este mismo fenómeno se relaciona con defectos transversales de las extremidades y artrogriposis¹⁴. El fenómeno de disrupción puede ser secundario a una interrupción de flujo sanguíneo secundariamente a un espasmo arterial durante una fase sensible embriogénica^{15,16}.

Bibliografía

1. Verzijl HT, Padberg GW, Zwarts MJ. The spectrum of Moebius syndrome: an electrophysiological study. *Brain*. 2005;128:1728–36.
2. Shalev AS, Hall JG. Poland anomaly —report of an unusual family. *Am J Med Genet*. 2003;118A:180–3.
3. Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, Titapiwatanakul R, Kuniyoshi KM. Poland-Möbius syndrome and cocaine abuse: a relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol*. 2005;32:285–7.

4. Da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2006;22:666–71.
5. Isaza C, Saldarriaga W, Pachajoa H. Uso inadecuado de misoprostol. ¿Un problema de salud pública? *Colomb Med*. 2008;39:61–5.
6. Van Allen ML. Fetal vascular disruptions: Mechanisms and some resulting birth defects. *Pediatr*. 1981;10:219–33.
7. Bouwes Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Moebius anomalies. *Am J Med Genet*. 1986;23:903–18.
8. Los FJ, Brandenburg H, Niermeijer MF. Vascular disruptive syndromes after exposure to misoprostol or chorionic villus sampling. *Lancet*. 1999;353:843–4.
9. Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Research (Part C)*. 2007;81:215–28.
10. Marques-Dias MJ, Gonzalez CH, Rosemberg S. Möbius sequence in children exposed in utero to misoprostol: neuropathological study of three cases. *Birth Defects Research (Part A)*. 2003;67:1002–7.
11. Issaivanan M, Virdi VS, Parmar VR. Subclavian artery supply disruption sequence-Klippel-Feil, Möbius anomalies, *Indian J. Pediatr*. 2002;69:441–2.
12. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. *Am J Med Genet*. 1986;23:903–18.
13. D'Cruz OF, Swisher CN, Jaradeh S, Tang T, Konkol RJ. Möbius syndrome: evidence for a vascular etiology. *J Child Neurol*. 1993;8:260–5.
14. St Charles S, Dimario FJ, Grunnet ML. Möbius sequence: further in vivo support for the subclavian artery supply disruption sequence. *Am J Med Genet*. 1993;47:289–93.
15. Bouvet J-P, Leveque D, Bernetieres F, Gros JJ. Vascular origin of Poland syndrome? A Comparative Rheographic Study of the Vasculisation of the Arms in Eight Patients. *Eur J Pediatr*. 1978;128:17–26.
16. Beer GM, Kompatscher P, Hergan K. Poland's syndrome and vascular malformations. *Br J Plast Surg*. 1996;49:482–4.

H. Pachajoa^{a,*} y C. Isaza^b

^a *Departamento de Ciencias Básicas Médicas, Programa de Medicina, Universidad Icesi, Cali, Colombia*

^b *Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: harrympl@yahoo.com (H. Pachajoa).

doi:10.1016/j.nrl.2011.01.019

Aperistalsis esofágica en un paciente con miastenia gravis con disfagia como síntoma de presentación

Oesophageal aperistalsis in a patient with myasthenia gravis with dysphagia as a symptom of onset

Sr. Editor:

La disfagia como síntoma aislado en la miastenia gravis (MG) es muy rara¹. En estos casos el diagnóstico

puede ser difícil. Los estudios de manometría esofágica en pacientes con MG pueden demostrar deterioro progresivo de la amplitud de las contracciones faríngeas por afectación de la transmisión neuromuscular en el esfínter esofágico superior (EES), formado por músculo estriado. Inesperadamente, también puede existir una disfunción en la motilidad esofágica de tramos formados únicamente por musculatura lisa^{2,3}. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de MG que debutó con disfagia progresiva alta, en la que se constató aperistalsismo esofágico en el estudio manométrico, con grave participación de musculatura lisa, y respetando la musculatura estriada.

Encefalopatía hipóxico-isquémica: lesiones en resonancia magnética

Hypoxic ischaemic encephalopathy: lesions on magnetic resonance

Sr. Editor:

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un cuadro anatomoclínico caracterizado por secuelas motoras y neuropsicológicas secundarias a la falta de oxígeno por cese de flujo sanguíneo cerebral. La severidad de las lesiones se correlaciona con la duración de la falta de oxígeno, y se estima que a partir de 4-5 minutos de anoxia las lesiones son irreversibles¹.

Se presenta el caso de un varón de 41 años que bajo el efecto de sustancias tóxicas sufre una caída de 5 metros de altura que le provoca traumatismo craneoencefálico y parada cardiorrespiratoria (PCR). La parada revierte tras reanimación cardiopulmonar con una duración estimada de anoxia total de 20 minutos. Ingresado en la UCI, el estudio toxicológico fue positivo para etanol, cocaína y cannabis. Tras retirar la sedación inicial el paciente presentó estatus mioclónico que revirtió tras el tratamiento con levetiracetam, midazolam y ácido valproico.

En la exploración realizada a los 3 meses del ingreso el paciente se encuentra en estado vegetativo con apertura ocular espontánea y pupilas intermedias arreactivas, presenta movimientos oculares horizontales lentos y reflejos oculocefálicos conservados y mantiene una buena mecánica respiratoria, sin respuesta motora a estímulos visuales ni dolorosos.

La resonancia magnética nuclear (RMN) fue realizada a los 15 días del ingreso y mostró las siguientes lesiones: hiperintensidad del esplenio calloso en difusión, hiperintensidad de ganglios basales en secuencias T1, T2 (fig. 1A) y FLAIR (fig. 1B), compatible con infartos hemorrágicos subagudos, imágenes girales de hiperseñal en ambos lóbulos occipitales sugestivos de necrosis pseudo-laminar en T1, focos córtico-subcorticales sugestivos de infarto subagudo en territorio limítrofe de arterias cerebral media y anterior a nivel bilateral frontal e insular, con desdiferenciación de sustancia gris y sustancia blanca (figs. 1A y 1B) y patrón ventricular normal.

La RMN es una prueba complementaria a solicitar en la EHI y muestra un conjunto de lesiones características: en menos de 24 horas se observa aumento de la restricción en la secuencia de difusión como consecuencia del edema citotóxico. Durante los primeros 15 días la restricción de la difusión se reduce progresivamente y en las secuencias T2 y FLAIR se aprecia hiperintensidad de las zonas afectadas e imagen de ausencia de surcos por edema. Los infartos hemorrágicos se observan como hiperintensidad de aspecto petequeal y existe una desdiferenciación generalizada de la sustancia gris y blanca. Posteriormente, se pueden observar cambios atróficos y signos de necrosis cortical en T2².

La afectación cerebral en la EHI es característicamente bilateral y simétrica, pero existen estructuras como el hipo-

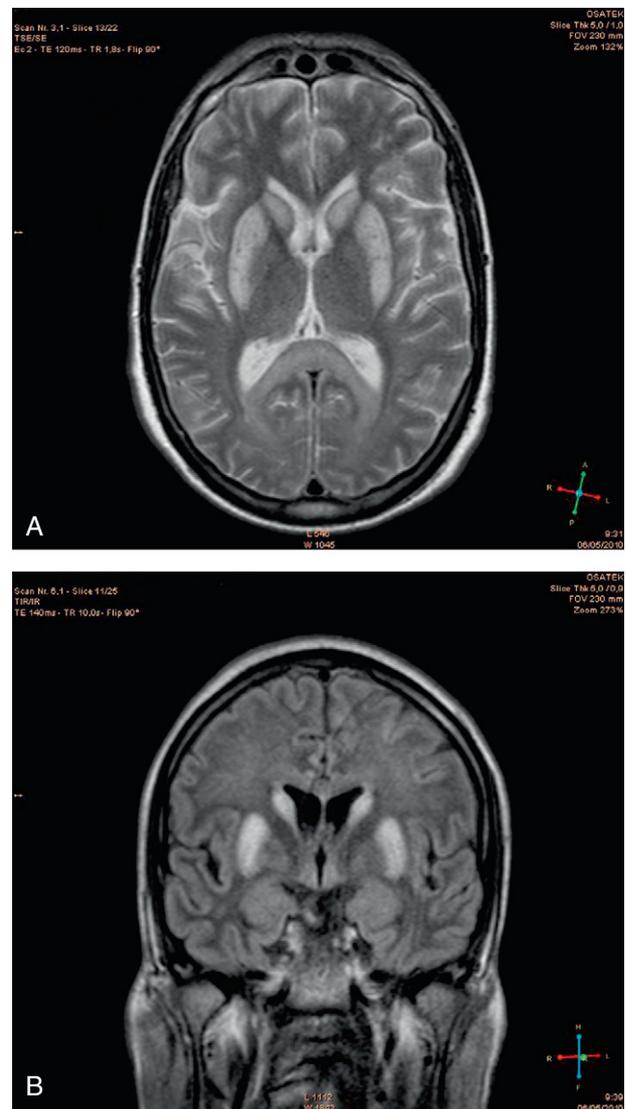


Figura 1 RMN craneal realizada 15 días después del ingreso. A. Corte axial en secuencia T2; destaca la hiperintensidad en ganglios basales y la desdiferenciación de sustancia gris y blanca. B. Corte coronal en FLAIR; además de la hiperintensidad en ganglios basales y la desdiferenciación de sustancia gris y blanca se observa edema cerebral generalizado dando imagen de atrofia de surcos, *gyral swelling*.

campo (región CA1), la capa media de la corteza cerebral, el cuerpo estriado, el tálamo y las células de Purkinje que se afectan con mayor intensidad^{2,3}. Determinadas características de estas zonas contribuyen a su vulnerabilidad selectiva a la falta de oxígeno: una mayor demanda metabólica relativa, una mayor cantidad de neurotransmisores excitatorios, un origen filogenético más moderno que justificaba que se afecte el cuerpo estriado, pero no el globo pálido, y la localización en la encrucijada de dos territorios arteriales².

Las lesiones observadas en la RMN de este paciente no apuntan hacia una etiología tóxica, ya que en las encefalopatías secundarias a las sustancias consumidas por el paciente se afectan principalmente otras estructuras como el globo

pálido y la sustancia blanca supratentorial en el caso de la cocaína⁴, y el tercer ventrículo y los cuerpos mamilares en el caso de la encefalopatía aguda de Wernicke por déficit de B1 secundario al consumo de alcohol^{5,6}.

En cuanto al pronóstico, los hallazgos en la RMN de necrosis cortical laminar e hiperintensidad en ganglios basales, junto con los datos clínicos, duración de la anoxia, ausencia de respuesta pupilar⁷, ausencia de respuesta motora⁷ y estatus mioclónico precoz⁸ permitían predecir una mala evolución de este paciente.

En conclusión, la progresión y difusión de las técnicas de RCP ha generado un incremento en el número de pacientes que sobreviven a PCR con EHI secuelar, y ello ha incrementado la necesidad de determinar marcadores clínicos, electrofisiológicos o radiológicos que permitan establecer un pronóstico a corto y largo plazo. La RMN aporta información pronóstica desde el momento agudo^{3,9,10} y es especialmente útil en los casos de pacientes bajo sedación, en los que los parámetros clínicos tienen menor utilidad⁵.

Bibliografía

1. Nogami K, Fujii M, Kato S, Nishizaki T, Suzuki M, Yamashita S, et al. Analysis of magnetic resonance imaging (MRI) morphometric and cerebral blood flow in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Neurosci* <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09675868>. 2004;11:376–80.
2. Gutiérrez LG, Rovira A, Pezzi Portela LA, da Costa Leite C, Tavares Lucato L. CT and MR in non-neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: radiological findings with pathophysiological correlations. *Neuroradiology*. 2010;52:949–762.
3. Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L. Clinical review: Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*. 2007;11:230.
4. De Roock S, Hantson P, Laterre PF, Duprez T. Extensive pallidal and white matter injury following cocaine overdose. *Intensive Care Med*. <http://www.springerlink.com/content/0342-4642/2007;33:2030-1>.
5. Spampinato MV, Castillo M, Rojas R, Palacios E, Frasccheri L, Descartes F. Magnetic Resonance Imaging Findings in Substance Abuse. *Top Magn Reson Imaging*. 2005;16:223–30.
6. Dietemann JL, Botelho C, Nogueira T, Vargas MI, Audibert C, Eid MA, et al. Imagerie des encephalopathies toxiques aiguës. *J Neuroradiol*. 2004;31:313–26.
7. Berek K, Jexchow M, Aichner F. The prognostication of cerebral hypoxia after out-of-hospital cardiac arrest in adults. *Eur Neurol*. 1997;37:135.
8. Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol*. 1994;35:239–43.
9. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-Weighted MR Imaging of Global Cerebral Anoxia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:999–1007.
10. Choi SP, Park KN, Park HK, Kim JY, Youn CS, Ahn KJ. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care*. 2010;14:R17.

P. de la Riva^{a,*}, M. Maneiro^a, J.F. Martí-Massó^b y A. López de Munain^b

^a *Departamento de Neurología, Hospital Donostia, San Sebastián, España*

^b *Departamento de Neurología, Hospital Donostia, San Sebastián, Área de Neurociencias, Instituto Biodonostia y Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto Carlos III, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patricia.delariva@gmail.com (P. de la Riva)

doi:10.1016/j.nrl.2010.12.005

Asociación entre parálisis facial periférica recurrente y seropositividad HTLV-1: a propósito de un caso

Association of peripheral facial nerve palsy and seropositivity of HTLV 1, a case report

Sr. Editor:

El diagnóstico etiológico de la parálisis facial periférica (PFP) abarca un amplio espectro de patologías; a pesar de ello, en una proporción muy variable, que oscila entre el 62 y 93%, se considera idiopática o de Bell¹. No debemos perder de vista que este es un diagnóstico de exclusión, y estar atentos a los datos que nos hagan sospechar otras causas para no sobreestimar las cifras de parálisis facial idiopática (PFI). Una de estas etiologías, emergente y todavía en estu-

dio, es la seropositividad para el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1).

Presentamos el caso de un varón de 56 años, natural de Perú y residente en España desde hace 18 años. Entre sus antecedentes médicos destacaban HTA y obesidad. Inicialmente presentó PFP izquierda con respuesta incompleta al tratamiento con corticoides, persistiendo leve borramiento de surco nasogeniano izquierdo y signo de Bell. Aproximadamente 6 meses después el paciente acudió a urgencias por PFP mesolateral y, tras la realización de una tomografía computerizada (TC) cerebral, que resultó normal, se remitió a su domicilio con pauta descendente de corticoides. Un mes más tarde consultó por empeoramiento clínico, objetivándose en la exploración imposibilidad para la oclusión del ojo derecho, signo de Bell, epífora y escasa movilidad en la región inferior derecha de la cara, lo que condicionaba una importante dificultad para la alimentación y disartria. El resto de la exploración neurológica era

La presentación de un caso de síndrome de Moebius y la secuencia de Poland asociada a la exposición prenatal a misoprostol no ha sido reportada, pero esta combinación de estos dos defectos congénitos se ha reportado asociada a otro disruptor vascular como la cocaína³.

La presentación de estos dos defectos en un mismo paciente aporta evidencia a que ambas patologías presentan mecanismos similares y probablemente sea el de una disrupción vascular.

Los defectos por disrupción vascular son alteraciones estructurales del desarrollo producidas por problemas vasculares, como vasoconstricción severa intermitente, regresión anormal de vasos durante la remodelación del sistema vascular, trombosos arterial o cualquier fenómeno que produzca falta de O₂⁹.

La etiología del síndrome de Moebius y de Poland es desconocida; se ha sugerido un posible origen vascular para estas dos patologías. La hipótesis sugiere una isquemia transitoria, particularmente en las arterias vertebrales^{10,11}. La obstrucción o regresión prematura de las arterias terminales del nervio trigeminal (V) y/o formación retardada del sistema vertebral basilar puede conducir a anomalías en el desarrollo del nervio craneal¹². En niños con síndrome de Moebius, se ha reportado necrosis cerebral, como también telangiectasia capilar en el mesencéfalo y puente¹³. La disrupción de la arteria subclavia ocurre acerca de la semana 6 de gestación y se relaciona con el síndrome de Moebius y Poland; este mismo fenómeno se relaciona con defectos transversales de las extremidades y artrogriposis¹⁴. El fenómeno de disrupción puede ser secundario a una interrupción de flujo sanguíneo secundariamente a un espasmo arterial durante una fase sensible embriogénica^{15,16}.

Bibliografía

1. Verzijl HT, Padberg GW, Zwarts MJ. The spectrum of Moebius syndrome: an electrophysiological study. *Brain*. 2005;128:1728–36.
2. Shalev AS, Hall JG. Poland anomaly —report of an unusual family. *Am J Med Genet*. 2003;118A:180–3.
3. Puvabanditsin S, Garrow E, Augustin G, Titapiwatanakul R, Kuniyoshi KM. Poland-Möbius syndrome and cocaine abuse: a relook at vascular etiology. *Pediatr Neurol*. 2005;32:285–7.

4. Da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2006;22:666–71.
5. Isaza C, Saldarriaga W, Pachajoa H. Uso inadecuado de misoprostol. ¿Un problema de salud pública? *Colomb Med*. 2008;39:61–5.
6. Van Allen ML. Fetal vascular disruptions: Mechanisms and some resulting birth defects. *Pediatr*. 1981;10:219–33.
7. Bouwes Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Moebius anomalies. *Am J Med Genet*. 1986;23:903–18.
8. Los FJ, Brandenburg H, Niermeijer MF. Vascular disruptive syndromes after exposure to misoprostol or chorionic villus sampling. *Lancet*. 1999;353:843–4.
9. Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Research (Part C)*. 2007;81:215–28.
10. Marques-Dias MJ, Gonzalez CH, Rosemberg S. Möbius sequence in children exposed in utero to misoprostol: neuropathological study of three cases. *Birth Defects Research (Part A)*. 2003;67:1002–7.
11. Issaivanan M, Virdi VS, Parmar VR. Subclavian artery supply disruption sequence-Klippel-Feil, Möbius anomalies, *Indian J. Pediatr*. 2002;69:441–2.
12. Bavinck JN, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil, and Möbius anomalies. *Am J Med Genet*. 1986;23:903–18.
13. D'Cruz OF, Swisher CN, Jaradeh S, Tang T, Konkol RJ. Möbius syndrome: evidence for a vascular etiology. *J Child Neurol*. 1993;8:260–5.
14. St Charles S, Dimario FJ, Grunnet ML. Möbius sequence: further in vivo support for the subclavian artery supply disruption sequence. *Am J Med Genet*. 1993;47:289–93.
15. Bouvet J-P, Leveque D, Bernetieres F, Gros JJ. Vascular origin of Poland syndrome? A Comparative Rheographic Study of the Vasculisation of the Arms in Eight Patients. *Eur J Pediatr*. 1978;128:17–26.
16. Beer GM, Kompatscher P, Hergan K. Poland's syndrome and vascular malformations. *Br J Plast Surg*. 1996;49:482–4.

H. Pachajoa^{a,*} y C. Isaza^b

^a *Departamento de Ciencias Básicas Médicas, Programa de Medicina, Universidad Icesi, Cali, Colombia*

^b *Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: harrympl@yahoo.com (H. Pachajoa).

doi:10.1016/j.nrl.2011.01.019

Aperistalsis esofágica en un paciente con miastenia gravis con disfagia como síntoma de presentación

Oesophageal aperistalsis in a patient with myasthenia gravis with dysphagia as a symptom of onset

Sr. Editor:

La disfagia como síntoma aislado en la miastenia gravis (MG) es muy rara¹. En estos casos el diagnóstico

puede ser difícil. Los estudios de manometría esofágica en pacientes con MG pueden demostrar deterioro progresivo de la amplitud de las contracciones faríngeas por afectación de la transmisión neuromuscular en el esfínter esofágico superior (EES), formado por músculo estriado. Inesperadamente, también puede existir una disfunción en la motilidad esofágica de tramos formados únicamente por musculatura lisa^{2,3}. Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de MG que debutó con disfagia progresiva alta, en la que se constató aperistalsismo esofágico en el estudio manométrico, con grave participación de musculatura lisa, y respetando la musculatura estriada.

Paciente mujer de 79 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, con una historia desde hacía 2 meses de disfagia mantenida y progresiva, fundamentalmente para líquidos. No relataba fatigabilidad. Inicialmente, ingresó en el servicio de digestivo donde se había descartado patología local, mediante gastroscopia, laringoscopia y TC toraco-abdominal. La afectación era grave, habiendo perdido más de 10 kg desde el inicio del cuadro. No presentaba trastorno del lenguaje ni disnea. No refería ningún otro síntoma. En la exploración, los pares craneales eran normales. El reflejo nauseoso estaba presente. El arco paladar era normal y simétrico. No había diplopía ni ptosis. Tampoco había atrofia ni fasciculaciones en la lengua. Existía una leve debilidad en la flexión cervical, 4/5, sin clara fatigabilidad, y la musculatura de cintura era normal. No había trastorno sensitivo ni de la coordinación. Los reflejos de eran normales y los reflejos cutaneoplantares eran flexores.

La bioquímica que incluía hormonas tiroideas, lactato, creatinina, mioglobina, cortisol, proteinograma, marcadores tumorales y estudio de autoinmunidad fue normal⁴. En el estudio electrofisiológico, realizando estimulación repetitiva del nervio espinal derecho con estímulo retrocleidomastoideo y recogida en músculo trapecio a 3 Hz y 20 Hz, se observó un decremento patológico a los 3 min de la estimulación tetanizante. El EMG de los músculos deltoides, orbiculares de los ojos, masetero y orbicular de los labios derechos no mostraba actividad espontánea y los potenciales de unidad motora (PUM) eran normales. La RM cerebral fue normal. Los anticuerpos anti-AChR fueron positivos (30,40 nmol/l, normal < 0,40 nmol/l). No se demostró timoma en la TC torácica.

Se realizó un estudio manométrico esofágico que mostraba una presión en el esfínter esofágico inferior (EEI) normal (11,6 mmHg), con buena relajación con la deglución (presión residual: -4,9 mmHg). En el cuerpo se demostraba ausencia de ondas peristálticas con las degluciones, con una presión basal normal, no elevada. La presión del EES era algo baja (13,8 mmHg), con buena relajación en la deglución y de forma coordinada con la contracción faríngea. La amplitud de la contracción faríngea era normal. En resumen, existía una alteración motora grave con aperistalsis esofágica con esfínter EEI normal y sin alteración motora faríngeo-esofágica.

Con el diagnóstico de MG se inició tratamiento con piridostigmina (60 mg cada 6 h) con evidente mejoría de la disfagia, tanto para sólidos como para líquidos.

Actualmente, la paciente se encuentra estable, sin presentar nuevas recaídas y controlada con piridostigmina (240 mg/día) y prednisona (15 mg/día).

La disfagia es un síntoma frecuente en los pacientes con MG⁵. Habitualmente, viene acompañado con otros síntomas bulbares, como voz nasal o disnea, u oculares. Lo que no es muy usual es la presentación aislada como único síntoma, apareciendo tan sólo en un 6% de los pacientes con esta enfermedad^{6,7}. En el estudio de Huang et al² se demostraba que el 96% de los pacientes con MG y disfagia presentaban alteraciones en la manometría esofágica, afectando tanto a la musculatura estriada como, sorprendentemente, a la lisa. El tercio medio e inferior del esófago está formado por musculatura lisa, mientras

que el EES es musculatura voluntaria. En el tercio superior se produce la transición de musculatura estriada a lisa. Una explicación, para estos hallazgos en la musculatura lisa, sería que como consecuencia de la afectación primaria de la musculatura voluntaria del esófago, se produciría una disminución del *feedback* aferente de la porción más distal esofágica. Otra hipótesis es que se produjese un bloqueo de transmisión entre las neuronas del nervio dorsal del vago y las neuronas del plexo mientérico esofágico. Esta transmisión está mediada por canales nicotínicos de ACh, pero de tipo gangliónico, diferentes de los receptores de ACh, también nicotínicos, de la placa motora⁸. La reactividad cruzada entre estos dos tipos de receptores es poco conocida⁹. En el trabajo de Llabrés et al¹, en el que se presentaba a 2 pacientes con disfagia como síntoma aislado, en los que se había realizado estudio manométrico, encontró también datos de afectación de musculatura lisa con contracciones peristálticas de baja amplitud, pero no tan graves como en nuestro paciente, en el que demostramos aperistalsis. En el aperistaltismo esofágico, es importante considerar el diagnóstico de acalasia, que cursa además con aumento de tono del EEI o ausencia de la relajación de éste con la deglución. En nuestro paciente, el tono del EEI estaba levemente disminuido y la relajación era correcta. Lo realmente sorprendente del caso es que en la manometría no se evidenciaba una llamativa patología de musculatura estriada a nivel faríngeo, pero sí de grave afectación de la musculatura lisa. Este resultado podría parecer, en principio, paradójico³. Posiblemente, el número de degluciones en el estudio manométrico, ocho, no fueran suficientes para desencadenar fatigabilidad de la musculatura estriada.

Los hallazgos en el estudio manométrico pueden ayudar al diagnóstico y podrían ser una herramienta útil en la respuesta de MG, especialmente en los casos donde la respuesta a los anticolinérgicos es dudosa¹⁰.

Bibliografía

1. Llabrés M, Molina-Martínez FJ, Miralles F. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1297-300.
2. Huang MH, King KL, Chien KY. Esophageal manometric studies in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95:281-5.
3. Ertekin C, Yüceyar N, Aydogdu I. Clinical and electrophysiological evaluation of dysphagia in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:848-56.
4. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Mimenza-Alvarado A, Garcia-Ramos G, Estañol B, Vega-Boada F. The association of myasthenia gravis and connective tissue diseases. Effects of thymectomy in six cases with rheumatoid arthritis and one case with systemic lupus erythematosus. *Neurologia*. 2003;18:54-8.
5. McIntyre K, McVaugh-Smock S, Mourad O. An adult patient with new-onset dysphagia. *CMAJ*. 2006;175:1203-5.
6. González RJ, Chaves E, Copello H. Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2010;40:156-8.
7. Cook IJ. Oropharyngeal dysphagia [revision]. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38:411-31.

8. Vernino S, Hopkins S, Wang Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies and autoimmune ganglionopathy [revision]. *Auton Neurosci.* 2009;146:3–7.
9. Vernino S, Cheshire WP, Lennon VA. Myasthenia gravis with autoimmune autonomic neuropathy. *Auton Neurosci.* 2001;88:187–92.
10. Ferreira S, Lage P, Claro I, Alcantara J, Nunes J, Nobre LC. Dysphagia and dysarthria:unusual presentation of myasthenia gravis. *Acta Med Port.* 2007;20:463–6.

J.C. Roche*, L. Jarauta, J. Artal y J.L. Capablo

Departamento de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcrochebueno@hotmail.com (J.C. Roche)

doi:[10.1016/j.nrl.2010.12.019](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.12.019)

pálido y la sustancia blanca supratentorial en el caso de la cocaína⁴, y el tercer ventrículo y los cuerpos mamilares en el caso de la encefalopatía aguda de Wernicke por déficit de B1 secundario al consumo de alcohol^{5,6}.

En cuanto al pronóstico, los hallazgos en la RMN de necrosis cortical laminar e hiperintensidad en ganglios basales, junto con los datos clínicos, duración de la anoxia, ausencia de respuesta pupilar⁷, ausencia de respuesta motora⁷ y estatus mioclónico precoz⁸ permitían predecir una mala evolución de este paciente.

En conclusión, la progresión y difusión de las técnicas de RCP ha generado un incremento en el número de pacientes que sobreviven a PCR con EHI secuelar, y ello ha incrementado la necesidad de determinar marcadores clínicos, electrofisiológicos o radiológicos que permitan establecer un pronóstico a corto y largo plazo. La RMN aporta información pronóstica desde el momento agudo^{3,9,10} y es especialmente útil en los casos de pacientes bajo sedación, en los que los parámetros clínicos tienen menor utilidad⁵.

Bibliografía

1. Nogami K, Fujii M, Kato S, Nishizaki T, Suzuki M, Yamashita S, et al. Analysis of magnetic resonance imaging (MRI) morphometric and cerebral blood flow in patients with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Clin Neurosci* <http://www.sciencedirect.com/science/journal/09675868>. 2004;11:376–80.
2. Gutiérrez LG, Rovira A, Pezzi Portela LA, da Costa Leite C, Tavares Lucato L. CT and MR in non-neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: radiological findings with pathophysiological correlations. *Neuroradiology*. 2010;52:949–762.
3. Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, Naccache L, Puybasset L. Clinical review: Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*. 2007;11:230.
4. De Roock S, Hantson P, Laterre PF, Duprez T. Extensive pallidal and white matter injury following cocaine overdose. *Intensive Care Med*. <http://www.springerlink.com/content/0342-4642/2007;33:2030-1>.
5. Spampinato MV, Castillo M, Rojas R, Palacios E, Frasccheri L, Descartes F. Magnetic Resonance Imaging Findings in Substance Abuse. *Top Magn Reson Imaging*. 2005;16:223–30.
6. Dietemann JL, Botelho C, Nogueira T, Vargas MI, Audibert C, Eid MA, et al. Imagerie des encephalopathies toxiques aiguës. *J Neuroradiol*. 2004;31:313–26.
7. Berek K, Jexchow M, Aichner F. The prognostication of cerebral hypoxia after out-of-hospital cardiac arrest in adults. *Eur Neurol*. 1997;37:135.
8. Wijdicks EF, Parisi JE, Sharbrough FW. Prognostic value of myoclonus status in comatose survivors of cardiac arrest. *Ann Neurol*. 1994;35:239–43.
9. Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-Weighted MR 1999;20:999–1007. *Global Cerebral Anoxia. AJNR Am J Neuroradiol*.
10. Choi SP, Park KN, Park HK, Kim JY, Youn CS, Ahn KJ. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the clinical outcome of comatose survivors after cardiac arrest: a cohort study. *Crit Care*. 2010;14:R17.

P. de la Riva^{a,*}, M. Maneiro^a, J.F. Martí-Massó^b y A. López de Munain^b

^a *Departamento de Neurología, Hospital Donostia, San Sebastián, España*

^b *Departamento de Neurología, Hospital Donostia, San Sebastián, Área de Neurociencias, Instituto Biodonostia y Centro de Investigación Biomédica en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Instituto Carlos III, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patricia.delariva@gmail.com (P. de la Riva)

doi:10.1016/j.nrl.2010.12.005

Asociación entre parálisis facial periférica recurrente y seropositividad HTLV-1: a propósito de un caso

Association of peripheral facial nerve palsy and seropositivity of HTLV 1, a case report

Sr. Editor:

El diagnóstico etiológico de la parálisis facial periférica (PFP) abarca un amplio espectro de patologías; a pesar de ello, en una proporción muy variable, que oscila entre el 62 y 93%, se considera idiopática o de Bell¹. No debemos perder de vista que este es un diagnóstico de exclusión, y estar atentos a los datos que nos hagan sospechar otras causas para no sobreestimar las cifras de parálisis facial idiopática (PFI). Una de estas etiologías, emergente y todavía en estu-

dio, es la seropositividad para el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1).

Presentamos el caso de un varón de 56 años, natural de Perú y residente en España desde hace 18 años. Entre sus antecedentes médicos destacaban HTA y obesidad. Inicialmente presentó PFP izquierda con respuesta incompleta al tratamiento con corticoides, persistiendo leve borramiento de surco nasogeniano izquierdo y signo de Bell. Aproximadamente 6 meses después el paciente acudió a urgencias por PFP mesolateral y, tras la realización de una tomografía computerizada (TC) cerebral, que resultó normal, se remitió a su domicilio con pauta descendente de corticoides. Un mes más tarde consultó por empeoramiento clínico, objetivándose en la exploración imposibilidad para la oclusión del ojo derecho, signo de Bell, epífora y escasa movilidad en la región inferior derecha de la cara, lo que condicionaba una importante dificultad para la alimentación y disartria. El resto de la exploración neurológica era

normal y no se apreciaban lengua plicata ni angioedema. Durante el ingreso se realizaron múltiples estudios complementarios que no mostraron alteraciones significativas: hemograma, bioquímica, vitamina B₁₂, ácido fólico, autoinmunidad, inmunidad celular, inmunoglobulinas, marcadores tumorales, anticoagulante lúpico, ECA, serologías en suero de *Borrelia*, *Brucella*, lúes, VIH y virus del grupo herpes, entre otras, bioquímica del LCR, estudio inmunológico de LCR, PCR en LCR para VEB, CMV y virus del grupo herpes, RM cerebral y de conductos auditivos. El ENG mostraba aumento de umbral, disgregación y baja amplitud de ambos nervios faciales, con latencia muy aumentada en el facial derecho, y no había signos electromiográficos de denervación activa, aunque las escasas unidades que se observaban en los músculos frontal y orbicular izquierdos mostraban polifasia y baja amplitud.

En este momento, y ante la normalidad de las pruebas complementarias, se repitió la anamnesis de forma más minuciosa, refiriendo el paciente el antecedente de probable paraparesia espástica tropical (PET) en su ex-esposa residente en Perú. Este nuevo dato propició la solicitud de la serología para HTLV-1 que resultó positiva en suero para las técnicas de enzoinmunoensayo (a título de 62,52 IgG anti-HTLV I/II), western blot (positivo para IgG HTLV I) y PCR para HTLV I (677 copias/10E4 células).

En ningún momento se descubrieron en la exploración física lesiones cutáneas, adenomegalias, hepatomegalia o esplenomegalia. Tampoco se objetivaron alteraciones analíticas (linfocitosis, hipercalcemia o incremento de la enzima lactato deshidrogenasa) que hicieran sospechar leucemia/linfoma de células T del adulto (LLTA). Asimismo, el signo tampoco presentaba en la exploración neurológica signos sugerentes de mielopatía.

El HTLV-1 es un retrovirus endémico de Japón, las islas del Caribe, noreste de Sudamérica y África. En 1980 fue, por primera vez, relacionado con la LLTA² y posteriormente, en 1985, se asoció a la PET³, pero actualmente se cree que también podría estar implicado en la patogenia de un amplio espectro de enfermedades neurológicas de predominio motor en ausencia de mielopatía^{4,5}. El mecanismo de transmisión es similar al de otros retrovirus, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo cual explica que ambas infecciones coexistan en muchas ocasiones, demostrándose, en ciertos casos, una mayor incidencia de mielopatía⁶.

La PFP se describe por primera vez en este contexto en 1986, cuando Bartholomew et al⁷ establecen la relación entre PFP y leucemia de células T del adulto, pero no es hasta 1997 cuando, el mismo grupo, realiza un estudio⁸ en Trinidad y Tobago que demuestra una prevalencia de seropositividad para HTLV 1 significativamente mayor en pacientes con PFI (20,7%) que en los dos grupos control: población general (3,5%) y pacientes hospitalizados en distintos servicios y por otras causas (5,6%). Aunque existen otros trabajos

que apoyan esta relación^{9,10}, no permiten establecerla con seguridad en el momento actual.

A pesar de las incógnitas sobre el tema creemos que existen suficientes evidencias científicas para recomendar la determinación de la serología para HTLV 1 en el estudio etiológico de la PFP recurrente y con mala respuesta al tratamiento inicial, sobre todo en aquellos pacientes que provengan de áreas endémicas.

Bibliografía

1. Santos S, Pascual LF, Tejero C, Morales F. Parálisis facial periférica: etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2000;30:1048–53.
2. Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:7415–9.
3. Gessain A, Barin F, Vernant J, Gout O, Maurs L, Celender A, et al. Antibodies to human T lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*. 1985;2:407–10.
4. Biswas HH, Engstrom JW, Kaidarova Z, Garratty G, Gibble JW, Newman BH, et al. Neurologic abnormalities in HTLV-I and HTLV-II infected individuals without overt myelopathy. *Neurology*. 2009;73:781–9.
5. Araujo AQ, Silva MT. The HTLV-1 neurological complex. *Lancet Neurol*. 2006;5:1068–76.
6. Casseb J, de Oliveira AC, Vergara MP, Montanheiro P, Bonasser F, Meilman Ferreira C, et al. Presence of tropical spastic paraparesis (TSP/HAM)-like among HIV-1 infected patients. *J Med Virol*. 2008;80:392–8.
7. Bartholomew C, Clerghorn F, Charles W, Ratan P, Roberts L, Maharaj K, Jankey N, Daisley H, Hanchard B, Blattner W. HTLV-I and thymolipid paraparesis. *Lancet*. 1986;2:99–100.
8. Bartholomew C, Clerghorn F, Jack N, Edwards J, Blattner W. Human T-cell lymphotropic virus type 1 associated facial nerve palsy in Trinidad and Tobago. *Ann Neurol*. 1997;41:806–9.
9. Deligny C, Cabre P, Thévenot C, Dubreuil F, Arfi S. Peripheral facial paralysis in a patient infected with HTLV-1 virus. 2 case reports. *Presse Med*. 2002;31(37 Pt 1):1746–7.
10. James DG. All that palsies is not Bell's. *J R Soc Med*. 1996;89:184–7.

M.P. Gil Villar*, C. García Arguedas, C. González Mingot y C. Pérez Lázaro

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mapisgv@hotmail.com (M.P. Gil Villar).

doi:10.1016/j.nrl.2010.11.002

Hipointensidad subcortical reversible en secuencia T2 en crisis convulsivas secundarias a cetoacidosis diabética

Subcortical reversible T2-weighted hypointensities in seizures secondary to diabetic ketoacidosis

Sr. Editor:

Las crisis convulsivas son frecuentes en pacientes con cuadros de hiperglucemia hiperosmolar no cetósica y más raras en las descompensaciones cetoacidóticas¹.

Tras una crisis epiléptica se pueden observar alteraciones transitorias en las imágenes obtenidas por resonancia magnética (RM) cerebral, que consisten en hiperintensidades en T2 y FLAIR^{2,3}. La presencia de imágenes hipointensas subcorticales focales en T2 se ha señalado recientemente como un hallazgo característico de las crisis epilépticas asociadas a los estados hiperglucémicos hiperosmolares no cetósicos⁴.

Se describe el caso de una paciente que sufrió crisis epilépticas en el contexto de una descompensación hiperglucémica cetoacidótica (DHC) y en la que se apreció en la RM craneal (secuencia T2) una hipointensidad focal reversible en la sustancia blanca parietal derecha.

Una mujer de 76 años que no se conocía diabética ingresó por una DHC. Durante el ingreso sufrió 4 crisis parciales motoras con generalización secundaria, de inicio motor hemicorporal izquierdo y generalización tónico-clónica, con una duración de entre 1 y 3 minutos, con recuperación

del nivel de conciencia entre las crisis y en un periodo de 5 h, seguidas de un intenso déficit poscrítico hemisférico derecho, con hemiparesia, hemihipoestesia, hemianopsia y heminegligencia izquierdas, recuperándose en las siguientes 24 h. La analítica mostró una glucemia de 596 mg/dl pH 7.30, glucosuria y cetonuria, con osmolalidad en suero calculada de 318 mOsm/l. Se inició tratamiento con levitiracetam (500 mg cada 12 h por vía oral), sin recurrencia de las crisis. Se le realizó una RM craneal 18 horas después de la primera crisis, donde se apreció una hipointensidad en sustancia blanca subcortical parietal derecha en T2 con ligera hiperintensidad cortical en FLAIR, tenue captación giriforme de contraste y leve restricción de la difusión en dicha localización (fig. 1). El electroencefalograma (EEG) evidenció un foco de ondas delta frontotemporal derecho. La paciente fue dada de alta, una vez resuelta la descompensación cetoacidótica y sin focalidad neurológica. Una RM practicada a los 3 meses mostró la resolución las anomalías detectadas en la RM inicial (fig. 2). Se retiró el tratamiento antiepiléptico sin recurrencia de las crisis.

En la descompensación hiperglucémica no cetósica (DHNC) asocian crisis convulsivas un 15-40% de los pacientes. Las crisis focales motoras y la epilepsia parcial continua se han descrito crisis epilépticas en estas descompensaciones hiperglucémicas cetósicas, aunque menos frecuentemente⁶. La patogénesis de las crisis asociadas a trastornos metabólicos no está completamente aclarada. La hiperglucemia puede precipitar las crisis, disminuyendo los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que reduce el umbral convulsivo. La cetosis y la acidosis intracelular podrían incrementar este umbral⁷. La hipótesis más acep-

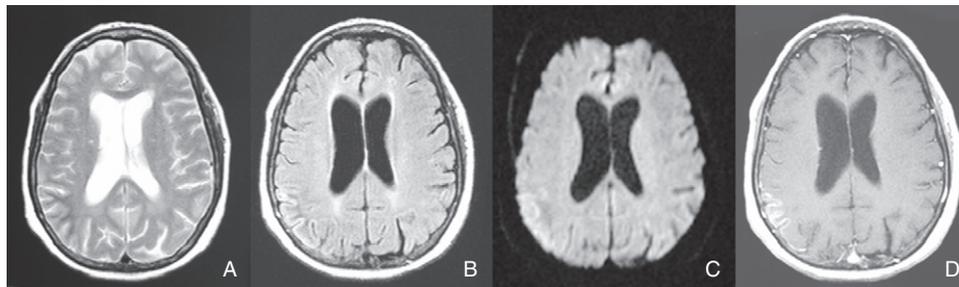


Figura 1 Hiposeñal en sustancia blanca subcortical del lóbulo parietal derecho en secuencias T2 y FLAIR (A y B) con leve restricción de la difusión en córtex (C) y captación giriforme de contraste en secuencia T1 (D).

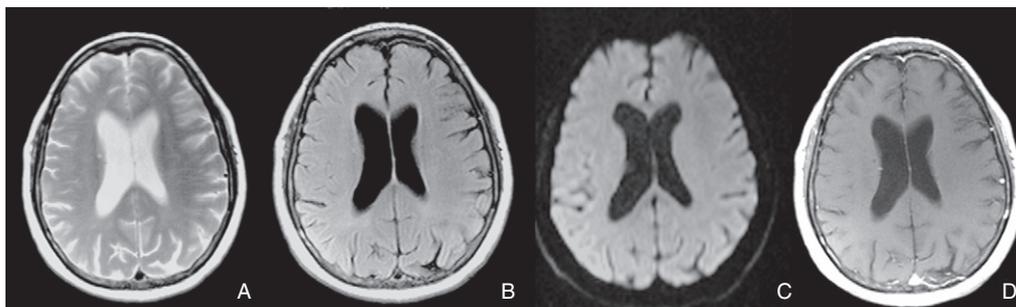


Figura 2 Resolución de las lesiones evidenciadas. A) secuencia T2; B) secuencia FLAIR; C): secuencia difusión; D): T1 tras administración de gadolinio.

tada para explicar este incremento en el umbral convulsivo es que los cuerpos cetónicos aumentan la síntesis de GABA incrementando la actividad de la enzima descarboxilasa de ácido glutámico en el ciclo de Krebs⁸. La paciente descrita presentó, paradójicamente, un acúmulo de crisis en el contexto una DHC, con leve acidosis. Los hallazgos en la RM guardaron una buena correlación tanto con los cambios en el EEG como con la sintomatología clínica.

Se han descrito alteraciones neurorradiológicas después de crisis epilépticas aisladas o recurrentes. Las anomalías de RM son típicamente lesiones hiperintensas de sustancia blanca en las secuencias T2 o FLAIR^{2,3}. Algunos autores han descrito recientemente hipointensidades subcorticales transitorias en T2 en pacientes con crisis y DHNC tanto en estudios retrospectivos como prospectivos^{4,9,10}. Existe un caso descrito de hiperglucemia cetósica asociado a epilepsia parcial continua con hipointensidad reversible de sustancia blanca subcortical en secuencia T2⁶. También se ha señalado la existencia de restricción de la difusión en pacientes con crisis visuales en el curso de una DHNC¹¹. La restricción de la difusión sugiere la presencia de edema citotóxico. El edema citotóxico local puede estar relacionado tanto con la propia crisis como con la existencia de isquemia focal o hiperviscosidad¹². La tenue captación giriforme de contraste también ha sido descrita en crisis asociadas a DHNC. Durante las crisis, cambios metabólicos tales como la hipoxemia, el edema, la acidosis y las alteraciones de membrana celular, asociados a la disfunción endotelial en pacientes diabéticos, pueden conducir a una disrupción de la barrera hematoencefálica⁷.

En conclusión, los pacientes con crisis sintomáticas a DHC, pueden presentar una hipointensidad focal en sustancia blanca en T2 con restricción de la difusión, así como hiperintensidades corticales en FLAIR con captación de gadolinio. En la semiología de la crisis y la poscrisis y los cambios en el EEG se correlacionan con dichos hallazgos. Reconocer estos cambios facilitará el diagnóstico diferencial en el estudio de estos pacientes.

Bibliografía

- Schomer DL. Focal status epilepticus and epilepsia partialis continua in adults and children. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 1:29–36.

- Henry TR, Babb TL, Engel Jr J, Mazziotta JC, Phelps ME, Crandall PH. Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1994;36:925–7.
- Yaffe K, Ferriero D, Barkovich AJ, Rowley H. Reversible MRI abnormalities following seizures. *Neurology*. 1995;45:104–8.
- Raghavendra S, Ashalatha R, Thomas SV, Kesavadas C. Focal neuronal loss, a nonketotic subcortical T2 hypointensity in seizures with a reversible hyperglycemic hyperosmolar state. *Neuroradiology*. 2007;49:299–305.
- Cochin JP, Hannequin D, Delangre T, Guegan-Massardier E, Augustin P. Continuous partial epilepsy disclosing diabetes mellitus. *Rev Neurol (Paris)*. 1994;150:239–41.
- Placidi F, Floris R, Bozzao A, Romigi A, Baviera ME, Tombini M, et al. Ketotic hyperglycemia and epilepsia partialis continua. *Neurology*. 2001;57:534–7.
- Hennis A, Corbin D, Fraser H. Focal seizures and non-ketotic hyperglycaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:195–7.
- Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007;48:43–58.
- Lavin PJ. Hyperglycemic hemianopia: a reversible complication of non-ketotic hyperglycemia. *Neurology*. 2005;65:616–9.
- Wang CP, Hsieh PF, Chen CC, Lin WY, Hu WH, Yang DY, et al. Hyperglycemia with occipital seizures: images and visual evoked potentials. *Epilepsia*. 2005;46:1140–4.
- Pérez Saldaña MT, Geffner D, Vilar Fabra C, Martínez Bernat I. Crisis visuales en hiperglucemia no cetónica: aportación de un caso con alteración en resonancia magnética de difusión. *Neurología*. 2007;22:61–5.
- Chu K, Kang DW, Kim DE, Park SH, Roh JK. Diffusion-weighted and gradient echo magnetic resonance findings of hemichorea-hemiballismus associated with diabetic hyperglycemia: a hyperviscosity syndrome. *Arch Neurol*. 2002;59:448–52.

J. Ruiz Ojeda^{a,*}, J.L. Sánchez Menoyo^a,
A. Martínez Arroyo^a, J.C. García-Moncó^a,
E. Astigarraga Aguirre^b y A. Cabrera Zubizarreta^b

^a *Servicio de Neurología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España*

^b *Osatek-Unidad de Galdakao, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

JOSELUIS.SANCHEZMENOYO@osakidetza.net (J. Ruiz Ojeda)

doi:10.1016/j.nrl.2010.10.009

Déficit selectivo de IgA y esclerosis múltiple

Selective IgA deficiency and multiple sclerosis

Sr. Editor:

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central más común en

adultos jóvenes, siendo una de las principales causas de discapacidad no traumática de origen neurológico^{1–3}.

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más frecuente⁴. Generalmente, dicha deficiencia no suele asociarse con enfermedad y solo es puesta en evidencia al realizar un estudio de laboratorio de rutina. Sin embargo, el déficit de IgA se asocia habitualmente a infecciones del aparato respiratorio y gastrointestinal, y menos frecuentemente a enfermedades alérgicas y autoinmunes, siendo estas últimas asociaciones poco claras desde el punto

tada para explicar este incremento en el umbral convulsivo es que los cuerpos cetónicos aumentan la síntesis de GABA incrementando la actividad de la enzima descarboxilasa de ácido glutámico en el ciclo de Krebs⁸. La paciente descrita presentó, paradójicamente, un acúmulo de crisis en el contexto una DHC, con leve acidosis. Los hallazgos en la RM guardaron una buena correlación tanto con los cambios en el EEG como con la sintomatología clínica.

Se han descrito alteraciones neurorradiológicas después de crisis epilépticas aisladas o recurrentes. Las anomalías de RM son típicamente lesiones hiperintensas de sustancia blanca en las secuencias T2 o FLAIR^{2,3}. Algunos autores han descrito recientemente hipointensidades subcorticales transitorias en T2 en pacientes con crisis y DHNC tanto en estudios retrospectivos como prospectivos^{4,9,10}. Existe un caso descrito de hiperglucemia cetósica asociado a epilepsia parcial continua con hipointensidad reversible de sustancia blanca subcortical en secuencia T2⁶. También se ha señalado la existencia de restricción de la difusión en pacientes con crisis visuales en el curso de una DHNC¹¹. La restricción de la difusión sugiere la presencia de edema citotóxico. El edema citotóxico local puede estar relacionado tanto con la propia crisis como con la existencia de isquemia focal o hiperviscosidad¹². La tenue captación giriforme de contraste también ha sido descrita en crisis asociadas a DHNC. Durante las crisis, cambios metabólicos tales como la hipoxemia, el edema, la acidosis y las alteraciones de membrana celular, asociados a la disfunción endotelial en pacientes diabéticos, pueden conducir a una disrupción de la barrera hematoencefálica⁷.

En conclusión, los pacientes con crisis sintomáticas a DHC, pueden presentar una hipointensidad focal en sustancia blanca en T2 con restricción de la difusión, así como hiperintensidades corticales en FLAIR con captación de gadolinio. En la semiología de la crisis y la poscrisis y los cambios en el EEG se correlacionan con dichos hallazgos. Reconocer estos cambios facilitará el diagnóstico diferencial en el estudio de estos pacientes.

Bibliografía

- Schomer DL. Focal status epilepticus and epilepsia partialis continua in adults and children. *Epilepsia*. 1993;34 Suppl 1:29–36.

- Henry TR, Babb TL, Engel Jr J, Mazziotta JC, Phelps ME, Crandall PH. Hippocampal neuronal loss and regional hypometabolism in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 1994;36:925–7.
- Yaffe K, Ferriero D, Barkovich AJ, Rowley H. Reversible MRI abnormalities following seizures. *Neurology*. 1995;45:104–8.
- Raghavendra S, Ashalatha R, Thomas SV, Kesavadas C. Focal neuronal loss, nonketotic subcortical T2 hypointensity in seizures with a reversible hyperglycemic hyperosmolar state. *Neuroradiology*. 2007;49:299–305.
- Cochin JP, Hannequin D, Delangre T, Guegan-Massardier E, Augustin P. Continuous partial epilepsy disclosing diabetes mellitus. *Rev Neurol (Paris)*. 1994;150:239–41.
- Placidi F, Floris R, Bozzao A, Romigi A, Baviera ME, Tombini M, et al. Ketotic hyperglycemia and epilepsia partialis continua. *Neurology*. 2001;57:534–7.
- Hennis A, Corbin D, Fraser H. Focal seizures and non-ketotic hyperglycaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:195–7.
- Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007;48:43–58.
- Lavin PJ. Hyperglycemic hemianopia: a reversible complication of non-ketotic hyperglycemia. *Neurology*. 2005;65:616–9.
- Wang CP, Hsieh PF, Chen CC, Lin WY, Hu WH, Yang DY, et al. Hyperglycemia with occipital seizures: images and visual evoked potentials. *Epilepsia*. 2005;46:1140–4.
- Pérez Saldaña MT, Geffner D, Vilar Fabra C, Martínez Bernat I. Crisis visuales en hiperglucemia no cetónica: aportación de un caso con alteración en resonancia magnética de difusión. *Neurología*. 2007;22:61–5.
- Chu K, Kang DW, Kim DE, Park SH, Roh JK. Diffusion-weighted and gradient echo magnetic resonance findings of hemichorea-hemiballismus associated with diabetic hyperglycemia: a hyperviscosity syndrome. *Arch Neurol*. 2002;59:448–52.

J. Ruiz Ojeda^{a,*}, J.L. Sánchez Menoyo^a,
A. Martínez Arroyo^a, J.C. García-Moncó^a,
E. Astigarraga Aguirre^b y A. Cabrera Zubizarreta^b

^a *Servicio de Neurología, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España*

^b *Osatek-Unidad de Galdakao, Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao, Bizkaia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

JOSELUIS.SANCHEZMENOYO@osakidetza.net (J. Ruiz Ojeda)

doi:10.1016/j.nrl.2010.10.009

Déficit selectivo de IgA y esclerosis múltiple

Selective IgA deficiency and multiple sclerosis

Sr. Editor:

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central más común en

adultos jóvenes, siendo una de las principales causas de discapacidad no traumática de origen neurológico^{1–3}.

La deficiencia selectiva de IgA es la inmunodeficiencia primaria más frecuente⁴. Generalmente, dicha deficiencia no suele asociarse con enfermedad y solo es puesta en evidencia al realizar un estudio de laboratorio de rutina. Sin embargo, el déficit de IgA se asocia habitualmente a infecciones del aparato respiratorio y gastrointestinal, y menos frecuentemente a enfermedades alérgicas y autoinmunes, siendo estas últimas asociaciones poco claras desde el punto

de vista fisiopatológico⁵⁻⁸. Específicamente, la asociación entre el déficit selectivo de IgA con fenómenos autoinmunes ha sido reportada tanto con procesos sistémicos como con procesos órgano-específicos, de los cuales los desórdenes hematológicos (púrpura trombocitopénica idiopática), las enfermedades del tracto gastrointestinal (colitis ulcerosa), las enfermedades endocrinas (tiroiditis autoinmunes) y las enfermedades reumatológicas son las más descritas⁹, no habiendo hasta la fecha reportes de casos en los que se haya encontrado la asociación entre déficit de IgA y EM.

Considerando lo precedente, a continuación presentamos un caso clínico de una paciente con déficit selectivo de IgA y EM, y revisaremos la posible fisiopatología de esta asociación entre los dos polos de la inmunidad.

Mujer de 20 años de edad con antecedentes de déficit selectivo de IgA (niveles indetectables en suero) diagnosticado a los 4 años de edad tras ser estudiada por reiterados episodios de infecciones respiratorias; no presentaba antecedentes familiares de relevancia. A los 15 años la paciente es evaluada por presentar un cuadro clínico compatible con neuritis óptica del ojo derecho (dolor con la movilización, disminución de la agudeza visual progresiva, desaturación de los colores y alteración del reflejo pupilar aferente). Se realiza RM de cerebro en esa oportunidad, en la que se observan lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR periventriculares bihemisféricas e interfase calloso-septal compatibles con lesiones desmielinizantes. Se completa la evaluación serológica, descartándose proceso autoinmune, tóxico y/o metabólico y se realiza análisis de líquido cefalorraquídeo, en donde se observa la presencia de bandas oligoclonales. El cuadro es interpretado como un síndrome desmielinizante aislado, no iniciándose tratamiento inmunomodulador en ese momento. A los 20 años la paciente comienza a notar parestesias en hemicara y en el brazo izquierdo, que le duran 20 días y recuperación se completa. Se realiza RM de cerebro (figs. 1 y 2), en la que se evidencian nuevas lesiones periventriculares bilaterales. Se repiten estudios de laboratorio inmunológico, los cuales no muestran alteraciones más allá de la persistencia del déficit de IgA sérico. Se considera el evento como segundo episodio clínico desmielinizante, realizándose el diagnóstico de EM a forma brotes-remisiones y considerándose el inicio del tratamiento inmunomodulador en esta instancia.

Reportamos en el presente caso una paciente con déficit de IgA a la que posteriormente se le diagnostica EM.

La IgA es el isotipo más abundante de las inmunoglobulinas producidas por el sistema inmune. La IgA presente en las secreciones es necesaria para neutralizar virus, ligar toxinas, aglutinar bacterias y prevenir la unión de bacterias a las células de la mucosa epitelial, además de ligar varios antígenos alimentarios para prevenir la entrada de los mismos a la circulación general^{4,8}, siendo este uno de los mecanismos más eficaces para controlar la ocurrencia de infecciones a través de las mucosas.

Dentro de las inmunodeficiencias primarias el déficit selectivo de IgA es el defecto más prevalente^{7,8,10}, con una frecuencia observada de 1 en 600. Los criterios para su diagnóstico según la *European Society for Immunodeficiency* son: niveles de IgG e IgM en un hombre o mujer mayor de 4 años, en quienes otras causas de inmunodeficiencias han sido excluidas^{8,10}.

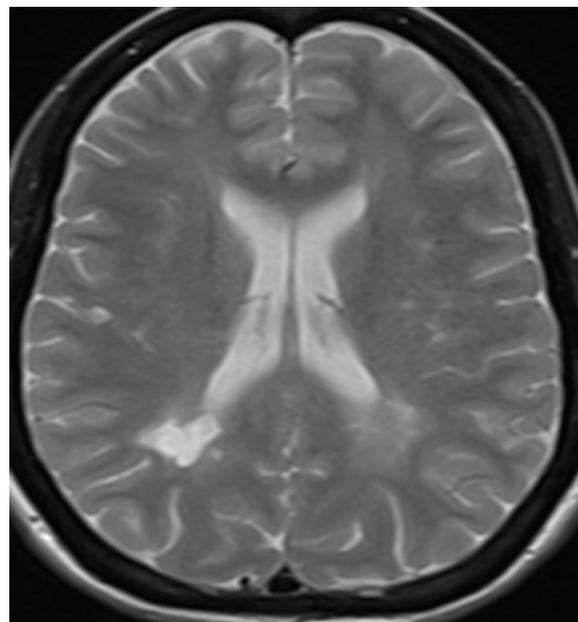


Figura 1 RM corte axial (T2).

Aunque *a priori* resulte paradójico, el déficit de IgA se asocia a fenómenos autoinmunes, considerándose el déficit de IgA un factor de riesgo para desarrollar dichos procesos (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide^{8,9,11} púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad celiaca y desórdenes tiroideos). En países occidentales la prevalencia de autoinmunes en pacientes con déficit de IgA es de alrededor del 3-5%¹⁰, sin embargo esto varía en un rango de 7-36% e incluso 40% en individuos sintomáticos^{8,10,12}. Existen hasta la fecha diversas hipótesis que tratan de explicar la asociación entre el déficit de IgA y la presencia de autoinmunidad^{8,9}. Una de estas hipótesis sostiene que al ser la IgA la primera línea de protección inmune en la superficie mucosa frente a agen-

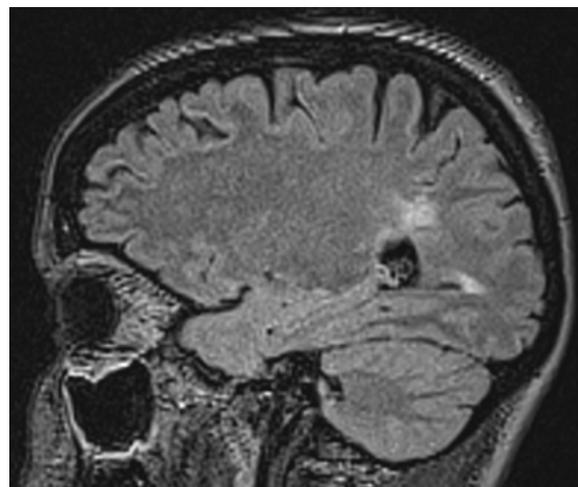


Figura 2 RM sagital (FLAIR) que muestra lesiones periventriculares hiperintensas en la sustancia blanca.

tes externos potencialmente lesivos¹³, su ausencia podría facilitar la absorción de una gran cantidad de antígenos medioambientales, pudiendo desencadenar estos posteriores reacciones cruzadas con antígenos propios, con posterior producción de autoanticuerpos y autoinmunidad⁸. Otra hipótesis postula que la deficiencia en la respuesta inmune para la erradicación de patógenos microbianos y virales y la estimulación antigénica persistente resultaría en una compensadora y exagerada respuesta inflamatoria crónica causando daño tisular y, consecuentemente, fenómenos de autoinmunidad^{5,8,9}. Finalmente, otra teoría, establecería una asociación entre el déficit de IgA con alteraciones por parte de las células T en la regulación de la tolerancia periférica, originando consecuentemente el proceso autoinmune^{8,14}. Independientemente de la causa de la asociación, está claro que los pacientes con déficit de IgA presentan más riesgo de tener enfermedades autoinmunes asociadas.

Este es el primer caso descrito en la literatura en el que se reporta la asociación entre déficit de IgA y EM. Aunque diversas hipótesis existen, hasta la fecha no está bien aclarado cuál podría ser exactamente el rol del déficit de IgA en la génesis del fenómeno autoinmune. Futuras investigaciones aclararán el papel exacto de esta asociación.

Bibliografía

- Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 1996;16:165–70.
- Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:647–50.
- Rankin EC, Isenbarger DA. IgA deficiency and SLE: prevalence in a clinic population and a review of the literature. *Lupus*. 1997;6:390–4.
- Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2003;2:364–9.
- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17:210–8.
- Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol*. 2008;15:1273–8.
- Mano T, Kawakubo A, Yamamoto M. Isolated IgA deficiency accompanied by autoimmune thyroid disease. *Intern Med*. 1992;31:1201–3.
- Paradisi S, Sacristan F, Almagro M, Prieto VG, Kantrow SM, Fonseca E. Necrotizing vasculitis with a polyarteritis nodosa-like pattern and selective immunoglobulin A deficiency: case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2008;35:871–5.
- Jorgensen GH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarstrom L, Ludviksson BR. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2009;131:233–9.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227–31.
- Ch'ng CL, Biswas M, Becton A, Jones MK. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:303–6.
- Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007;29:1–9.
- Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol*. 2009;29:130–6.
- Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2003;2:119–25.

A.J. Remolina López*, C. Uribe Rueda, L. Patrucco, J.I. Rojas y E. Cristiano

Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajremolina02@hotmail.com
(A.J. Remolina López)

doi:10.1016/j.nrl.2010.12.012

Diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y el vasoespasmo en la hemorragia subaracnoidea: ¿hasta cuándo monitorizar?

Diagnosis of delayed cerebral ischaemia and vasospasm in subarachnoid haemorrhage: How long should they be monitored?

Sr. Editor:

Hemos revisado con mucho interés el artículo publicado por Rodríguez-García y colaboradores a cerca del diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y el vasoespasmo cerebral en la hemorragia subaracnoidea (HSA) que apa-

rece en el número anterior de vuestra revista (*Neurología*. 2010;25:322-330)¹. Consideramos que es un documento de suma importancia y actualidad, además de estar muy bien desarrollado y del que nos gustaría aportar algunos comentarios.

Rodríguez-García et al refieren, basados en la revisión de la literatura, que la isquemia cerebral tardía es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes que presentan una HSA y que esta isquemia es secundaria al vasoespasmo cerebral tardío, por lo proponen una monitorización, principalmente clínica y ultrasonográfica, en los primeros 10 días de la HSA para después reducir hasta llegar a suspender la monitorización.

Presentamos la aparición de un vasoespasmo tardío y su correlación clínica, radiológica y ultrasonográfica, que se manifestó al 16.º día de la HSA.

tes externos potencialmente lesivos¹³, su ausencia podría facilitar la absorción de una gran cantidad de antígenos medioambientales, pudiendo desencadenar estos posteriores reacciones cruzadas con antígenos propios, con posterior producción de autoanticuerpos y autoinmunidad⁸. Otra hipótesis postula que la deficiencia en la respuesta inmune para la erradicación de patógenos microbianos y virales y la estimulación antigénica persistente resultaría en una compensadora y exagerada respuesta inflamatoria crónica causando daño tisular y, consecuentemente, fenómenos de autoinmunidad^{5,8,9}. Finalmente, otra teoría, establecería una asociación entre el déficit de IgA con alteraciones por parte de las células T en la regulación de la tolerancia periférica, originando consecuentemente el proceso autoinmune^{8,14}. Independientemente de la causa de la asociación, está claro que los pacientes con déficit de IgA presentan más riesgo de tener enfermedades autoinmunes asociadas.

Este es el primer caso descrito en la literatura en el que se reporta la asociación entre déficit de IgA y EM. Aunque diversas hipótesis existen, hasta la fecha no está bien aclarado cuál podría ser exactamente el rol del déficit de IgA en la génesis del fenómeno autoinmune. Futuras investigaciones aclararán el papel exacto de esta asociación.

Bibliografía

- Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 1996;16:165–70.
- Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:647–50.
- Rankin EC, Isenbarger DA. IgA deficiency and SLE: prevalence in a clinic population and a review of the literature. *Lupus*. 1997;6:390–4.
- Etzioni A. Immune deficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2003;2:364–9.
- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol*. 2007;17:210–8.
- Cristiano E, Patrucco L, Rojas JI. A systematic review of the epidemiology of multiple sclerosis in South America. *Eur J Neurol*. 2008;15:1273–8.
- Mano T, Kawakubo A, Yamamoto M. Isolated IgA deficiency accompanied by autoimmune thyroid disease. *Intern Med*. 1992;31:1201–3.
- Paradisi S, Sacristan F, Almagro M, Prieto VG, Kantrow SM, Fonseca E. Necrotizing vasculitis with a polyarteritis nodosa-like pattern and selective immunoglobulin A deficiency: case report and review of the literature. *J Cutan Pathol*. 2008;35:871–5.
- Jorgensen GH, Thorsteinsdottir I, Gudmundsson S, Hammarstrom L, Ludviksson BR. Familial aggregation of IgAD and autoimmunity. *Clin Immunol*. 2009;131:233–9.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983;13:227–31.
- Ch'ng CL, Biswas M, Becton A, Jones MK. Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62:303–6.
- Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007;29:1–9.
- Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlu M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol*. 2009;29:130–6.
- Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2003;2:119–25.

A.J. Remolina López*, C. Uribe Rueda, L. Patrucco, J.I. Rojas y E. Cristiano

Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajremolina02@hotmail.com
(A.J. Remolina López)

doi:10.1016/j.nrl.2010.12.012

Diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y el vasoespasmo en la hemorragia subaracnoidea: ¿hasta cuándo monitorizar?

Diagnosis of delayed cerebral ischaemia and vasospasm in subarachnoid haemorrhage: How long should they be monitored?

Sr. Editor:

Hemos revisado con mucho interés el artículo publicado por Rodríguez-García y colaboradores a cerca del diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y el vasoespasmo cerebral en la hemorragia subaracnoidea (HSA) que apa-

rece en el número anterior de vuestra revista (*Neurología*. 2010;25:322-330)¹. Consideramos que es un documento de suma importancia y actualidad, además de estar muy bien desarrollado y del que nos gustaría aportar algunos comentarios.

Rodríguez-García et al refieren, basados en la revisión de la literatura, que la isquemia cerebral tardía es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes que presentan una HSA y que esta isquemia es secundaria al vasoespasmo cerebral tardío, por lo proponen una monitorización, principalmente clínica y ultrasonográfica, en los primeros 10 días de la HSA para después reducir hasta llegar a suspender la monitorización.

Presentamos la aparición de un vasoespasmo tardío y su correlación clínica, radiológica y ultrasonográfica, que se manifestó al 16.º día de la HSA.

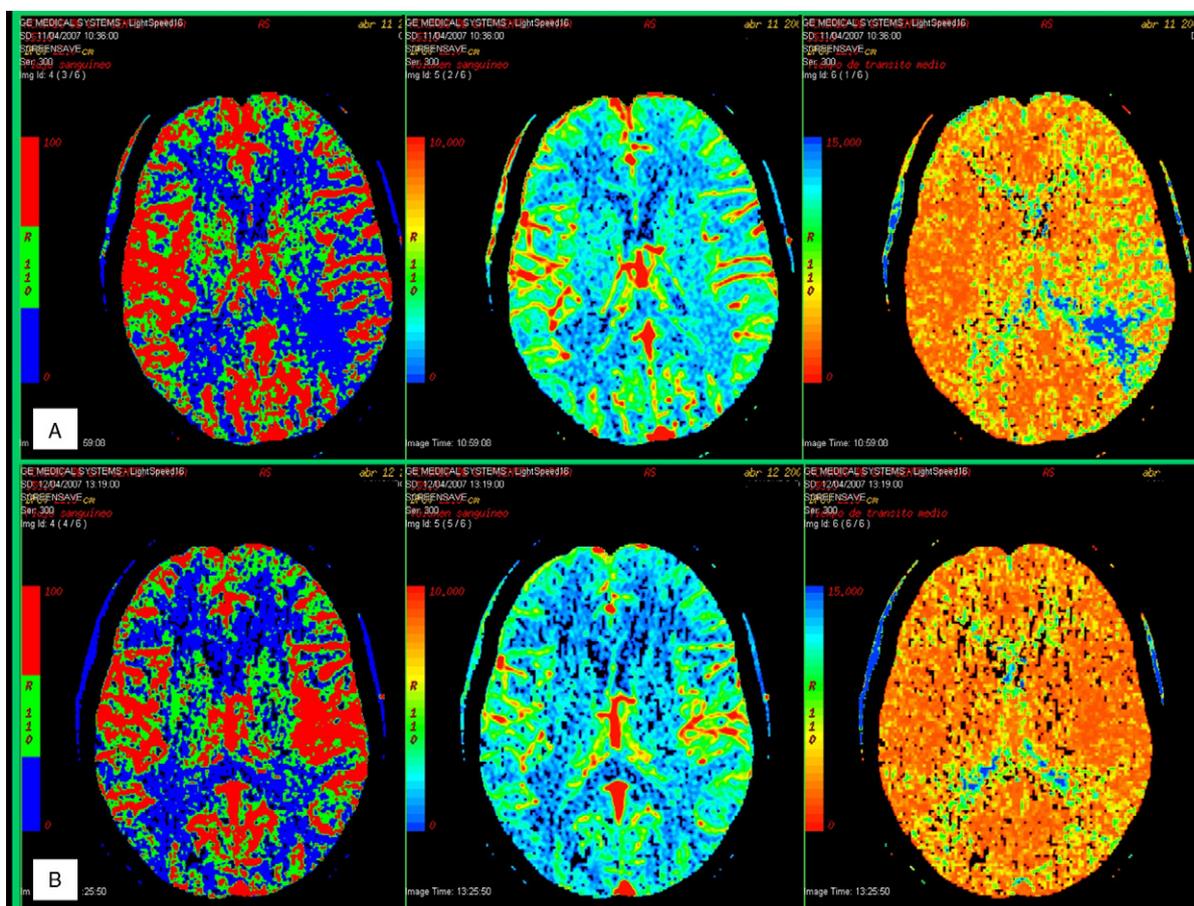


Figura 1 TC de perfusión. Panel A) Área temporal posterior izquierda que muestra un aumento del tiempo medio de tránsito del flujo sanguíneo (6,39 vs 2,71 s) que no se traduce en una disminución significativa del volumen sanguíneo. Estos hallazgos implican cierto grado de dificultad en la vascularización de esta área. Panel B) Estudio de perfusión realizado a las 24 h posteriores a reforzar la terapia triple H que no muestra alteración en el tiempo medio de tránsito (3,41 vs 3,06 s), flujo sanguíneo cerebral ni volumen sanguíneo cerebral.

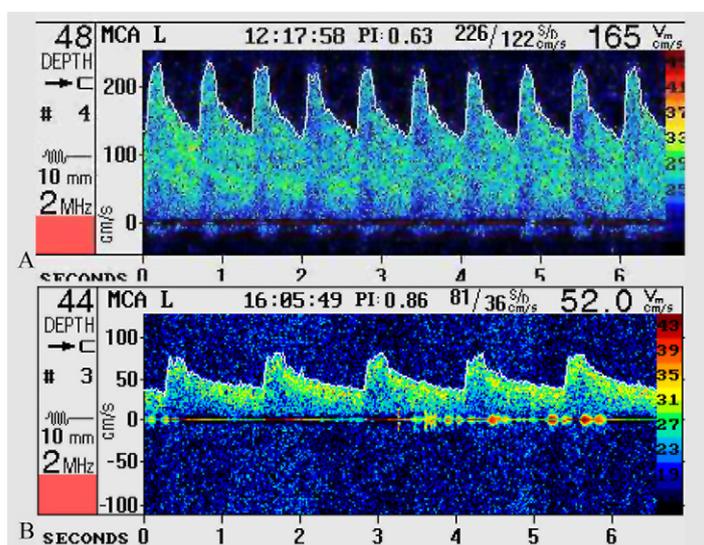


Figura 2 Doppler transcraneal. Panel A) Registro ultrasonográfico del día 16 cuando aparece la focalidad cortical, en el que se observan velocidades medias de 165 cm/s. Panel B) La terapia triple H normalizo las velocidades (52 cm/s).

Mujer de 52 años, hipertensa no tratada, que presenta una HSA difusa en cisternas basales WFNS I, Fisher 3, ingresando en Glasgow 14, sin focalidad neurológica. El mismo día se realizó una arteriografía cerebral que evidenció un aneurisma de la arteria cerebral posterior derecha de 3 x 2 mm, un aneurisma en la arteria comunicante anterior de 3 x 4 mm y una dilatación infundibular de la arteria comunicante posterior derecha; el primer aneurisma se trató endovascularmente. Al día siguiente, se realizó pinzamiento del aneurisma de la arteria comunicante anterior más pinzamiento de la dilatación infundibular de la arteria comunicante posterior derecha.

La paciente evolucionó favorablemente, con escasa rigidez de nuca y buen nivel de conciencia (Glasgow 14, O4V4M6); los estudios de Doppler transcraneal de control en las primeras dos semanas fueron normales; sin embargo, el 16.º día la paciente presentó afasia transcortical motora y apraxia ideomotriz. Realizamos un registro DTC que objetivó velocidades medias de 165 cm/s compatibles con vasoespasmio moderado-severo de la arteria cerebral media izquierda; una TC de perfusión evidenció aumento del tiempo medio de tránsito en la región temporoparietal izquierda en comparación con su homóloga derecha (6,39 vs 2,71 s), sin encontrar diferencias tanto en las imágenes de volumen como de flujo sanguíneo cerebral (fig. 1, Panel A; fig. 2, Panel A).

Con la orientación diagnóstica de vasoespasmio tardío se inició terapia triple H (hipertensión, hemodilución e hipervolemia), con lo que la clínica neurológica desapareció en las siguientes 24 h; la insonorización de la arteria cerebral media izquierda registró velocidades medias de 52 cm/s y una TC de perfusión de control permitió observar una normalización de los tiempos medios de tránsito del flujo sanguíneo (3,41 izquierdo y 3,06 derecho). También encontramos una diferencia (6,39 vs 3,41 s) al comparar los valores del tiempo medio de tránsito del flujo sanguíneo temporoparietal izquierdo en el primer y segundo estudio (fig. 1, Panel B; fig. 2, Panel B).

De esta manera, se confirmó la desaparición clínica, radiológica y ultrasonográfica del vasoespasmio, por lo que la paciente fue dada de alta a planta y posteriormente a domicilio.

El vasoespasmio tardío posterior a la HSA es una entidad poco frecuente, que requiere sospecha clínica. Previamente, la confirmación diagnóstica del vasoespasmio cerebral posterior a una HSA requería realizar una angiografía², pero en la actualidad, el estudio Doppler transcraneal y la TC de perfusión permiten un diagnóstico más rápido y menos cruento³⁻⁵, pudiendo de esta manera iniciar un tratamiento precoz y seguro, lo que constituye la principal aplicación práctica de este trabajo.

Bibliografía

1. Vilalta J, Rubio E. Late vasospasm in aneurysm of intracranial carotid bifurcation. *Rev Neurol*. 2003;36:798-9.
2. Yamaguchi M, Bun T, Kuwahara T, Kitamura S. Very late-onset symptomatic cerebral vasospasm caused by a large residual aneurysmal subarachnoid hematoma. *Neurol Med Chir*. 1999;39:677-80.
3. Rigamonti A, Ackery A, Baker AJ. Transcranial Doppler monitoring in subarachnoid hemorrhage: a critical tool in critical care. *Can J Anaesth*. 2008;55:112-23.
4. Harrigan MR, Magnano CR, Gutterman LR, Hopkins LN. Computed tomographic perfusion in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: new application of an existent technique. *Neurosurgery*. 2005;56:304-17.
5. Harrigan MR, Leonardo J, Gibbons KJ, Gutterman LR, Hopkins LN. CT perfusion cerebral blood flow imaging in neurological critical care. *Neurocrit Care*. 2005;2:352-66.

C. Valencia Calderón^{a,*}, A. Gabarros Canals^b y A.I. Calderón Valdiviezo^b

^a *Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*
^b *Servicio de Neurocirugía, Hospital de Bellvitge, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cvalencia@bellvitgehospital.cat (C. Valencia Calderón)

doi:10.1016/j.nrl.2010.09.030

Monitorización y diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y vasospasmio cerebral en la hemorragia subaracnoidea: ¿Cuándo modificar las pautas usuales?

Diagnosis and monitoring of delayed cerebral ischaemia and cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage: When to modify the usual guidelines?

Sr. Editor:

Nos ha parecido de gran interés la carta al editor titulada «Diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y el vasos-

pasmio cerebral en la hemorragia subaracnoidea: ¿hasta cuándo monitorizar?». Dicho documento hace referencia a ciertos aspectos del esquema publicado sobre las pautas recomendadas para el diagnóstico de la isquemia cerebral tardía (ICT) y el vasospasmio cerebral en la hemorragia subaracnoidea (*Neurología*. 2010;25:322-30)¹. Teniendo en cuenta que discrepamos con respecto a los aspectos interpretados, consideramos necesario precisarlos desde otra perspectiva.

Desde el año 1951, cuando se describió el vasospasmio cerebral en angiogramas efectuados dentro de los 26 días posteriores a la rotura de aneurismas arteriales saculares, han sido considerables las controversias e inconsistencias sobre el diagnóstico del trastorno vascular y de la ICT²⁻⁴.

En los ensayos clínicos y estudios descriptivos publicados hasta el momento actual, se han constatado inconsistencias en el uso de las definiciones sobre la ICT posterior a la hemorragia subaracnoidea aneurismática. El uso de vasospasmio clínico, vasospasmio sintomático e isquemia

Véase contenido relacionado en DOI:

10.1016/j.nrl.2010.09.030

Mujer de 52 años, hipertensa no tratada, que presenta una HSA difusa en cisternas basales WFNS I, Fisher 3, ingresando en Glasgow 14, sin focalidad neurológica. El mismo día se realizó una arteriografía cerebral que evidenció un aneurisma de la arteria cerebral posterior derecha de 3 x 2 mm, un aneurisma en la arteria comunicante anterior de 3 x 4 mm y una dilatación infundibular de la arteria comunicante posterior derecha; el primer aneurisma se trató endovascularmente. Al día siguiente, se realizó pinzamiento del aneurisma de la arteria comunicante anterior más pinzamiento de la dilatación infundibular de la arteria comunicante posterior derecha.

La paciente evolucionó favorablemente, con escasa rigidez de nuca y buen nivel de conciencia (Glasgow 14, O4V4M6); los estudios de Doppler transcranial de control en las primeras dos semanas fueron normales; sin embargo, el 16.º día la paciente presentó afasia transcortical motora y apraxia ideomotriz. Realizamos un registro DTC que objetivó velocidades medias de 165 cm/s compatibles con vasoespasmio moderado-severo de la arteria cerebral media izquierda; una TC de perfusión evidenció aumento del tiempo medio de tránsito en la región temporoparietal izquierda en comparación con su homóloga derecha (6,39 vs 2,71 s), sin encontrar diferencias tanto en las imágenes de volumen como de flujo sanguíneo cerebral (fig. 1, Panel A; fig. 2, Panel A).

Con la orientación diagnóstica de vasoespasmio tardío se inició terapia triple H (hipertensión, hemodilución e hipervolemia), con lo que la clínica neurológica desapareció en las siguientes 24 h; la insonorización de la arteria cerebral media izquierda registró velocidades medias de 52 cm/s y una TC de perfusión de control permitió observar una normalización de los tiempos medios de tránsito del flujo sanguíneo (3,41 izquierdo y 3,06 derecho). También encontramos una diferencia (6,39 vs 3,41 s) al comparar los valores del tiempo medio de tránsito del flujo sanguíneo temporoparietal izquierdo en el primer y segundo estudio (fig. 1, Panel B; fig. 2, Panel B).

De esta manera, se confirmó la desaparición clínica, radiológica y ultrasonográfica del vasoespasmio, por lo que la paciente fue dada de alta a planta y posteriormente a domicilio.

El vasoespasmio tardío posterior a la HSA es una entidad poco frecuente, que requiere sospecha clínica. Previamente, la confirmación diagnóstica del vasoespasmio cerebral posterior a una HSA requería realizar una angiografía², pero en la actualidad, el estudio Doppler transcranial y la TC de perfusión permiten un diagnóstico más rápido y menos cruento³⁻⁵, pudiendo de esta manera iniciar un tratamiento precoz y seguro, lo que constituye la principal aplicación práctica de este trabajo.

Bibliografía

1. Vilalta J, Rubio E. Late vasospasm in aneurysm of intracranial carotid bifurcation. *Rev Neurol*. 2003;36:798-9.
2. Yamaguchi M, Bun T, Kuwahara T, Kitamura S. Very late-onset symptomatic cerebral vasospasm caused by a large residual aneurysmal subarachnoid hematoma. *Neurol Med Chir*. 1999;39:677-80.
3. Rigamonti A, Ackery A, Baker AJ. Transcranial Doppler monitoring in subarachnoid hemorrhage: a critical tool in critical care. *Can J Anaesth*. 2008;55:112-23.
4. Harrigan MR, Magnano CR, Gutterman LR, Hopkins LN. Computed tomographic perfusion in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: new application of an existent technique. *Neurosurgery*. 2005;56:304-17.
5. Harrigan MR, Leonardo J, Gibbons KJ, Gutterman LR, Hopkins LN. CT perfusion cerebral blood flow imaging in neurological critical care. *Neurocrit Care*. 2005;2:352-66.

C. Valencia Calderón^{a,*}, A. Gabarros Canals^b y A.I. Calderón Valdiviezo^b

^a *Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*
^b *Servicio de Neurocirugía, Hospital de Bellvitge, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cvalencia@bellvitgehospital.cat (C. Valencia Calderón)

doi:10.1016/j.nrl.2010.09.030

Monitorización y diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y vasospasmio cerebral en la hemorragia subaracnoidea: ¿Cuándo modificar las pautas usuales?

Diagnosis and monitoring of delayed cerebral ischaemia and cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage: When to modify the usual guidelines?

Sr. Editor:

Nos ha parecido de gran interés la carta al editor titulada «Diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y el vasos-

pasmio cerebral en la hemorragia subaracnoidea: ¿hasta cuándo monitorizar?». Dicho documento hace referencia a ciertos aspectos del esquema publicado sobre las pautas recomendadas para el diagnóstico de la isquemia cerebral tardía (ICT) y el vasospasmio cerebral en la hemorragia subaracnoidea (*Neurología*. 2010;25:322-30)¹. Teniendo en cuenta que discrepamos con respecto a los aspectos interpretados, consideramos necesario precisarlos desde otra perspectiva.

Desde el año 1951, cuando se describió el vasospasmio cerebral en angiogramas efectuados dentro de los 26 días posteriores a la rotura de aneurismas arteriales saculares, han sido considerables las controversias e inconsistencias sobre el diagnóstico del trastorno vascular y de la ICT²⁻⁴.

En los ensayos clínicos y estudios descriptivos publicados hasta el momento actual, se han constatado inconsistencias en el uso de las definiciones sobre la ICT posterior a la hemorragia subaracnoidea aneurismática. El uso de vasospasmio clínico, vasospasmio sintomático e isquemia

Véase contenido relacionado en DOI:

10.1016/j.nrl.2010.09.030

relacionada con vasospasmo sugieren que la ICT se presenta en combinación con un estrechamiento arterial confirmado radiológicamente. Sin embargo, los pacientes con hemorragia subaracnoidea pueden tener un deterioro clínico atribuible a ICT en ausencia de vasospasmo confirmado radiológicamente y probablemente dicha isquemia se produce por otros factores. La situación inversa, donde el paciente tiene vasospasmo angiográfico sin desarrollar manifestaciones clínicas de ICT ocurre también frecuentemente^{1,5}.

Las manifestaciones típicas de deterioro clínico causado por la ICT son el desarrollo de signos neurológicos focales (como afasia, hemiparesia, hemianopsia, negligencia) y/o de una disminución en el nivel de consciencia^{1,5}. Evidentemente, para detectar dichos signos típicos se requieren de exámenes neurológicos frecuentes y cuidadosos en el día, y especialmente durante el período en que existe el riesgo de ocurrir el fenómeno. Además, recientemente se ha propuesto que dichos eventos neurológicos imputados a la ICT deben tener una duración superior a una hora con el objetivo de disminuir los diagnósticos falsos positivos⁵.

En la literatura neurocientífica, uno de los temas críticos ha sido la monitorización con el Doppler transcraneal (DTC) para detectar el vasospasmo cerebral secundario a la hemorragia subaracnoidea, en adición a la observación clínica en las unidades de cuidados intensivos (UCI) o de ictus⁶. Los signos indicativos de vasospasmo pueden detectarse mediante el DTC e indicar la necesidad de un manejo intensivo antes del inicio de la isquemia cerebral. Dentro de las diversas pautas descritas para el diagnóstico y la monitorización por DTC del vasospasmo sobresalen las siguientes:

- Frecuentemente, y al menos una vez al día durante los primeros días después de la admisión. Cuando no se detectan velocidades altas en los primeros 7 días, la frecuencia de las observaciones puede reducirse⁷.
- En las primeras 24 h y, como mínimo, una segunda exploración sonográfica entre el 4.º y 14.º día de evolución de la hemorragia subaracnoidea, excepto si el primer estudio se efectuaba en este período y resultaba normal. El seguimiento sonográfico en el área de observación se realizó cada 48 h, pero si el enfermo ingresaba en la UCI se practicaba diariamente⁸.
- Un estudio basal lo más pronto posible (día 0) y entonces se continua con una frecuencia diaria durante los días 3 al 10⁹.
- A partir del ingreso, con registros diarios hasta que ocurrió la resolución de los signos ecográficos o clínicos de vasospasmo, o hasta el día 14 en los pacientes que no los resolvieron¹⁰.

Estas pautas de monitorización se corresponden esencialmente con el patrón usual de evolución del vasospasmo cerebral en la hemorragia subaracnoidea: aparece a los 3-4 días, alcanza su máxima incidencia y severidad entre los 6-8 días, y desaparece a los 12-14 días¹⁻⁴. Por esta razón, es deseable una estrecha monitorización, principalmente clínica y ultrasonográfica, en los primeros 7-10 días de la hemorragia subaracnoidea¹.

En nuestra revisión, también se propone que, cuando no existe sospecha de vasospasmo/ICT, se reduzca la frecuencia

de las observaciones hasta llegar a suspender la monitorización a los 14-21 días¹. Este último plazo se delinea dado que al menos el 4% de los déficits neurológicos atribuibles a vasospasmo cerebral ocurren en o después del día 13². Coincidimos con los autores de la carta en que se trata de una forma de presentación poco frecuente cuyo diagnóstico requiere de sospecha clínica. Asimismo, las pruebas de perfusión son una herramienta promisoría para diagnosticar la ICT, no solamente en los pacientes con deterioro de la consciencia, sino también en los pacientes con buen nivel de alerta.

De forma general, el tiempo de riesgo y los factores de riesgo de vasospasmo/ICT determinan hasta cuándo monitorizar al paciente con hemorragia subaracnoidea. Por ejemplo, es conveniente la observación clínica y por DTC más cuidadosa y por un tiempo superior al usual cuando existen colecciones densas de sangre que impresionan representar coágulos densos en el plano vertical u horizontal (grado III de la escala de Fisher). Vergouwen et al⁵ añaden como el mejor momento para un proceder de neuroimagen estructural de seguimiento que detecte el infarto cerebral cuando ha pasado el período de riesgo de ICT y dentro de las 6 semanas posteriores al inicio de la hemorragia subaracnoidea.

En resumen, consideramos que las investigaciones dirigidas a aclarar las definiciones y características del vasospasmo cerebral y la ICT deben combinar la monitorización clínica con las restantes pruebas diagnósticas (especialmente el DTC, la angiografía por sustracción digital y las múltiples modalidades de resonancia magnética y de tomografía computarizada) durante el intervalo de tiempo delineado previamente. Definitivamente, agradecemos las consideraciones hacia nuestra revisión y la válida presentación realizada por los autores en su carta al editor.

Bibliografía

1. Rodríguez GPL, Rodríguez PLR, Rodríguez GD. Diagnóstico de la isquemia cerebral tardía y el vasospasmo cerebral en la hemorragia subaracnoidea. *Neurología*. 2010;25:322-30.
2. Loch MR. Management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Rev*. 2006;29:179-93.
3. Krouzov SG, Diringer MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Critical Care*. 2007;11:220.
4. Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34:511-24.
5. Vergouwen MD, Vermeulen M, Van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies. Proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41:2391-5.
6. Bederson JB, Sander BH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:994-1025.
7. Aaslid R. Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm. *Eur J Ultrasound*. 2002;16:3-10.
8. Muñoz-Sánchez A, Murillo-Cabezas F, Rincón MD, Rivera MV, Herrera I, Flores-Cordero JM, et al. Hemorragia subaracnoi-

- dea espontánea: ¿Es útil la ultrasonografía Doppler transcraneal urgente? Neurocirugía. 2003;14:295–301.
9. Kassab MY, Majid A, Farooq MU, Azhary H, Hershey L, Bednarczyk EM, et al. Transcranial Doppler: An introduction for primary care physicians. J Am Board Fam Med. 2007;20:65–71.
10. Scherle MCE, Pérez NJ, Castro JM. Utilidad clínica del Doppler transcraneal en el diagnóstico del vasospasmo cerebral en la hemorragia subaracnoidea. Estudio de validación. Rev Neurol. 2008;47:295–8.

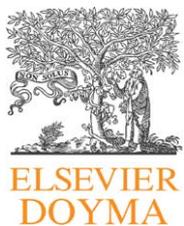
P.L. Rodríguez García*, L.R. Rodríguez Pupo y D. Rodríguez García

Hospital General Docente Dr. Ernesto Guevara de la Serna, Las Tunas, Cuba

* Autor para correspondencia.

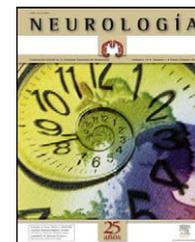
Correo electrónico: lrpupo@cucalambe.ltu.sld.cu
(P.L. Rodríguez García)

doi:[10.1016/j.nrl.2010.10.006](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.006)



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



EDITORIAL

De la evidencia a la organización de la atención al ictus

C. Serna-Candel* y J. Matías-Guiu

Servicio de Neurología, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

Recibido el 29 de diciembre de 2010; aceptado el 7 de enero de 2011
Accesible en línea el 5 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Unidad de ictus;
Asistencia al ictus

KEYWORDS

Stroke;
Stroke unit;
Stroke care

Resumen

Introducción: La atención al ictus agudo en unidades de ictus (UI) respecto a su atención en salas de medicina general aporta beneficio al paciente.

Desarrollo: La atención al ictus agudo en UI ha demostrado beneficio en reducción de mortalidad, institucionalización, dependencia y costes respecto a la atención en salas de medicina general, e incluso un menor riesgo de recurrencia a largo plazo. Los beneficios se asocian a los tratamientos específicos desarrollados en las UI como el tratamiento trombolítico, al desarrollo de vías clínicas y procedimientos estandarizados o al entrenamiento y experiencia de los profesionales que integran la UI. Esta evidencia debería conducir a una adecuada organización de los hospitales que pueda garantizar que todos los pacientes con ictus agudo puedan beneficiarse de la asistencia en UI. La implantación de UI es un objetivo prioritario en Europa, aunque el número de pacientes con ictus que ingresan en UI es todavía bajo.

Conclusiones: Sobre la base de la evidencia actual, los pacientes con ictus agudo deberían ingresar en UI por el beneficio clínico asociado y los hospitales deberían organizarse para poder ofrecer esta atención a los pacientes.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

From the evidence to the organisation of stroke care

Abstract

Introduction: Acute stroke care in stroke units (SU) compared to care in general medicine wards provides benefits to the patient.

Development: Acute stroke care in an SU has shown benefits in reducing mortality, institutionalisation, dependency and costs compared to care in internal medicine wards, and even a lower risk of recurrence in the long term. The benefits are associated with specific treatments developed in the SU, such as thrombolytic therapy, development of clinical pathways, standardised procedures, and training and experience of professionals in the SU. This evidence should lead to the proper organisation of hospitals to ensure that all acute stroke patients may benefit

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inc.hcsc@salud.madrid.org (C. Serna-Candel).

from care in an SU. The introduction of SUs is a priority in Europe, although the number of stroke patients admitted to SUs is still low.

Conclusions: Based on current evidence, acute stroke patients should be cared for in an SU due to the associated clinical benefits and hospitals should organise to provide this care to patients.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La atención del ictus agudo debe estar basada en las unidades de ictus (UI)^{1,2}. Los sucesivos metaanálisis sobre los ensayos clínicos que han analizado su beneficio en relación a mortalidad, regreso a domicilio, independencia y en coste³ han sido claros⁴ sobre la asistencia en salas generales de medicina interna^{5,6}, llegando a una reducción del 14% en mortalidad, 18% en institucionalización y 18% en muerte o dependencia, pero con márgenes en los intervalos de confianza en reducciones que pueden llegar al 24, el 27 y el 27%, respectivamente⁷. El modelo de atención al ictus de las UI no es trasladable de forma móvil⁸, por ello sus conclusiones sólo son aplicables a la organización de los hospitales, y esto ha supuesto que la implantación de UI fuera un objetivo prioritario en Europa⁹. A pesar de ello, el porcentaje de pacientes ingresados en UI en Europa es todavía bajo^{10,11}. En España, la Estrategia Nacional del Ictus¹² también ha establecido como objetivo prioritario la implantación de UI basándose en estudios, programas y opiniones de expertos que argumentaban sobre su beneficio¹³⁻¹⁵, incluso en pacientes añosos¹⁶ y ello ha supuesto un incremento en las UI en España¹⁷.

En el presente número de NEUROLOGÍA se publican los resultados del PRACTIC, un estudio observacional sobre el beneficio de las UI en España en el año 2004 antes de la puesta en marcha de la Estrategia Nacional del Ictus¹⁸ («este número»). PRACTIC es un estudio observacional que incluyó 88 hospitales en España, con un muestreo que supuso la elección de 10 pacientes consecutivos que atendieron al centro, comparando los resultados de la atención en UI frente a salas generales. Análisis similares han sido publicados en algunos otros países^{19,20}, pero por las características singulares del sistema sanitario español, PRACTIC tiene una especial importancia. El sistema de salud español está caracterizado por 17 servicios sanitarios que atienden a los pacientes con una asistencia universal y, por tanto, une las decisiones en una descentralización en áreas geográficas, pero una centralización en lo que se refiere a la planificación. Es por ello que es un buen ejemplo de cómo la evidencia científica influye en las decisiones estratégicas y operativas.

El primer dato que se desprende de PRACTIC es que más del 75% de los pacientes son atendidos en UI. Ello no es probablemente cierto si lo aplicamos al conjunto de España, ya que un reciente estudio ha mostrado que, en la actualidad, la presencia de UI es desigual ya que las 39 UI están distribuidas de forma irregular, de manera que se encuentran concentradas en grandes núcleos urbanos, especialmente en Madrid y Barcelona¹⁷. Ello es debido a que los centros que han participado en el estudio disponen de UI, de forma que la comparación en relación con los aspectos pronósticos y evolutivos es más valorable, dado que no hay diferencias significativas en los datos descriptivos.

Varios datos adicionales que se obtienen de PRACTIC deben destacarse. La mortalidad del ictus cuando no ingresa

en una UI es casi cuatro veces superior. Este dato supone responsabilidades éticas importantes, ya que una decisión de organización administrativa como es implantar o no una UI influye en la supervivencia en mayor medida que cualquier fármaco conocido. La decisión o no de ingresar en una UI por los servicios de admisión se convierte un elemento de influencia pronóstica que supera a aquella basada en la confortabilidad del enfermo que busca una cama²¹ y ello se produce bien porque conlleva terapéuticas específicas, ya que todas las terapéuticas trombolíticas se producen en las UI, bien por el desarrollo de vías clínicas y procedimientos estandarizados²², o bien por el entrenamiento y la experiencia de los profesionales que las integran²³.

Tal como demuestra PRACTIC, los enfermos muestran un porcentaje significativo menor de complicaciones, menor discapacidad al alta y mayor regreso al domicilio tanto el análisis univariante como multivariante, confirmando lo que se ha obtenido en los ensayos aleatorizados. Un dato interesante como consecuencia de PRACTIC es que el ingreso en UI condiciona el riesgo de nuevos eventos y recurrencias a largo plazo, lo que es significativo tanto en las curvas de supervivencia como en el análisis multivariante, con una reducción de prácticamente el 50%. Aunque es un aspecto que deberá confirmarse en futuros estudios, probablemente es indicativo del carácter de información y formación sanitaria sobre el ictus que se da en las UI y no en las salas generales que puede condicionar la actitud del paciente y sus familiares en el futuro inmediato, especialmente en el cumplimiento de la prevención de factores de riesgo; aunque como sugieren los autores una mayor eficiencia del diagnóstico clínico y etiológico hospitalario que permita una mejor adecuación del tratamiento de prevención secundaria podría influir.

El tratamiento trombolítico es la intervención farmacológica de mayor beneficio en el infarto cerebral agudo²⁴, aunque en menor medida que las UI, aunque la dependencia de ambas es muy alta, puesto que es en aquellos centros con UI donde se aplica en mayor porcentaje^{25,26}. En PRACTIC, la frecuencia de tratamiento trombolítico es baja, y exclusivamente en las UI, probablemente debido a la limitación temporal existente en ese momento, y por ello no puede justificar el beneficio pronóstico de las UI.

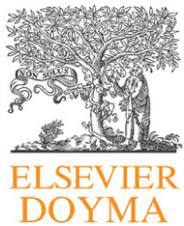
PRACTIC representa un análisis del papel de las UI en España en relación con el paciente antes de la aprobación de la Estrategia Nacional del Ictus y nos puede hacer prever la mejoría a la que la mayor implantación de UI puede conducir. A ello, debe sumarse los efectos que el programa educativo de neurología para los nuevos especialistas, con una amplia formación específica en ictus puede conllevar^{27,28}.

La evidencia científica basada en los estudios observacionales, como PRACTIC, y otros estudios previos aleatorizados

y de coste ha demostrado el beneficio de las UI, recomendándose llevar sus consecuencias a la práctica clínica y a la organización de los hospitales. Atender, hoy día, el ictus agudo al margen de una UI es ya una práctica no científica de la medicina, con consecuencias negativas en el paciente en supervivencia, secuelas y regreso a su vida habitual.

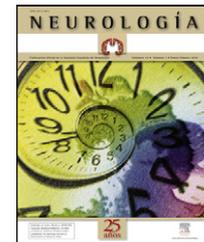
Bibliografía

- Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K, Kaste M, Palomaki H, Sarna S. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993;342:395–8.
- Masjuan Vallejo J. Stroke unit: the best treatment for stroke patients. *Neurología*. 2009;24:285–7.
- Fuentes B, Díez Tejedor E. Stroke unit: a cost-effective care need. *Neurología*. 2007;22:456–66.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ*. 1997;314:1151–9.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(1):CD000197.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000197.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000197.
- Langhorne P, Dey P, Woodman M, Kalra L, Wood-Dauphinee S, Patel N, et al. Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials. *Age Ageing*. 2005;34:324–30.
- Group TEaHC. European strategies for early intervention in stroke. A report of an hoc consensus group meeting. *Cerebrovasc Dis*. 1996;6:315–24.
- Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, Pearson M, Lowe D. Stroke units: Research and reality. Results from the national sentinel audit of stroke. *Qual Saf Health Care*. 2005;14:7–12.
- Woimant F, De Broucker T, Vassel P. [Management of stroke in France. Results of 3 national surveys]. *Rev Neurol (Paris)*. 2003;159:543–51.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en ictus del SNS. 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>.
- Álvarez-Sabín J, Masjuan J, Alonso de Leciñana M, Lago A, Gállego J, Arenillas J, et al. Necessary components in the hospitals that attend patients with stroke: results of a survey of Spanish experts. *Neurología*. 2009;24:373–8.
- Álvarez Sabín J, Alonso de Leciñana M, Gállego J, Gil Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología*. 2006;21:717–26.
- Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas JF, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan de asistencia sanitaria al ICTUS II. 2010. *Neurología*. 2010. doi:10.1016/j.nrl.2010.05.008. En prensa.
- Ramírez-Moreno JM, Falcón A, Luengo-Alvarez J, Mohedano J, Gómez-Gutiérrez M, Caballero M, et al. Stroke in the very old. Care in neurology units versus others general medical Ward. *Neurología*. 2008;23:288–93.
- López Fernández JC, Arenillas J, Calleja S, Arredondo R, Botia E, Casado I, et al. Análisis de la asistencia al ictus en España: Resultados de la «Encuesta Nacional Ictus» del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. *Neurología*. 2011;26:449–54.
- Álvarez-Sabín J, Ribó M, Masjuan J, Tejada J, Quintana M, en nombre de los investigadores del estudio PRACTIC. Importancia de una atención neurológica especializada en el manejo intrahospitalario de pacientes con ictus. *Neurología*. 2011;26:510–7.
- Canelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito L, PROSIT Study Group. Stroke in acute stroke patients: and observational follow-up study. *Lancet*. 2007;369:299–305.
- Ringelstein EB, Meckes-Ferber S, Hacke W, Kaste M, Brainin M, Leys D, for the European Stroke Initiative (EUSI) 1 executive committee. European Stroke Facilities Survey: The German and Austrian Perspective. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:138/145.
- García-Ramos R, García-Morales I, Vela A, Galán L, Serna C, Matías-Guío J. Analysis of hospital consultations to Neurology in a tertiary hospital. *Neurología*. 2009;24:835–40.
- Martínez-Sánchez P, Fuentes B, Medina-Báez J, Grande M, Llorente C, Parrilla P, et al. Development of an acute stroke care pathway in a hospital with stroke unit. *Neurología*. 2010;25:17–26.
- Arenillas J. Training and experience in stroke units. *Neurología*. 2008;23:337–41.
- Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a metaanalysis. *Stroke*. 2007;398:967–73.
- Rodríguez-Yáñez M, Álvarez-Sabín J, Dávalos A, Díez-Tejedor E, Castillo J. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. Experience of SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke) register. *Neurología*. 2009;24:288–91.
- Simal P, García A, Alonso de Leciñana M, Fuentes B, Díaz-Otero F, Gil-Núñez A, et al. Thrombolysis in Madrid: is there improvement in the 4 years temporal analysis? *Neurología*. 2009;24:804–7.
- Hernández Perez MA, Martín González M, Frank García A, Rodríguez A, Jiménez Hernández MD, Morales Ortiz A, et al. Analysis of the neurology teaching unit in Spain and compliance of accreditation criteria. *Neurología*. 2009;24:45–9.
- Morales Ortiz A, Martín González MR, Frank García A, Hernández Pérez MA, Rodríguez-Antigüedad A, Jiménez Hernández MD, et al. Specific neurology emergency training of medical residents in Spain. *Neurología*. 2010;25:557–62.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



EDITORIAL

Situación asistencial del ictus en España. ¿Qué tenemos? ¿Qué nos falta?

E. Díez-Tejedor* y B. Fuentes

Servicio de Neurología y Centro de Ictus, Área de Neurociencias, Instituto de Investigación IdIPAZ, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 5 de enero de 2011; aceptado el 10 de enero de 2011

Accesible en línea el 6 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Unidades de ictus;
Asistencia del ictus;
Estrategia Nacional
de Ictus

Resumen El alto grado de evidencia científica en el que se sustentan las recomendaciones sobre la asistencia de los pacientes con ictus agudo en unidades de ictus (UI) con una buena red asistencial no se corresponde con el grado de implantación de las mismas en España. En este sentido, el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la SEN ha tomado la iniciativa de elaborar la «Encuesta nacional de la asistencia del ictus» que ayuda a conocer cómo era ésta justo antes de aprobarse la Estrategia Nacional del Ictus (ENI) por el Ministerio de Sanidad y concluye que en el primer semestre del año 2009 existían 39 UI, distribuidas de forma desigual con mayor concentración en Madrid y Barcelona. Aunque la firma de la ENI ha supuesto un importante logro, todavía queda mucho por hacer para cumplir los objetivos planteados. Es motivo de satisfacción esta iniciativa del GEECV, que nos aporta una «radiografía» de la situación de la atención del ictus en España a diciembre de 2008, que no es muy satisfactoria y que alumbra algún logro y muchas carencias, por lo que hemos de continuar mejorando, perfeccionando nuestra recogida de datos mediante registros que incluyan los recursos disponibles en la atención del ictus y el impacto de estos atendidos. Invitamos al GEECV a segundo trabajo que evalúe el impacto de esta ENI y que sirva de estímulo para conseguir una mejora continua y sustancial de la situación en España, y aproximarnos a las recomendaciones del nuevo documento Plan de atención sanitaria del ictus.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Stroke units;
Stroke care;
National Stroke
Strategy

Stroke care in Spain. What do we have? What do we need?

Abstract The high level of scientific evidence which supports the recommendations for the care of acute stroke in Stroke Units (SU) with a good health care network, it does not correspond to the level of introduction in Spain. In this regard, the Cerebrovascular Diseases Study Group (GEECV) of the Spanish Society of Neurology has taken the initiative to conduct the «National Survey of Stroke Care» that will help to determine the real situation in acute stroke management

Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.nrl.2010.10.014](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.014).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ediezt@meditex.es (E. Díez-Tejedor).

in Spain just before the approval of the National Stroke Strategy (NSS) by the Ministry of Health and concludes that in the first semester of 2009 there were 39 SUv, unevenly distributed with higher concentration in Madrid and Barcelona. Although the approval of the NSS was a major achievement, much remains to be done to meet the objectives. We thank the GEECV's initiative, which gives us an «x-ray» of the, not very satisfactory, state of stroke care in Spain in December 2008, and highlighting some achievements and the many shortcomings. Therefore, we must continue to improve, refine our data collection with records that include all available resources and all the stroke patients attended. We invite GEECV to carry out a second study to evaluate the impact of NSS and to serve as a stimulus to achieve a substantial improvement in stroke care in Spain, closer to the recommendations of the new PASI document.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Durante muchos años, la atención del ictus ha sido destinataria de un importante nihilismo terapéutico, fiándose a los pacientes, en el mejor de los casos, a la evolución natural de la enfermedad. Afortunadamente, a partir de la década de los ochenta comienzan a publicarse estudios que muestran que la atención especializada del ictus tiene un impacto sobre la evolución de los pacientes, lo que lleva a la Organización Mundial de la Salud y el European Stroke Council a emitir la llamada Declaración de Helsingborg en 1995¹, ratificada en el año 2006² en la que se especificaba como objetivo a cumplir que todos los pacientes con ictus en fase aguda tuviesen una evaluación precoz y especializada, así como tratamiento en una unidad de ictus (UI). Pero además, más allá de las evidencias científicas, la asistencia neurológica especializada a pacientes con ictus es una clara demanda social. Así, las asociaciones de enfermos neurológicos y la Sociedad Española de Neurología (SEN) elaboraron en el año 2000 la llamada Declaración de Madrid, en la que se reclamaba el «derecho de todos los ciudadanos a ser atendidos cuando sea necesario por un experto con especial competencia en las diversas patologías neurológicas, tener acceso a las técnicas diagnósticas y terapéuticas más actuales, y poder ser atendidos en unidades interdisciplinarias específicas donde puedan obtener toda la ayuda necesaria para su problema de salud, con garantías de que ésta sea de la mejor calidad posible»³. El defensor del pueblo en su informe sobre el daño cerebral sobrevenido recomendó a las consejerías de Sanidad de las comunidades autónomas (CC. AA.) que se acentuase la atención precoz y especializada al ictus y mediante la creación de unidades específicas de ictus o a través de equipos especializados en ictus, de modo que quedase cubierta la totalidad de la población⁴.

Desde que se publicaron los primeros resultados de los estudios aleatorizados que demostraron la eficacia de las UI en la década de los ochenta, estas unidades se han convertido en el pilar fundamental para el tratamiento del ictus agudo. Posteriormente, en la década de los noventa, se demostró la eficacia del tratamiento fibrinolítico por vía intravenosa en casos seleccionados de infarto cerebral agudo y actualmente estamos asistiendo a importantes avances en el desarrollo de estas terapias reperfusionarias.

Las UI han mostrado una clara eficacia en reducción de mortalidad y mejor recuperación funcional, con un nivel de evidencia I (grado de recomendación A) basado en estudios aleatorizados y metaanálisis⁵. Son además una medida coste-efectiva, que disminuye la estancia media de los pacientes y aumenta la supervivencia sin que ello

suponga mayor número de institucionalizaciones, con un mayor número de pacientes independientes. Sus beneficios se extienden a todos los tipos de ictus y son independientes de la edad y de la gravedad^{6,7}. Además, en comparación con la trombólisis, presentan una mayor población diana potencial, ya que se ha estimado que el 83% de los pacientes serían candidatos a manejo especializado en UI, frente al 10% que podría tratarse con trombólisis intravenosa en las primeras 3 h⁸. Sin embargo, el alto grado de evidencia científica en el que se sustentan las recomendaciones sobre la asistencia de los pacientes con ictus agudo en estas UI no se corresponde con el grado de implantación de éstas en España, e incluso en toda la Unión Europea.

En este sentido, el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la SEN toma la iniciativa y responsabilidad de elaborar un análisis de la situación y de la asistencia del ictus en España a finales de 2008, y en este número de *NEUROLOGÍA* presentan los resultados de la «Encuesta nacional de la asistencia del ictus»⁹, que ayuda a conocer cómo era ésta justo antes de aprobarse la Estrategia Nacional del Ictus por el Ministerio de Sanidad¹⁰.

Como es sabido, en los últimos años se ha producido un importante acercamiento entre las autoridades sanitarias y las sociedades científicas que ha culminado con la elaboración de planes de atención al ictus tanto a nivel regional (CC. AA.) como nacional¹¹⁻¹⁵. Hay que resaltar que estos documentos surgieron gracias al impulso del GEECV de la SEN con la publicación y difusión del Plan de atención sanitaria del ictus (PASI), publicado en 2006, que estableció los niveles asistenciales para esta enfermedad y la importancia del código ictus¹³ y que ha sido recientemente revisado¹¹), así como a grupos de expertos en ictus de diferentes CC. AA. que, conjuntamente con las administraciones sanitarias de sus CC. AA., iniciaron planes de atención en el ictus agudo. En estos documentos se sentaron las bases para la implantación del código ictus extra e intrahospitalario, así como la mejora de los niveles asistenciales con incremento en el número de hospitales con UI, con equipos de ictus, y la aparición de centros de referencia de ictus, así como la creación de redes asistenciales, además de la adaptación de programas de rehabilitación específicos. Paralelamente, el Ministerio de Sanidad y Política Social toma el testigo y elabora la estrategia en ictus del Sistema Nacional de Salud (SNS)¹⁰ hecha pública en noviembre de 2008 en la que participan, además de un comité técnico de redacción compuesto por expertos en ictus, un comité institucional de las

CC. AA. y el propio Ministerio de Sanidad y Consumo. En ella se intenta homogeneizar la atención del ictus, comprimiendo a las consejerías de salud de las CC. AA. a desarrollar e implementar estos planes asistenciales, recogiendo las líneas estratégicas fundamentales (prevención primaria y secundaria de ictus, atención en fase aguda, rehabilitación y reinserción, formación e investigación), así como los indicadores necesarios para su evaluación (indicadores extraíbles del sistema de información del SNS e información específica recopilada mediante cuestionarios consensuados en el seno del comité de seguimiento de la estrategia).

Aunque la firma de la Estrategia Nacional de Ictus por parte del Consejo Sanitario Interterritorial y, por ende, de todas las consejerías de salud de las 17 CC. AA. ha supuesto un importante logro, que tiende a estimular el desarrollo de planes específicos que ayuden a homogeneizar y mejorar la asistencia del ictus en toda España y a acelerar su aplicación en las CC. AA., todavía queda mucho trabajo que hacer para cumplir los objetivos planteados. Es cierto que es necesario conocer la situación de la que partíamos en el año 2008 para poder valorar correctamente los efectos de la implantación de dicha estrategia, en la que además se planteó la evaluación mediante indicadores extraíbles del SNS por un lado y, por otro, la obtención información específica a través de un cuestionario, de lo que se encargaría el comité de seguimiento de esta estrategia, con participación de todas las CC. AA.¹⁰.

En la encuesta que hoy se presenta, se concluye que en el primer semestre del año 2009 existían 39 UI, aunque distribuidas de forma desigual en el territorio nacional. Así se puede observar una gran concentración de UI en Madrid y Barcelona, que coinciden en ser las más activas en cuanto al número de tratamientos trombolíticos administrados, y en las que además ya estaban implantados planes regionales de atención del ictus con existencia de «códigos ictus» antes de la aprobación de la estrategia nacional.

Aunque este tipo de encuestas sobre la situación de la atención del ictus en España son muy importantes y bienvenidas, es necesario hacer algunas consideraciones en relación con la hoy publicada. En primer lugar, resulta un poco tardío que se publiquen ahora los datos previos a la implantación de la estrategia en ictus del SNS, sin un análisis de los cambios que, debidos o no a la puesta en marcha de ésta, pueden haber acaecido ya. Se trata por tanto de datos que hoy podemos considerar antiguos, y en cierto modo redundantes, ya que en el momento de la elaboración de dicha estrategia se realizó un análisis de la situación en las diferentes CC. AA., que recogía el número de ellas que contaban con protocolos, guías de práctica clínica, vías clínicas, código ictus, protocolos de fibrinólisis intravenosa, UI, además de los recursos de neurosonología, resonancia magnética de difusión/perfusión y de intervencionismo neurovascular¹⁰. En segundo lugar, aunque el objetivo que plantea esta encuesta es estudiar la situación de la asistencia sanitaria del ictus en España en el momento de la aprobación de la Estrategia de Ictus (noviembre de 2008), el análisis de las dos principales variables consideradas (UI y número de pacientes tratados con trombolisis intravenosa) se realiza en diferentes periodos. Así, los datos de trombolisis intravenosa sí se refieren al año 2008 (previo a la publicación de la estrategia nacional), pero el análisis de las UI se refiere al primer semestre del año 2009,

en la que ya sería posible encontrar alguna nueva incorporación, posiblemente decidida antes de la firma de dicha estrategia.

Por otra parte, el análisis de la *ratio* de camas de UI por habitantes, sin contemplar la densidad poblacional y la dispersión territorial, es un aspecto que puede llevar a valoraciones equívocas sin considerar que en muchas ocasiones algunos pacientes con ictus no puedan ser realmente remitidos a hospitales con UI, lo que posiblemente ocurre en aquellas CC. AA. que no disponen de UI en cada una de sus provincias, o que ésta se encuentre muy alejada del lugar donde el paciente ha sufrido la enfermedad.

También el análisis de los tratamientos trombolíticos puede estar influenciado por este hecho, de tal forma que sería conveniente recoger no sólo las cifras absolutas de tratamientos realizados en un año, que son sorprendentemente bajas en algunas CC. AA., sino también el porcentaje de tratamientos aplicados de entre todos los pacientes con ictus isquémico que llegan a los servicios de urgencias. Por ello, el indicador de número de trombolisis intravenosa realizadas debería ajustarse al número total de pacientes con ictus isquémico que llegan a los hospitales. Así, por ejemplo, en la Comunidad de Madrid, siguiendo este tipo de análisis, se ha observado que la implementación del plan de atención del ictus ha conseguido aumentar el porcentaje de tratamiento con fibrinólisis intravenosa realizado en las UI, siendo del 6,9% en el año 2008 y del 23,3% en el año 2009^{16,17}, lo que refleja claramente un incremento relacionado con el mejor funcionamiento del código ictus.

Hay que considerar además los posibles sesgos que conlleva la realización de una encuesta de este tipo, principalmente de información, ya que los datos aportados por los diferentes encuestados podrían estar sujetos a cierta subjetividad, o a errores de percepción o interpretación, y no parecen haber sido más suficientemente contrastados. En este sentido, sería más práctica la utilización de registros que incluyan todos los recursos disponibles en la atención del ictus y los pacientes atendidos.

Otro aspecto de interés en la encuesta es que se recogen también datos de los hospitales que cuentan con intervencionismo neurovascular, aspecto no contemplado entre los objetivos y recomendaciones originales de la Estrategia Nacional en Ictus del Sistema Nacional de Salud, y que se incluirá entre los nuevos indicadores.

Finalmente, es un motivo de satisfacción esta iniciativa del GEECV de la SEN, que nos aporta una «radiografía» de la situación de la atención del ictus en España a diciembre de 2008, que no es muy satisfactoria y que alumbra algún logro y muchas carencias, con una gran desigualdad territorial, lo que significa que hemos de continuar mejorando. Pero es mandatario que perfeccionemos nuestra recogida de datos para conseguir una verdadera «resonancia magnética» de la situación asistencial del ictus en España.

Sin embargo, aun con todas estas limitaciones, esta encuesta es una buenísima aportación que nos permite conocer aproximadamente el punto de partida a finales de 2008 para así poder analizar los avances que haya habido en estos 2 años, para lo que invitamos al GEECV a realizar un segundo trabajo que evalúe el impacto de esta Estrategia Nacional de Ictus y así sirva de estímulo para conseguir su implantación generalizada y una mejora continua y sustancial de la situación asistencial al ictus en España, para así aproximarnos a

las recomendaciones que contiene el nuevo documento PASI recientemente publicado¹¹.

Bibliografía

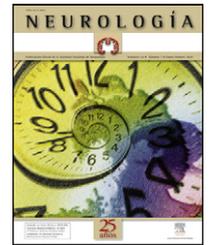
1. The European ad Hoc Consensus Group. European Strategies for Early Intervention in Stroke. A report of an ad hoc consensus group meeting. *Cerebrovasc Dis.* 1996;6:315–24.
2. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23:231–41.
3. Declaración de Madrid. Disponible en: WWW.sen.es/pdf/declaracion_madrid.pdf.
4. Defensor del Pueblo. Daño cerebral sobrevenido en España. Un acercamiento epidemiológico y sociosanitario. Disponible en: www.defensordelpueblo.es/documentacion/informesmonograficos/INFORMEDANIO.zip, 2005.
5. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD000197.
6. Fuentes B, Díez Tejedor E. Stroke unit: a cost-effective care need. *Neurología.* 2007;22:456–66.
7. Fuentes B, Díez-Tejedor E. Stroke units: many questions, some answers. *Int J Stroke.* 2009;4:28–37.
8. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest benefit? *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:239–44.
9. Análisis de la asistencia al ictus en España: Resultados de la Encuesta nacional Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. *Neurología.* 2011;26:449–54.
10. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2008. Estrategia en ictus del SNS. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>.
11. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan de asistencia sanitaria al ictus II 2010. Documento de consenso elaborado por un Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología (SEN). *Neurología.* 2010. doi:10.1016/j.nrl.2010.05.008.
12. De Lecinana-Cases MA, Gil-Núñez A, Díez-Tejedor E. Relevance of stroke code, stroke unit and stroke networks in organization of acute stroke care—the Madrid acute stroke care program. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 1:140–7.
13. Álvarez Sabín J, Alonso de Lecinana M, Gallego J, Gil-Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. Plan for stroke healthcare delivery. *Neurología.* 2006;21:717–26.
14. Asociación Madrileña de Neurología y Servicio Madrileño de Salud. Atención a los pacientes con ictus en la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad 2009. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM.Publicaciones_FA&cid=1142553237007&idConsejeria=1109266187266&idListConsj=1109265444710&language=es&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&pid=1109265444699&sm=1109265844004.
15. Gallofre M, Abilleira S, Tresserras R, De la Puente ML. The stroke programme of Catalonia. *Med Clin (Barc).* 2009;133:589–93.
16. Reig G, García-Pastor A, Fuentes B, Alonso de Lecinana M, Calleja P, Serna C, et al. The Madrid stroke-care regional strategy. Early follow-up and evaluation. Preliminary results. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29 Suppl 2:210.
17. Díez Tejedor E, Gil Núñez A, Rodríguez Balo A, Alonso de Lecinana M, Egido J, Gil Núñez A, et al. Advantages of a special stroke assistance network. Madrid Acute Stroke Program. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25 Suppl 2:189.



ELSEVIER
DOYMA

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



FE DE ERRORES

Fe de errores de «Bilingüismo y cerebro: mito y realidad»

Erratum «Bilingualism and the brain: myth and reality»

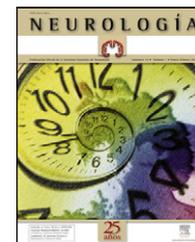
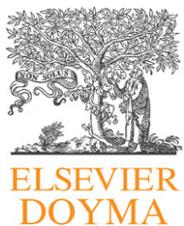
M.I. Gómez-Ruiz

Departamento de Neurología, Hospital General de L'Hospitalet, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 13 de enero de 2011; aceptado el 17 de enero de 2011

En el artículo titulado «Bilingüismo y cerebro: mito y realidad», publicado en *Neurología*. 2010;25:443-452, hay una errata en la página 447. En lugar de «sólo podía expresarse en alemán» debe poner «sólo podía expresarse en esloveno».

Véase contenido relacionado en DOI: [10.1016/j.nrl.2010.04.008](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.04.008).
Correo electrónico: misabelgr@gmail.com



ORIGINAL

Recursos asistenciales en ictus en España 2010: análisis de una encuesta nacional del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares[☆]

J.C. López Fernández^{a,*}, J. Arenillas Lara^b, S. Calleja Puerta^c, E. Botia Paniagua^d, I. Casado Naranjo^e, E. Deyá Arbona^f, B. Escribano Soriano^g, M.M. Freijo Guerrero^h, D. Geffners Sclarskyⁱ, A. Gil Núñez^j, A. Gil Peralta^k, A. Gil Pujadas^l, C. Gómez Escalonilla^m, A. Lago Martínⁿ, J. Larracochea Jausoro^o, I. Legarda Ramírez^p, J. Maestre Moreno^q, J.L. Mancíñeiras Montero^r, S. Mola Caballero De Rodas^s, F. Moniche Álvarez^k, R. Muñoz Arrondo^t, J.A. Vidal Sánchez^u, F. Purroy García^v, J.M. Ramírez Moreno^w, M. Rebollo Álvarez Amandi^x, F. Rubio Borrego^y, T. Segura Martín^z, J. Tejada García^A, C. Tejero Juste^B y J. Masjuan Vallejo^C

^a Sección de Neurología, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas, España

^b Sección de Neurología, Hospital Clínico de Valladolid, Valladolid, España

^c Sección de Neurología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

^d Sección de Neurología, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, España

^e Servicio de Neurología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^f Servicio de Neurología, Hospital de Manacor, Manacor, España

^g Servicio de Neurología, Hospital de la Arrixaca, Murcia, España

^h Servicio de Neurología, Hospital de Basurto, Bilbao, España

ⁱ Servicio de Neurología, Hospital General de Castellón, Castellón, España

^j Servicio de Neurología, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^k Servicio de Neurología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^l Servicio de Neurología, Hospital San Millán-San Pedro, Logroño, España

^m Servicio de Neurología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Madrid, España

ⁿ Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^o Servicio de Neurología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Bilbao, España

^p Servicio de Neurología, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

^q Servicio de Neurología, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

^r Servicio de Neurología, Hospital Mexoeiro, Vigo, España

^s Servicio de Neurología, Hospital de SVS Vega Baja, Orihuela, España

^t Servicio de Neurología, Hospital de Navarra, Pamplona, España

^u Sección de Neurología, Hospital Valle del Nalón, Asturias, España

^v Servicio de Neurología, Hospital Arnau, Lleida, España

[☆] Este trabajo se remitió para la comunicación parcial a la LXI Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jclopezfdez@gmail.com (J.C. López Fernández).

^w Servicio de Neurología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

^x Servicio de Neurología, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander, España

^y Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^z Servicio de Neurología, Hospital General de Albacete, Albacete, España

^A Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario de León, León, España

^B Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario, Zaragoza, España

^C Servicio de Neurología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 13 de octubre de 2010; aceptado el 24 de octubre de 2010

Accesible en línea el 26 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Unidades de ictus;
Trombólisis;
Encuesta recursos

KEYWORDS

Stroke;
Stroke thrombolysis;
Stroke unit;
Facilities survey

Resumen

Introducción: El ictus constituye un importante problema sociosanitario. Por ese motivo, el Ministerio de Sanidad aprobó en 2008 la Estrategia Nacional en Ictus (ENI) con el objetivo de mejorar la prevención, tratamiento y rehabilitación del paciente con ictus. Se pretendo garantizar una atención neurológica en todo el país y a cualquier hora del día para final del 2010. Nuestro objetivo fue analizar la situación de la atención al ictus en España en el año 2009.

Material y métodos: Se constituyó un comité de neurólogos de las diferentes CC. AA. que no hubieran participado en la ENI. Se elaboró una encuesta nacional que recogió el número de unidades de ictus (UI) y la dotación (monitorización, guardia de neurología 24h/7 días, *ratio* de enfermería y existencia de protocolos), *ratio* cama UI/100.000 habitantes, presencia de trombólisis iv, intervencionismo neurovascular (INV) y telemedicina.

Resultados: Se incluyeron datos de 145 hospitales. Existen 39 UI distribuidas de un modo desigual. La relación cama de UI/número de habitantes/comunidad autónoma osciló entre 1/75.000 a 1/1.037.000 habitantes, cumpliendo el objetivo Navarria y Cantabria. Se realiza trombólisis iv en 80 hospitales, el número osciló entre 7-536 tratamientos/CC. AA. Durante el año 2008. Se realiza INV en el 63% de las CC. AA., teniendo 28 centros capacitados, aunque sólo 1 la realizaba en 2009 las 24 h/7 día. Existen 3 centros con telemedicina.

Conclusiones: La asistencia al ictus ha mejorado en España respecto a unos años atrás, pero todavía existen importantes desigualdades por CC. AA. que deberían superarse si se quiere cumplir el objetivo de la ENI.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Health care resources for stroke patients in Spain, 2010: analysis of a national survey by the Cerebrovascular Diseases Study Group

Abstract

Introduction: Stroke is currently a major social health problem. For this reason, the Spanish Ministry of Health approved the Stroke National Strategy (SNS) in 2008 to improve the prevention, treatment and rehabilitation of stroke patients. This plan intends to guarantee 24-hour, 365-days neurological assistance in the whole country by the end of 2010. Our aim was to analyse the situation of stroke assistance in Spain in 2009.

Material and methods: A committee of neurologists practicing in the different autonomous communities (AC), and who had not participated in the preparation of the SNS, was created. A national survey was performed including the number of stroke units (SU) and their characteristics (monitoring, 24-h/7-day on-call neurology service, nursing staff ratio and the use of protocols), bed ratio of SU/100,000 people, availability of intravenous thrombolysis therapy, neurovascular intervention (NI) and telemedicine.

Results: We included data from 145 hospitals. There are 39 SU in Spain, unevenly distributed. The ratio between SU bed/number of people/AC varied from 1/75,000 to 1/1,037,000 inhabitants; Navarra and Cantabria met the goal. Intravenous thrombolysis therapy is used in 80 hospitals; the number of treatments per AC was between 7 and 536 in 2008. NI was performed in the 63% of the AC, with a total of 28 qualified hospitals (although only 1 hospital performed it 24 h, 7 days a week in 2009). There were 3 hospitals offering clinical telemedicine services.

Conclusions: Assistance for stroke patients has improved in Spain compared to previous years, but there are still some important differences between the AC that must be eliminated to achieve the objectives of the SNS.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El ictus constituye en la actualidad la segunda causa de muerte y la primera de dependencia en España. Ocasiona una importante carga personal y familiar, además de ocasionar altos costes sociales¹. La asistencia sanitaria de ictus cambió con la aparición de las unidades de ictus (UI), ya que demostraron su eficacia en disminuir la mortalidad, las secuelas neurológicas y la necesidad de institucionalización en varios ensayos clínicos aleatorizados y en metaanálisis^{2,3}. Las UI previenen 1 muerte por cada 33 pacientes tratados y 1 institucionalización por cada 20 pacientes². Este efecto beneficioso de las UI es independiente de la edad, del sexo, del subtipo etiológico y de la gravedad del ictus². La trombólisis intravenosa es la segunda medida terapéutica que es capaz de mejorar el pronóstico funcional del paciente⁴⁻⁶. Sin embargo, para poder ser administrada con seguridad requiere de neurólogos entrenados en la asistencia a pacientes con ictus en fase aguda; de esta manera, se garantiza su uso seguro y la indicación adecuada^{6,7}. Se plantea que el proceso debe ser sometido a auditorías, para lo que se deben contar con sistemas de registro de la actividad asistencial y que el mejor lugar para realizarse son las UI^{8,9}.

El Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares (GEECV) de la Sociedad Española de Neurología ha establecido unas recomendaciones acerca de cómo se debe estructurar un sistema de atención al ictus⁹⁻¹². El Plan de atención sanitaria al ictus (PASI) y su actualización posterior también establecieron unos niveles asistenciales de ictus en función de los recursos disponibles, dividiendo a los hospitales en 3 niveles^{11,12}. De esta manera, tenemos hospitales con equipos de ictus, hospitales con UI y hospitales de referencia de ictus^{10,11}. El PASI fue el documento en el que se basó el Ministerio de Sanidad y Política Social para elaborar la «Estrategia en ictus del Sistema Nacional de Salud (EI)»¹³, que fue suscrita por todos los gobiernos autonómicos y que se encuentra en fase de desarrollo. La EI se confeccionó como un documento de consenso que intenta que la atención al ictus en España sea la mejor posible, independientemente del lugar donde viva el paciente y de la hora del día en que se produzca, y de ese modo garantizar el derecho a la equidad en la atención sanitaria.

A pesar de la evidencia existente respecto al beneficio de las UI y de la trombólisis, la mayoría de los ictus que ocurren en España no se benefician de las mismas, con frecuencia debido a la falta de un sistema de atención al ictus bien organizado y de los recursos asistenciales adecuados¹³⁻¹⁵. El objetivo de este trabajo ha sido analizar cuál es la situación de la asistencia sanitaria al ictus en España en el momento de la aprobación de la EI.

Material y métodos

Se realizó una encuesta nacional entre enero y junio de 2009 en todas las comunidades autónomas, con excepción de las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla, y fue coordinada por dos representantes de cada una de las respectivas comunidades, todos ellos miembros del GEECV, con la premisa de no haber participado en la elaboración de la EI. Éstos, a su

vez, trasladaron el cuestionario a los coordinadores de patología vascular cerebral o del servicio de neurología de cada hospital. Se recogieron datos de 145 hospitales españoles obtenidos del Catálogo Nacional de Hospitales, sin incluir los hospitales privados, que no atienden a los pacientes no adscritos al Servicio Nacional de Salud.

Se recogieron el número de UI y el número total de camas de UI, calculando las *ratios* UI/población y cama de UI/población en función del número de habitantes de cada comunidad. Con el objeto de comprobar si las UI cumplían con una dotación mínima imprescindible que garantizase sus beneficios, se valoró si disponían de: neurólogo de guardia de presencia física 24 h/7 días, monitorización multiparámetro no invasiva, enfermería entrenada con una ratio de 1 cada 4-6 camas y la disponibilidad de protocolos propios. Para considerar que la correspondiente UI disponía de esa dotación mínima debían disponer de al menos de 3 de los 4 anteriores, siendo imprescindible la presencia de un neurólogo de guardia.

Se recogió el número de hospitales con programa de trombólisis intravenosa y el número de pacientes tratados durante el año 2008 en cada centro y en cada comunidad. El intervencionismo neurovascular (INV) es un tratamiento alternativo para aquellos pacientes en los que no puede hacerse trombólisis intravenosa o ésta ha fracasado, por lo que también se reflejó el número de centros que contaban con experiencia en INV, así como la disponibilidad horaria para administrar el tratamiento. Finalmente, se consignó la existencia de programas de telemedicina en el tratamiento del ictus agudo.

Resultados

En la encuesta se incluyeron los datos de 145 hospitales del ámbito nacional, encontrando que 39 de los hospitales evaluados contaban con UI, de las cuales 38 satisfacían al menos 3 de los 4 criterios considerados imprescindibles. La implantación de las UI es desigual en todo el territorio nacional, dado que aunque están presentes en casi todas las autonomías (94%), sólo se cuenta con ellas en el 48% de las capitales de provincia (tabla 1). Esta situación es especialmente llamativa en comunidades como Andalucía, que sólo cuenta con una UI en 2 de las 8 provincias. En la misma situación se encuentran Castilla-La Mancha y Galicia, donde sólo cuentan con una UI, o en La Rioja, comunidad que no dispone de ninguna. Al analizar la *ratio* cama de UI/número de habitantes en cada comunidad autónoma observamos que sólo Cantabria y Navarra cumplen con el objetivo de tener 1 cama UI/100.000 habitantes. Nuevamente, Andalucía sería la peor parada (*ratio* de 1 cama UI/1.037.500 habitantes) y La Rioja, que no dispone de ninguna cama.

Existe un programa de trombólisis intravenosa coordinado por neurólogos en 80 hospitales repartidos por todas las CC. AA.. Sin embargo, el 12,5% de estos hospitales no tratan más de 5 pacientes/año. El número de pacientes tratados en el año 2008 fue muy variable entre CC. AA., oscilando entre los 457 de Cataluña y los 7 de La Rioja (tabla 2).

Los resultados muestran que en el 65% de las CC. AA. existe experiencia en algún hospital con el INV. Sin embargo, sólo 2 hospitales lo tenían disponible 24 h/7 días/365; en el resto sólo se realizan en horario de 8-15 horas.

Tabla 1 Distribución de camas y unidades de ictus en España

	N.º UI	N.º CAMAS UI	Población de la comunidad autónoma	Ratio UI/población	Ratio cama UI/población	Provincias con UI/total de comunidad
Andalucía	2	8	8.300.000	4.150.000	1.037.500	2/8
Aragón	2	9	1.275.000	637.500	141.666	1/3
Asturias	1	4	1.080.000	1.080.000	270.000	1/1
Baleares	1	6	1.070.000	1.070.000	178.333	1/1
C. Valenciana	4	14	4.885.000	1.221.250	348.928	3/3
Canarias	3	12	1.600.000	533.333	133.333	2/2
Cantabria	1	6	580.000	580.000	96.666	1/1
Castilla-La Mancha	1	4	2.100.000	2.100.000	525.000	1/5
Castilla y León	3	14	2.550.000	850.000	182.142	3/9
Cataluña	8	38	7.500.000	937.500	197.368	4/4
Extremadura	1	4	1.110.000	1.100.000	275.000	1/2
Galicia	1	6	2.780.000	2.780.000	463.333	1/4
La Rioja	0	0	320.000			0/1
Madrid	6	26	6.050.000	1.008.333	232.692	1/1
Murcia	1	4	1.446.000	1.446.000	361.500	1/1
Navarra	2	8	600.000	300.000	75.000	1/1
País Vasco	2	10	2.150.000	1.075.000	215.000	2/3

Tabla 2 Número de trombólisis intravenosas por comunidad autónoma

	Comunidad autónoma	Número de trombólisis iv
1	Cataluña	487
2	Madrid	275
3	Andalucía	227
4	Castilla y León	150
5	País Vasco	126
6	Galicia	88
7	Canarias	87
8	Navarra	70
9	Castilla-La Mancha	65
10	Cantabria	61
11	C. Valenciana	60
12	Baleares	54
13	Asturias	45
14	Aragón	30
15	Extremadura	30
16	Murcia	30
17	La Rioja	7

En el año 2009 el recurso de la telemedicina sólo estaba disponible en 3 hospitales españoles.

Discusión

La aprobación de la EI en noviembre del 2008 constituyó un reconocimiento por parte de todas las autoridades sanitarias españolas (estatales y autonómicas) de la importancia sociosanitaria de la enfermedad cerebrovascular. En ese momento, la asistencia sanitaria al ictus era muy desigual, con unas CC. AA. en las que la dotación de UI era buena y

en otras donde la situación era precaria. La EI aprobó una serie de medidas con las que mejorar la asistencia global al paciente con ictus con las que se instaba a las diferentes CC. AA. a implantarlas en un plazo de 2 años. El objetivo del GEECV al realizar esta encuesta fue conocer la situación real de la asistencia neurológica del ictus agudo en el primer semestre de El 2009 y de ese modo poder evaluar si los objetivos de la EI se cumplían en las diferentes CC. AA. en los próximos años.

Las UI son el mejor tratamiento del ictus ya que disminuyen la probabilidad de muerte o incapacidad en todos los subgrupos de pacientes, excepto en los pacientes con alteración del nivel de conciencia, beneficio que se mantiene a largo plazo^{15,16}. La valoración neurológica precoz, la monitorización y el trabajo multidisciplinar llevan aparejadas un mejor pronóstico en términos de mortalidad o dependencia^{17,18}. Nuestro estudio muestra que la inmensa mayoría de las UI españolas están bien dotadas en cuanto a las variables *ratio* de enfermería, monitorización, atención continuada y protocolos de actuación. No obstante, sólo existen 39 UI en España, que están distribuidas de forma irregular, de manera que se encuentran concentradas en grandes núcleos urbanos, especialmente en Madrid y Barcelona. Éste es un número claramente insuficiente para poder garantizar una atención de excelencia en todo el país. Solamente Navarra y Cantabria cumplen con el objetivo de tener al menos 1 cama de UI por 100.000 habitantes. Especialmente preocupante es la situación de Andalucía, Galicia, Castilla la Mancha y La Rioja.

La trombólisis intravenosa es el tratamiento que ha demostrado mayor eficacia en el infarto cerebral agudo^{4,5}. Sin embargo, su impacto en la atención al ictus es menor que el que proporcionan las UI, ya que debido a la estrecha ventana terapéutica, así como a otras restricciones (edad, determinados tratamientos previos, posibilidad de complicaciones hemorrágicas), el tratamiento trombolítico sólo es administrado —en la mejor de las situaciones— al 10-15%

de los infartos cerebrales, siendo las cifras más habituales de sólo el 3-5%¹⁸⁻²¹. En nuestra encuesta se recopilamos los datos de los 80 centros que administran tratamiento trombolítico; sin embargo, sólo existen 39 UI en España. Es conocido que el porcentaje de complicaciones con la trombólisis aumenta en aquellos centros que realizan menos de 5 tratamientos al año²¹ y en nuestra serie esto ocurría en el 12,5% de estos hospitales. Llama la atención la gran variabilidad en el número de tratamientos administrados en cada CC. AA. Aunque el número de tratamientos es bastante dependiente del número de UI existente en cada región, esta diferencia entre comunidades tan grande (7-487 pacientes/año) no puede justificarse solamente por este hecho. Es labor de todos hacer un esfuerzo para que el máximo número de pacientes puedan ser tratados con t-PA. Las UI y los centros con un bajo número de tratamientos anuales deberán analizar en qué nivel de la cadena asistencial se encuentra el problema (reconocimiento por parte de la población de los síntomas del ictus, código ictus extra o intrahospitalario o de los tiempos de actuación, y toma decisiones por parte de la guardia de neurología).

El INV es una alternativa real a la trombólisis iv cuando ésta no se puede emplear o no ha sido eficaz. Existen diferentes técnicas (extracción mecánica, trombólisis intraarterial o angioplastia) con diferentes indicaciones y ventanas terapéuticas²²⁻²⁴. Nuestro trabajo revela que en el 65% de las CC. AA. hay centros con la capacitación técnica y con experiencia para realizar el procedimiento. No obstante, la experiencia en esta técnica está basada casi exclusivamente en los pacientes tratados en horario matinal. Sólo existían 2 centros que ofreciesen esta terapia las 24 h del día. El que un paciente se pueda beneficiar de un tratamiento o no dependiendo de la hora en que presente el ictus es tan injusto que no nos queda más remedio que seguir trabajando para poder ofrecer esta terapia a nuestros ciudadanos. Para ello se deben buscar soluciones organizativas que permitan adecuar los recursos técnicos existentes en cada zona geográfica.

La opción del tratamiento de recanalización está limitada en pacientes que se encuentren distantes de los centros especializados, que solo disponen de hospitales comarcales con profesionales no neurólogos sin experiencia en este tratamiento. Por otra parte, no todos los hospitales deben atender a pacientes con ictus, tal como se ha observado en estudios realizados en diferentes países²¹. Una alternativa que facilite el acceso precoz a este tratamiento es la telemedicina, que permite duplicar el número de pacientes con ictus que reciben atención neurológica especializada urgente, doblar el número de tratamientos trombolíticos, reducir significativamente el tiempo transcurrido hasta el inicio de la trombólisis en unos 50 min e incrementar el número de pacientes tratados en ventanas de 0-3 h; además, reducen en más de un tercio el número de traslados interhospitalarios finales^{25,26}. En la actualidad, el desarrollo de este recurso en nuestro país es insuficiente, a pesar de que hay numerosas áreas del territorio nacional en las que se dan condiciones como la insularidad o distancias que exceden de una isócrona de 60 minutos para el traslado al centro de referencia, que es lo que se considera recomendable¹². Hasta ahora sólo se ha implantado en las áreas de Barcelona, Baleares y Sevilla, obteniendo buenos resultados en términos de seguridad y eficacia²⁷.

Conclusión

El propósito de esta encuesta fue analizar los recursos con los que contamos para la asistencia al ictus en el ámbito nacional y la distribución de los mismos por CC. AA. Aunque la situación ha mejorado en los últimos años, hemos podido documentar la insuficiente implantación de las UI a lo largo de todo el territorio. Además, existen grandes desigualdades geográficas, ya que las UI se concentran en los grandes núcleos urbanos y la promoción de las mismas es marginal en algunas de las CC. AA. También es escaso y variable el acceso al tratamiento trombolítico iv, así como los recursos para el INV o la telemedicina.

La EI aprobada por los representantes de las distintas comunidades puede constituir un punto de inflexión para la situación de la asistencia al ictus, aunque está pendiente de desarrollo y deberemos seguir luchando por su mejora.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

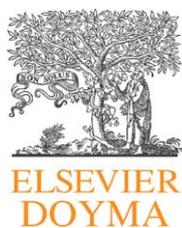
Financiación

Este trabajo ha recibido financiación parcial de Laboratorios Ferrer y de Sanofi-Aventis.

Bibliografía

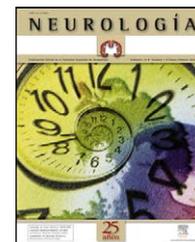
1. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Defunciones según la causa de muerte, 2006. Disponible en: www.ine.es.
2. Langhorne P, Williams BO, Gilchrist W, Howie K, Kaste M, Palomaki H, Sarna S. Do stroke units save lives? *Lancet*. 1993;342:395-8.
3. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1:CD000197.
4. The National Institute of Neurological Disorders, stroke, rt-PA., Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med*. 1995;333:1581-7.
5. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a metaanalysis. *Stroke*. 2007;39:967-73.
6. Katzan IL, Hammer MD, Furlan AJ, Hixson ED, Nadzam DM, Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Quality improvement and tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: a Cleveland update. *Stroke*. 2003;34:799-800.
7. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, Hennerici MG, et al., SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-82.
8. Masjuan Vallejo J. Stroke unit: the best treatment for stroke patients. *Neurología*. 2009;24:285-7.
9. Masjuan J, Arenillas J, López-Fernández JC, Calleja S. Stroke units: the best treatment for stroke patients. Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. *Med Intensiva*. 2009;33:407.
10. Álvarez Sabín J, Alonso de Leciana M, Gállego J, Gil Peralta A, Casado I, Castillo J, et al. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología*. 2006;21:717-26.

11. Alvarez-Sabín J, Masjuan J, Alonso de Leciñana M, Lago A, Gállego J, Arenillas J, et al. Necessary components in the hospitals that attend patients with stroke: results of a survey of Spanish experts. *Neurologia*. 2009;24:373–8.
12. Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas JF, Calleja S, Castillo J, Dávalos A, et al. Plan de Asistencia Sanitaria al Ictus II. *Neurología*. 2010. doi:10.1016/j.nrl.2010.05.008.
13. Estrategia en ictus del SNS. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2008. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>.
14. Álvarez-Sabín J, Ribó M, Quintana M, Purroy F, Segura T, Aguilera JM, et al. In-hospital care of stroke patients: Importance of expert neurological care. *Stroke*. 2006;37:711.
15. Seenan P, Long M, Langhorne P. Stroke Units in their natural habitat. Systematic review of observational studies. *Stroke*. 2007;38:1886–92.
16. Candelise L, Gattinoni M, Bersano A, Micieli G, Sterzi R, Morabito A, PROSIT Study Group. Stroke unit care for acute stroke patients: ANDIT observational follow-up study. *Lancet*. 2007;369:299–305.
17. Pérez de la Ossa-Herrero N. Early access to stroke referral centres offers clinical benefits: the stroke code. *Rev Neurol*. 2008;47:427–33.
18. Alvarez Sabin J, Quintana M, Hernandez MA, Alvarez C, Chaves J, Ribó M. Therapeutic interventions and success in risk factor control for secondary prevention of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009;18:460–5.
19. Ringelstein EB, Meckes-Ferber S, Hacke W, Kaste M, Brainin M, Leys D, for the European Stroke Initiative (EUSI) 1 executive committee. European Stroke Survey: The German and Austrian Perspective. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:138–45.
20. Tanne D, Goldbourt U, Koton S, Grossman E, Koren-Morag N, Green MS, et al. A national survey of acute cerebrovascular disease in Israel: burden management, outcome and adherence to guidelines. *Isr Med Assoc J*. 2006;8:3–7.
21. The German Stroke Registers Study Group Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, et al. Frequency of thrombotic stroke and the risk of in-hospital mortality. *Stroke*. 2003;34:1106–13.
22. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, Kohrmann M, Molina CA, Neumann-Haefelin T, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke*. 2007;38:2640–5.
23. Mattle HP, Arnold M, Georgiadis D, Baumann C, Nedeltchev K, Benninger D, et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign. *Stroke*. 2008;39:379–83.
24. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2010;41:932–7.
25. Levine Sr, Gorman M. «Telestroke»: The application of telemedicine for stroke. *Stroke*. 1999;30:464–8.
26. Pedragosa A, Alvarez-Sabin J, Molina CA, Sanclemente C, Martín MC, Alonso F, et al. Impact of telemedicine system on acute stroke care in a community hospital. *J Telemed Telecare*. 2009;15:260–3.
27. Ribo M, Molina CA, Pedragosa A, Sanclemente C, Santamarina E, Rubiera M, et al. Geographic differences in acute stroke in Catalonia: a study of a regional interhospital network. *Cerebrovascular Dis*. 2008;26:284–8.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Importancia de una atención neurológica especializada en el manejo intrahospitalario de pacientes con ictus

J. Alvarez-Sabín*, M. Ribó, J. Masjuan, J.R. Tejada y M. Quintana, en nombre de los investigadores del estudio PRACTIC

Unidad Neurovascular, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 1 de diciembre de 2010; aceptado el 10 de diciembre de 2010
Accesible en línea el 23 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Unidad de ictus;
Equipo de ictus;
Pronóstico;
Mortalidad

Resumen

Introducción: PRACTIC es un registro observacional, epidemiológico, multicéntrico y prospectivo de pacientes atendidos en urgencias con ictus agudo. Nuestro objetivo es estudiar el impacto de una atención neurológica especializada, realizada por un equipo de ictus o en una Unidad de Ictus, en el pronóstico de estos pacientes.

Métodos: se incluyeron, de forma consecutiva, 10 pacientes con ictus agudo atendidos en urgencias de cada uno de los 88 hospitales de diferentes niveles asistenciales de todas las Comunidades Autónomas del Estado español. Se estudiaron solo aquellos pacientes de los cuales se obtenía un consentimiento informado. Se determinó la clasificación clínica del ictus por el *Oxfordshire Community Stroke Project*, la etiológica mediante criterios del TOAST y el pronóstico mediante la Escala de Rankin modificada (mRS). A los 6 meses se registraron la situación funcional y las recurrencias de ictus y de nuevos episodios vasculares producidos durante el seguimiento.

Resultados: de un total de 864 pacientes, 729 (84,4%) fueron ingresados; 555 (76,1%) en una planta de Neurología (PN) y 174 (23,9%) en Medicina General (PMG). Los pacientes ingresados en una PN eran más jóvenes y presentaban mayor porcentaje de ictus isquémicos transitorios (AIT) y hemorragias intracerebrales (HIC). Respecto al pronóstico, los pacientes ingresados en una PN presentaron menos complicaciones intrahospitalarias (35,5% vs 50,6%; $p < 0,001$), mayores porcentajes de mRS ≤ 2 al alta (65,4% vs 52,3%; $p = 0,002$) y menos mortalidad (2,9 vs 8,0%; $p = 0,003$). Tras realizar modelos de regresión logística ajustados se observó que el ingreso en una PN reduce las complicaciones (OR: 0,53; IC 95%: 0,37-0,77; $p = 0,001$) y la mortalidad intrahospitalaria (0,34, 0,15-0,77; $p = 0,01$), y aumenta el buen pronóstico por el mRS ≤ 2 al alta (1,51, 1,00-2,29; $p = 0,05$). El ingreso en una PN mostró una mejor evolución intrahospitalaria en todos los subtipos de ictus, especialmente aquellos con un ictus parcial en el territorio de la circulación anterior (PACI). A los 6 meses de seguimiento los pacientes que ingresaron en una

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josalvarez@vhebron.net (J. Alvarez-Sabín).

PN presentaron mejor pronóstico (mRS ≤ 2 , OR: 1,9, 1,08-3,27; $p=0,025$) y menor riesgo de recurrencia de ictus (HR: 0,49, 0,26-0,92; $p=0,025$) y episodios vasculares (HR: 0,50, 0,30-0,84; $p=0,009$).

Conclusiones: la atención neurológica especializada, realizada por un equipo de ictus o en una Unidad de Ictus, de pacientes con ictus agudo, reduce la mortalidad y las complicaciones intrahospitalarias, e incrementa el porcentaje de personas que quedan sin discapacidad. Los pacientes ingresados en una PN también presentaron mejor pronóstico funcional a los 6 meses, con una menor recurrencia de ictus y de otros episodios vasculares durante el seguimiento. Estos datos refuerzan la necesidad de realizar una atención neurológica especializada a todos los pacientes con ictus durante su fase aguda.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Stroke;
Stroke Unit;
Stroke Team;
Outcome;
Mortality

Hospital Care of Stroke Patients: Importance of Expert Neurological Care

Abstract

Background: PRACTIC is an observational, epidemiological, multi-center, prospective registry of patients admitted to the emergency room with acute stroke. We aim to study the impact of admission to a specialized neurology ward, either a Stroke Unit or by a Stroke Team, on several outcomes.

Methods: Ten consecutive acute stroke patients admitted to the emergency room of 88 different hospitals of all levels of care in all regions of Spain were included. Only patients who gave informed consent were studied. Oxfordshire Community Stroke Project, TOAST subtypes and modified Rankin Scale (mRS) were determined. At six months, stroke or any other vascular recurrence was recorded.

Results: from a total of 864 patients, 729 (84.4%) were admitted; 555 (76.1%) in a specialized neurology ward (SNW) and 174 (23.9%) in a general medicine ward. Patients admitted in a SNW were younger and had higher rates of transient ischemic attack (TIA) or intracerebral hemorrhage (ICH). Regarding outcomes, patients admitted to an SNW had lower rate of hospital complications (35.5 vs 50.6%; $P < .001$) higher rates of discharge mRS ≤ 2 (65.4 vs 52.3%; $P = .002$) and lower mortality rates (2.9 vs 8.0%; $p = .003$). Adjusted logistic regression models showed that admission to a SNW reduces hospital complications (OR 0.53, 95% CI 0.37-0.77; $p = .001$), hospital mortality (0.34, 0.15-0.77; $p = .01$) and a better prognosis at discharge, mRS ≤ 2 (1.51, 1.00-2.29; $p = .05$). A better hospital outcome was observed for all ischemic stroke subtypes in an SNW, particularly for those with Partial anterior Circulation. At six months, patients admitted to an SNW had higher percentages on the mRS ≤ 2 (1.9, 1.08-3.27; $p = .025$), and lower rates of recurrent strokes (HR 0.49, 0.26-0.92; $p = .025$) or any vascular event (HR 0.50, 0.30-0.84; $p = .009$).

Conclusions: in stroke patients, specialized neurological care, either in a Stroke Unit or by a Stroke Team, decreases mortality and hospital complications, thus lowering disability. A better outcome is sustained at 6 months when patients were admitted to an SNW. They have better functional status and lower rate of stroke or other vascular event recurrence. These data reinforce the need for specialized neurological hospital care for stroke patients.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Pese a que el ictus es una de las mayores causas de muerte y la principal causa de discapacidad en los países occidentales¹, la atención durante el ingreso hospitalario del ictus agudo no siempre es realizada por un neurólogo especializado. La introducción de la fibrinólisis y otras terapias de reperfusión han revolucionado el manejo del ictus agudo, aunque es necesario resaltar que varios estudios han mostrado que los beneficios de estas intervenciones dependen del tiempo que los administra^{2,3}. Además, otras medidas terapéuticas generales como el ingreso en una unidad de ictus especializada^{4,5} o una rápida atención neurológica⁶ han demostrado que mejoran el pronóstico de estos pacientes.

Cuando la comunidad científica y la industria farmacéutica están haciendo grandes esfuerzos para el desarrollo de nuevos tratamientos, el despliegue de medidas beneficiosas tan simples como una atención neurológica especializada, parecen no estar igualmente distribuidas entre toda la población. La equidad geográfica en el cuidado del ictus agudo podría tener un gran beneficio en el pronóstico del ictus sobre el conjunto de la población.

El objetivo del estudio es evaluar el estado actual del cuidado del ictus intrahospitalario ofrecido a la población española, centrándonos básicamente en la disponibilidad para una atención neurológica especializada en España y sus posibles beneficios a corto y largo plazo.

Tabla 1 Características de los pacientes según planta de ingreso.

	Planta de Medicina N = 174 (23,9%)	Planta de Neurología N = 555 (76,1%)	p
<i>Edad</i>	71,6 (10,6)	69,3 (12,4)	0,021
<i>Sexo (hombre)</i>	61,3%	59,5%	0,671
<i>Factores de riesgo</i>			
Tabaco	35,1%	29,5%	0,170
Alcohol	29,9%	17,7%	<0,001
Dislipemia	41,4%	33,9%	0,071
Diabetes mellitus	33,9%	28,3%	0,157
Hipertensión	59,2%	60,4%	0,784
Fibrilación auricular	19,5%	17,8%	0,612
Otras cardiopatías embólicas	9,2%	4,9%	0,108
Ictus previo	25,9%	22,9%	0,419
Infarto de miocardio	9,2%	7,6%	0,489
Arteriopatía periférica	6,3%	4,0%	0,192
mRS previo > 2	10,9%	7,2%	0,117
<i>Clasificación clínica</i>			
AIT	10,3%	18,0%	0,01
TACI	20,1%	14,4%	0,072
PACI	26,4%	28,6%	0,571
LACI	26,4%	24,5%	0,607
POCI	13,2%	9,2%	0,125
HIC	4,0%	6,1%	0,293
<i>Etiología</i>			
Aterotrombótico	34,9%	36,7%	0,838
Cardioembólico	23,5%	22,1%	
Lacunar	26,5%	23,4%	
Indeterminado	13,9%	15,9%	
Otros	1,2%	1,9%	
Mortalidad intrahospitalaria	8%	2,9%	0,003
Complicaciones intrahospitalarias	50,6%	35,5%	<0,001
mRS al alta	2 (1-4)	1 (1-3)	<0,001
<i>Destino al alta</i>			
Domicilio	76,2%	83,1%	0,048
Residencia	7,6%	5,5%	
Centro de rehabilitación	7,0%	7,5%	
Otro hospital	1,2%	0,9%	
Exitus	8,1%	3,1%	

Métodos

PRACTIC es un registro observacional, epidemiológico, multicéntrico y prospectivo en el que cada uno de los 88 diferentes hospitales de todos los niveles asistenciales con representación de todas las Comunidades Autónomas del Estado español incluyeron, de forma consecutiva, 10 pacientes con ictus agudo que acudieron al servicio de Urgencias del hospital durante el último trimestre del año 2004. Ningún paciente fue incluido en el estudio sin su consentimiento informado o el de sus familiares.

En la información recogida para cada paciente se incluían características socio-demográficas, comorbilidades, déficits neurológicos, complicaciones, procedimientos diagnósticos, procedimientos de ingreso y tratamiento durante la estancia hospitalaria. Una vez tomada la decisión de ingreso el paciente recibió tratamiento ya fuera en una planta de

Medicina General convencional (PMG) o en una planta de Neurología (PN), acorde con la disponibilidad del hospital. Consideramos que el ingreso fue en una PN cuando el médico responsable fue un neurólogo certificado y la atención se realizaba por un equipo de ictus o en una unidad de ictus. A todos los pacientes se les realizó una tomografía computarizada (TC) cerebral. Se incluyeron pacientes con ataque isquémico cerebral hemisférico (AIT), con un infarto cerebral (IC) y con una hemorragia intracerebral (HIC). El tamaño, topografía y severidad de infarto fue evaluado con la clasificación de la *Oxfordshire Community Stroke Project Classification*^{7,8} y los subtipos etiológicos con los criterios del TOAST⁹. Para evaluar la discapacidad funcional al alta se utilizó la puntuación en la Escala de Rankin modificada (mRS > 2)¹⁰. Se recogieron los siguientes tipos de complicaciones clínicas registradas durante la hospitalización: progresión del ictus, recurrencia del ictus y episodios

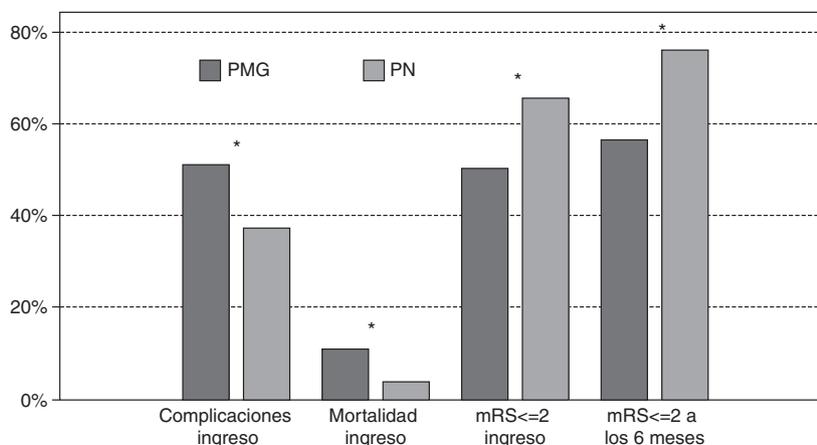


Figura 1 Pronóstico de los pacientes según planta de ingreso. PN: planta de Neurología; PMG: planta de Medicina General; * $p < 0,005$.

infecciosos, trombóticos, metabólicos o cardiológicos. Además, se realizó un seguimiento a los 6 meses para evaluar la situación funcional del paciente y la presencia o no de recurrencia de ictus y/o nuevos episodios vasculares.

Análisis estadístico

La recogida de datos de los hospitales fue estandarizada, y cada hospital envió los cuestionarios completos al centro coordinador, donde todos los datos fueron comprobados para su verosimilitud y correcta cumplimentación, realizándose también una evaluación de la calidad en el cuidado del ictus.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS versión 12.0 para Windows. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson y, en caso necesario, el test exacto de Fisher. En la comparación de las variables continuas se utilizó el test de la "t" de Student, excepto para la escala de Rankin modificada al alta, en la que se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Se realizaron modelos de regresión logística para determinar los factores que se asociaban de forma independiente a la situación funcional al alta, complicaciones durante el ingreso y mortalidad. Finalmente, se realizaron análisis de regresión de Cox para identificar posibles predictores independientes de recurrencia de ictus, nuevos episodios de ictus y mortalidad durante el seguimiento.

Se consideraron estadísticamente significativas las pruebas realizadas que dieran como resultado un nivel de significación inferior a 0,05.

Resultados

De un total de 880 pacientes obtuvimos el consentimiento informado de 864, los cuales fueron incluidos en el estudio. La edad media fue de 70 años y 520 pacientes (60%) eran hombres. Ciento sesenta y cuatro (19%) pacientes cumplieron criterios de AIT y 61 (7,1%) fueron diagnosticados de HIC.

Setecientos veintinueve (84,4%) pacientes fueron hospitalizados. De estos 555 (76,1%) ingresaron en una PN, 174

(23,9%) en una PMG y 23 (2,7%) en una unidad de cuidados intensivos. Ciento setenta (19,7%) pacientes ingresaron en hospitales de nivel 1, 287 (33,2%) en hospitales de nivel 2 y 407 (47,1%) en hospitales de nivel 3. En los hospitales de nivel 3 hubo claramente un mayor porcentaje de pacientes que ingresaban en una PN (89,4 vs 71,4% en nivel 2 y 50,4% en nivel 1; $p < 0,001$).

Solo 77 (10,5%) ingresaron en una unidad de ictus. Este pequeño grupo de pacientes no fue comparable con el resto de grupos por un número mayor de HIC ($p = 0,07$). Como era un neurólogo el que se hacía cargo de estos pacientes, y para evitar un posible sesgo en la inclusión, decidimos incluirlos en la PN.

Los pacientes ingresados en una PMG fueron mayores (71,6 vs. 69,3; $p = 0,021$) y no hubo diferencias significativas en cuanto a sexo y factores de riesgo, excepto para el alcoholismo (29,9 PMG vs. 17,7% PN; $p < 0,001$).

En cuanto al tratamiento de los pacientes ingresados la trombólisis endovenosa era sólo administrada en una PN (2,3 vs. 0%; $p = 0,046$). Un total de 18 pacientes recibieron este tratamiento, los cuales representan un 2,8% de los ictus no hemorrágicos y el 5,3% de los ictus isquémicos, con un tiempo dentro de las 3 primeras horas desde el inicio de los síntomas. Por otra parte, los anticoagulantes a dosis profiláctica se administraban con más frecuencia en una PMG (25,8 vs. 47,7%; $p < 0,001$). En el resto de tratamientos no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos. Los pacientes ingresados en una PN tenían mayores porcentajes de AIT (tabla 1).

Pronóstico intrahospitalario

Los pacientes ingresados en una PN presentaron menores complicaciones intrahospitalarias (35,5 vs. 50,6%; $p < 0,001$) menor discapacidad al alta ($mRS \leq 2$, 65,4 vs. 52,3%; $p = 0,002$) y menor mortalidad (2,9% vs. 8,0%; $p = 0,003$) (fig. 1). Mediante un modelo de regresión logística ajustado por edad y otros factores de riesgo, se obtuvieron como factores predictores independientes de complicaciones intrahospitalarias: TACI (OR: 3,8; IC 95%: 2,5-5,9; $p < 0,001$), ingreso en una PN (0,5, 0,4-0,8; $p = 0,001$), HIC (2,6, 1,3-4,9; $p = 0,006$), edad (1,02, 1,01-1,04; $p = 0,005$) y

Tabla 2 Análisis de regresión logística para el pronóstico al alta.

	Complicaciones	Mortalidad	Independencia al alta
TACI	3,818 (2,475-5,890) P < 0,001	9,458 (3,839-23,297) p < 0,001	0,190 (0,113-0,318) p < 0,001
HIC	2,554 (1,317-4,954) p = 0,006	9,441 (2,933-30,389) p < 0,001	0,311 (0,144-0,669) p = 0,003
Edad	1,021 (1,006-1,035) p = 0,005	1,080 (1,034-1,129) p = 0,001	0,979 (0,963-0,996) p = 0,013
PN	0,531 (0,368-0,767) p = 0,001	0,345 (0,154-0,771) p = 0,010	1,513 (1,000-2,294) p = 0,050
mRS > 2 previo	-----	-----	0,018 (0,005-0,066) p < 0,001
AIT	-----	-----	10,789 (4,386-26,537) p < 0,001
LACI	-----	-----	2,126 (1,337-3,381) p = 0,001
Alcoholismo	0,641 (0,421-0,976) p = 0,038	-----	-----

alcoholismo (0,64, 0,42-0,97; $p=0,038$) (tabla 2). Los factores predictores independientes de $mRS \leq 2$ al alta fueron: AIT (10,8, 4,4-26,5; $p < 0,001$), HIC (0,3, 0,1-0,7; $p = 0,003$), ingreso en una PN (1,5, 1,0-2,3; $p = 0,03$), TACI (0,2, 0,1-0,3; $p < 0,001$) y mRS > 2 previa (0,02, 0,01-0,07; $p < 0,001$) (tabla 2). El mejor pronóstico del ingreso en una PN se observó en todos los subtipos de ictus, pero especialmente en aquellos que presentaron un PACI. Finalmente, el ingreso en una PN fue también asociado a una menor mortalidad (OR: 0,345, 0,154-0,771; $p = 0,01$) (tabla 2).

Pronóstico a largo plazo

El pronóstico funcional a los 6 meses fue evaluado en 548 pacientes, el 75,2% de los pacientes ingresados, sin haber diferencias entre ambos grupos ($p = 0,718$). Trescientos noventa y dos (71,5%) pacientes fueron funcionalmente independientes. En la tabla 3 se muestran todas las variables asociadas con $mRS \leq 2$ a los 6 meses. Tras un modelo de regresión logística ajustado por edad, factores de riesgo y tipo de ictus se observó de nuevo que el ingreso en una PN predijo de nuevo un buen pronóstico (OR: 1,88; 1,08-3,27; $p = 0,025$). Durante este periodo se observaron 45 recurrencias en 43 (5,9%) pacientes y 85 nuevos episodios vasculares en 64 (8,8%) pacientes. Las variables asociadas con nuevos episodios vasculares se muestran en la tabla 4. Tras efectuar un modelo de regresión de Cox, las variables asociadas de forma independiente con recurrencia de ictus fueron el alcoholismo (HR: 2,67, 1,45-4,92; $p = 0,002$), el AIT inicial (HR: 2,09, 1,07-4,11; $p = 0,032$), y el ingreso en una PN (HR: 0,49, 0,26-0,92; $p = 0,025$). Aplicando el mismo modelo, las variables asociadas independientes fueron el alcoholismo (HR: 1,93, 1,13-3,30; $p = 0,016$), la arteriopatía periférica (HR: 3,29, 1,53-7,07; $p = 0,002$) y el ingreso en una PANE (HR 0,50, 0,30-0,84; $p = 0,009$). Las curvas de supervivencia realizadas mediante el método de Kaplan-Meier nos mostraron las diferencias existentes entre los dos grupos durante el seguimiento (fig. 2).

Discusión

El análisis del registro PRACTIC muestra cómo en el año 2004 en España cerca del 24% de los pacientes ingresados en un hospital con ictus agudo no recibieron una atención neurológica especializada por un equipo de ictus o en una unidad de ictus, lo cual está independientemente asociado a un peor pronóstico al alta. Además, los pacientes ingresados en una PN presentaron menos dependencia funcional, menores recurrencias de ictus y menos episodios vasculares durante los 6 meses de seguimiento.

Hay una clara evidencia de que la atención neurológica^{2,6,11} de pacientes con ictus agudo o el ingreso en una unidad de ictus se asocia significativamente con menores tasas de mortalidad, dependencia funcional y necesidad de institucionalización^{12,13}. Pese al conocido beneficio de las unidades de ictus desde 1980, su desarrollo y generalización en países modernos es lento e incompleto. En Europa el porcentaje de pacientes ingresados en una unidad de ictus varía desde solo el 5 al 33%^{14,15}, a pesar de las recomendaciones EUSI de 1996, que sugería que todos los pacientes con ictus deberían tener acceso a una unidad de ictus hacia finales de 2005¹⁶. El estudio PRACTIC mostró que en 2004, en España, sólo el 10,5% de los pacientes con ictus fueron ingresados en una unidad de ictus. Como el desarrollo de unidades de ictus multidisciplinarias complejas generan grandes esfuerzos económicos¹⁷ que son difíciles de acometer, quisimos investigar el impacto en el pronóstico a corto y largo plazo de otras medidas tales como el ingreso en una planta llevada por un equipo de neurología especializada. Esta medida puede ofrecer algunos beneficios propios de las unidades de ictus, tales como un rápido y preciso diagnóstico del ictus^{18,19}, identificación de pacientes con un riesgo elevado de empeoramiento de la administración de nuevos tratamientos³. Por otro lado, el ingreso en una PN no garantiza una monitorización continua de los pacientes.

Como el cuidado de pacientes discapacitados es caro²⁰, incluso tratamientos moderadamente efectivos para el ictus pueden tener una relación coste-eficiencia demasiado alta.

Tabla 3 Pronóstico funcional a los 6 meses.

	Dependencia o muerte (mRS > 2) N = 156 (28,5%)	Independencia (mRS ≤ 2) N = 392(71,5%)	p	Regresión logística Odds ratio para mRS ≤ 2
<i>Edad</i>	75,8 (10,5)	68 (11,7)	< 0,001	0,94 (0,92-0,97); p < 0,001
<i>Sexo (hombre)</i>	58,3%	61,0%	0,569	
<i>Factores de riesgo</i>				
Tabaco	24,4%	33,4%	0,038	
Alcohol	16%	22,2%	0,106	
Dislipemia	37,2%	34,7%	0,583	
Diabetes mellitus	41,7%	27,6%	0,001	0,57 (0,34-0,96); p = 0,034
Hipertensión	68,6%	56,4%	0,008	
Fibrilación auricular	32,1%	12,2%	< 0,001	
Otras cardiopatías	4,5%	2,3%	0,171	
Ictus previo	34,6%	19,6%	< 0,001	
Infarto de miocardio	16,7%	10,7%	0,056	
Arteriopatía periférica	5,8%	4,3%	0,477	
Previo mRS > 2	74,4%	98%	< 0,001	20,6 (7,8-54,3); p < 0,001
<i>Clasificación</i>				
AIT	5,8%	20,2%	< 0,001	2,76 (1,11-6,85); p = 0,029
TACI	36,5%	8,4%	< 0,001	0,14 (0,07-0,26); p < 0,001
PACI	27,6%	29,8%	0,596	
LACI	14,1%	26%	0,003	
POCI	7,1%	12%	0,090	
HIC	10,9%	3,6%	0,001	0,34 (0,13-0,93); p = 0,035
<i>Etiología</i>				
Aterotrombótica	41,0%	36,6%	0,001	
Cardioembólica	33,1%	18,6%		
Lacunar	14,4%	24,7%		
Indeterminada	10,8%	18,3%		
Otros	0,7%	1,9%		
<i>Planta de Neurología</i>	64,1%	81,4%	< 0,001	1,88 (1,08-3,27); p = 0,025

Tratamientos eficientes aplicados a un gran número de pacientes con ictus tendrán mayor beneficio en la morbilidad del ictus. Aunque todos los pacientes son candidatos potenciales para el ingreso en una PN, solo una pequeña minoría

puede beneficiarse del tratamiento fibrinolítico²¹. El registro PRACTIC, el cual nos ayuda a ofrecer una visión general del cuidado del ictus en todas las comunidades de España, mostró que, aunque hubo un porcentaje muy alto de ingre-

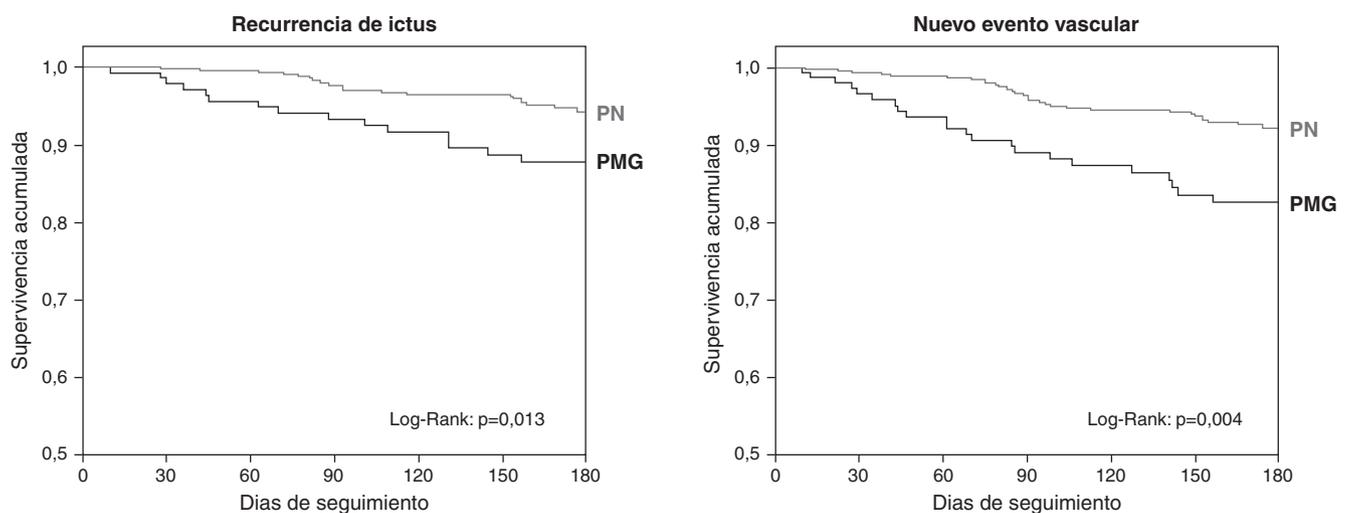


Figura 2 Curvas Kaplan-Meier. Recurrencia de ictus o nuevos episodios vasculares según planta de ingreso. PN: planta de Neurología; PMG: planta de Medicina General.

Tabla 4 Recurrencia de ictus y nuevos episodios vasculares.

	Recurrencia de ictus		p	Nuevo episodio vascular		p
	No (n = 686)	Sí (n = 43)		No n = 665)	Sí (n = 64)	
<i>Edad</i>	69,8 (12,1)	70,6 (10,7)	0,672	69,8 (12,1)	71,1 (10,6)	0,384
<i>Sexo (hombre)</i>	59,9%	60,5%	0,943	59,7%	62,5%	0,662
<i>Factores de riesgo</i>						
Tabaco	30,2%	41,9%	0,108	29,8%	42,2%	0,040
Alcohol	19,2%	41,9%	<0,001	19,2%	34,4%	0,004
Dislipemia	35,6%	37,2%	0,828	35,3%	39,1%	0,552
Diabetes mellitus	28,9%	41,9%	0,070	28,9%	37,5%	0,149
Hipertensión	60,3%	55,8%	0,556	60,5%	56,3%	0,512
Fibrilación auricular	18,1%	20,9%	0,638	18,0%	20,3%	0,654
Otras cardiopatías	2,9%	0%	0,624	2,6%	4,7%	0,408
Ictus previo	22,9%	34,9%	0,072	22,6%	34,4%	0,033
Infarto de miocardio	12,5%	4,7%	0,124	11,9%	14,1%	0,609
Arteriopatía periférica	4,4%	7%	0,426	3,8%	12,5%	0,005
Previo mRS > 2	92%	90,7%	0,771	92%	90,6%	0,694
<i>Clasificación</i>						
AIT	15,3%	27,9%	0,029	15,3%	23,4%	0,092
TACI	15,7%	16,3%	0,926	15,6%	17,2%	0,746
PACI	28%	25,6%	0,733	27,5%	31,3%	0,525
LACI	24,6%	27,9%	0,630	24,8%	25%	0,973
POCI	10,3%	2,3%	0,111	10,7%	1,6%	0,020
HIC	6%	0%	0,163	6%	1,6%	0,248
<i>Etiología</i>						
Aterotrombótica	36,2%	37,2%	0,882	35,3%	46,0%	0,385
Cardioembólica	22,5%	20,9%		22,8%	19,0%	
Lacunar	24,2%	23,3%		24,7%	19,0%	
Indeterminado	15,2%	18,6%		15,4%	15,9%	
Otros	1,9%	0%		1,9%	0%	
Planta de Neurología	77,0%	62,8%	0,034	77,3%	64,1%	0,018

los hospitalarios tras una atención en urgencias (84%), cerca del 24% de ingresos se produjeron en una PMG. El impacto de la presencia de un equipo de neurología especializada en el hospital fue observado ya en las primeras horas; sólo aquellos centros con PN administraban tratamiento fibrinolítico. No obstante, el porcentaje de pacientes tratados con t-PA en estos centros fue muy bajo (2,8%) y urge intervenir para que se produzca en la administración de dicho tratamiento²². La fibrinólisis explica en parte el mejor pronóstico observado en estos pacientes, pero además, tras aplicar modelos de regresión logística ajustados por factores de riesgo y uso de tratamiento fibrinolítico, el ingreso en una PN seguía estando asociado de forma independiente a una baja mortalidad, menores complicaciones intrahospitalarias y mayor independencia funcional. Cabe reseñar que el mejor pronóstico intrahospitalario de los pacientes ingresados en una PN se observó en todos los subtipos de ictus, pero especialmente en aquellos que tenían un PACI. Esto se debe probablemente a que a los pacientes con un alto riesgo de empeoramiento clínico que se les efectúa un rápido diagnóstico y tratamiento sean los mayores beneficiados.

Definitivamente, en una PN, un diagnóstico preciso y una mejor identificación de la etiología puede ayudar a mejorar las estrategias en prevención secundaria que nos lleven a disminuir las tasas de recurrencias de ictus o nuevos

episodios vasculares. Esto es particularmente relevante, dado que los ictus recurrentes son casi el doble de frecuentes que los episodios de enfermedad coronaria en el primer año desde el inicio del ictus²³.

El estudio PRACTIC fue diseñado para tener una imagen del cuidado actual del ictus en los niveles sanitarios hospitalarios de todas las áreas geográficas españolas, a pesar de que la inclusión de un mismo número de pacientes que hospital pudo resultar un sesgo hacia los hospitales pequeños.

El grupo de pacientes ingresados en una PN parece ser menos grave (mayor porcentaje de AIT y menor edad); no obstante, estas variables confusoras se tuvieron en cuenta en los modelos de regresión. La gravedad inicial del ictus fue determinada por la clasificación OCSF, aunque obviamente hay mejores escalas para evaluar esta variable. No obstante, la naturaleza del estudio descarta su uso, ya que la mayoría de médicos en una PMG no están entrenados ni certificados para usar escalas complejas como la NIHSS.

Conclusiones

En los pacientes con ictus una atención neurológica especializada, realizada por un equipo de ictus o en una unidad de ictus, disminuye la mortalidad y las complicaciones

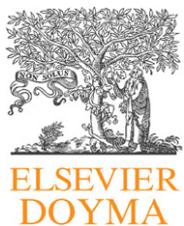
intrahospitalarias, reduciendo las tasas de discapacidad. Este mejor pronóstico se mantuvo a los 6 meses, con un mejor estado funcional y una menor tasa de recurrencia o episodios vasculares en los pacientes ingresados en una PN. Estos datos refuerzan la necesidad de una atención neurológica especializada en los pacientes con ictus.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

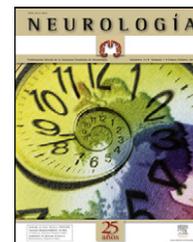
Bibliografía

- Mathers CD, Vos ET, Stevenson CE, Begg SJ. The Australian burden of disease and injury: Measuring the health of health from diseases, injuries and risk factors. *Med J Aust.* 2000;172:592–6.
- Gillum LA, Johnston SC. Characteristics of academic medical centers and ischemic stroke outcomes. *Stroke.* 2001;32:2137–42.
- Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelman M, et al. Frequency of thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke and the risk of in-hospital mortality: The German stroke registers study group. *Stroke.* 2003;34:1106–13.
- Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;CD000197.
- Kalra L, Evans A, Perez I, Knapp M, Swift C, Donaldson N. A randomised controlled comparison of alternative strategies in stroke care. *Health Technol Assess.* 2005;9:1–94.
- Davalos A, Castillo J, Martinez-Vila E. Delay in neurological attention and stroke outcome. *Cerebrovascular diseases study group of the Spanish Society of Neurology.* *Stroke.* 1995;26:2233–7.
- Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. How well does the Oxfordshire community stroke project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:558–62.
- Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet.* 1991;337:1521–6.
- Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24:35–41.
- The Dutch TIA trial: Protective effects of low-dose aspirin and atenolol in patients with transient ischemic attacks or non-disabling stroke. The Dutch TIA Study Group. *Stroke.* 1988;19:512–517.
- Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, Matchar DB. What role do neurologists play in determining outcomes of stroke patients? *Stroke.* 1996;27:1937–43.
- Every NR, Hochman J, Becker R, Kopecky S, Cannon CP. Critical pathways: A review. Committee on acute cardiac care, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation.* 2000;101:461–5.
- Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. Stroke unit trialists' collaboration. *Br Med J.* 1997;314:1151–1159.
- Woimant F, De Broucker T, Vassel P. [management of stroke in France. Results of 3 national surveys]. *Rev Neurol (Paris).* 2003;159:543–51.
- Rudd JG, Hoffman A, Irwin P, Pearson M, Lowe D. Stroke units: Research and reality. Results from the national sentinel audit of stroke. *Qual Saf Health Care.* 2005;14:7–12.
- Group TEaHC. European strategies for early intervention in stroke. A report of an hoc consensus group meeting. *Cerebrovasc Dis.* 1996;6:315–324.
- Dodel RC, Haacke C, Zamzow K, Paweilik S, Spottke A, Rethfeldt M, et al. Resource utilization and costs of stroke unit care in Germany. *Value Health.* 2004;7:144–52.
- Moulin T, Sablot D, Vidry E, Belahsen F, Berger E, Lemoulaud P, et al. Impact of emergency room neurologists on patient management and outcome. *Eur Neurol.* 2003;50:207–14.
- Brown DL, Lisabeth LD, Garcia NM, Smith MA, Morgenstern LB. Emergency department evaluation of ischemic stroke and TIA: The basic project. *Neurology.* 2004;63:2250–4.
- Spieler JF, Lanoe JL, Amarenco P. Costs of stroke care according to handicap levels and stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17:134–42.
- Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: Which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovasc Dis.* 2005;20:239–44.
- Qureshi AI, Kirmani JF, Sayed MA, Safdar A, Ahmed S, Ferguson R, et al. Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology.* 2005;64:2115–20.
- Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth Jr WT, Manolio TA, Heckbert SR, Lefkowitz D, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly. *Neurology.* 2005;65:835–42.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Relación entre el tipo y lado de inicio de la sintomatología motora con la frecuencia de síntomas no motores en la enfermedad de Parkinson

M. Rodríguez-Violante^{a,b,*}, A. Cervantes-Arriaga^{a,c}, A. Villar-Velarde^a y T. Corona^a

^a Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, México

^b Clínica de Movimientos Anormales, México

^c Medicina Interna, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, México

Recibido el 1 de junio de 2010; aceptado el 1 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 10 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Disfunción no motora;
Enfermedad de
Parkinson;
Lateralidad;
Psicosis;
Rigidez;
Temblor

Resumen

Introducción: la relación de la lateralidad y asimetría de la enfermedad de Parkinson con la sintomatología de disfunción no motora ha sido abordada principalmente desde el punto de vista de las funciones cognitivas, y los escasos estudios que han involucrado otros síntomas han sido contradictorios. La asociación de los síntomas no motores con el tipo de inicio de la enfermedad no ha sido estudiada profundamente.

Objetivo: analizar la asociación entre el lado de inicio de la sintomatología motora, así como del tipo de inicio termorígeno y rígido-bradicinético y la prevalencia de síntomas no motores. **Pacientes y métodos:** se incluyeron 232 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Se documentó el tipo de inicio y el hemisferio afectado inicialmente. La presencia de síntomas no motores se determinó mediante la aplicación del cuestionario de síntomas no motores (NMSQuest).

Resultados: al analizar el lado de inicio y la presencia de los síntomas no motores explorados se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de alucinaciones ($p = 0,04$) y del trastorno conductual del sueño ($p < 0,01$) en los sujetos de inicio del lado derecho. En el caso del tipo de inicio no se encontraron diferencias con significación estadística.

Conclusiones: los sujetos con inicio en el hemisferio derecho parecen tener un mayor riesgo de presentar tanto alucinaciones como trastorno conductual del sueño. El médico tratante debe buscar de forma intencionada estos síntomas en estos pacientes, y de esta manera otorgar un tratamiento adecuado que impacte en la calidad de vida de los mismos.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mrodriguez@innn.edu.mx (M. Rodríguez-Violante).

KEYWORDS

Laterality;
Non-motor
dysfunction;
Parkinson's disease;
Psychosis;
Rigidity;
Tremor

Relationship between the type and side of motor symptoms with the prevalence of non-motor symptoms in Parkinson's disease

Abstract

Introduction: the relationship between laterality and asymmetry of Parkinson's disease and non-motor dysfunction has been studied mainly from the perspective of cognitive functions, and the few studies that have included other symptoms have mixed reports. The relationship between non-motor symptoms and the type of onset of the disease has not been studied in detail.

Objective: to analyse the association between the side and type of motor onset and the prevalence of non-motor symptoms.

Patients and methods: we included 232 patients diagnosed with Parkinson's disease. Type of onset and the side initially affected were documented. The presence of non-motor symptoms was determined by applying the non-motor symptom questionnaire (NMSQuest).

Results: when analysing the side of onset and presence of each non-motor symptom explored, statistically significant differences were found in the frequency of hallucinations ($P=0.04$) and sleep behaviour disorder ($P<0.01$) in subjects with right side onset. The motor type of onset differences were not statistically significant.

Conclusions: subjects with right side onset seem to have a higher risk of having hallucinations and sleep behaviour disorders. These symptoms should be intentionally sought in order to provide treatment and improve the patient's quality of life.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El inicio de las manifestaciones motoras de la enfermedad de Parkinson (EP) es por lo general de tipo unilateral; lo cual se explica desde el punto de vista histopatológico por una degeneración nigroestriatal asimétrica^{1,2}. Se ha reportado que entre un 46 a un 85% de los sujetos con EP muestran una presentación asimétrica, siendo más frecuente el inicio derecho³. En lo que se refiere a la severidad se ha reportado una discreta tendencia a relacionarse con el lado dominante del paciente⁴; sin embargo, esta dominancia no parece tener ningún efecto en la asimetría del inicio de la enfermedad⁵. Los pacientes de lateralidad izquierda e inicio de la sintomatología motora derecha presentan de forma más frecuente una persistencia de la asimetría a lo largo del curso de la enfermedad⁶.

La relación entre la sintomatología no motora y el lado y tipo de inicio de la sintomatología motora de la EP ha sido abordada principalmente desde el punto de vista cognitivo, y solo recientemente se ha estudiado la asociación entre la asimetría motora y la presencia de otros síntomas no motores⁷. Sin embargo, la relación entre el lado de inicio de la sintomatología y el tipo de inicio de los síntomas motores no ha sido evaluada.

El presente estudio tiene el objetivo de analizar la asociación entre el lado de inicio de la sintomatología motora, así como del tipo de inicio, tremorígeno o rígido-bradicinético, y la prevalencia de síntomas no motores en pacientes mexicanos con enfermedad de Parkinson.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal en el cual se incluyeron 232 pacientes consecutivos con diagnóstico de EP de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros del Reino

Unido⁸, y una puntuación en el examen Minimental igual o mayor a 25. Todos los sujetos fueron atendidos en la Clínica de Movimientos Anormales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México. Las variables demográficas registradas incluyeron género, edad en años cumplidos y lateralidad. Las variables clínicas analizadas incluyeron edad al diagnóstico y/o inicio de los síntomas, duración de la enfermedad, dosis equivalentes de levodopa (LEDD) y estado de la enfermedad de acuerdo con la clasificación de Hoehn y Yahr (HY)⁹.

Se documentó el tipo de inicio (tremorígeno o rígido-bradicinético), así como el hemicuerpo afectado de forma inicial mediante interrogatorio dirigido al paciente y familiar. Para los fines del presente estudio el lado de inicio se consideró como el hemicuerpo o extremidad en la cual comenzó la sintomatología motora, y no hace referencia a la permanencia o gravedad de la asimetría durante la evolución de la enfermedad. La información anterior se corroboró mediante revisión del expediente clínico.

La presencia de síntomas no motores se determinó mediante la aplicación del cuestionario de síntomas no motores (NMSQuest)¹⁰, el cual ya ha sido validado para la población mexicana¹¹. El NMSQuest es un cuestionario de escrutinio autoaplicado con un total de 30 ítems contenidos en 9 dominios y con respuestas dicotómicas de tipo "sí/no". Los dominios incluidos son digestivo, urinario, apatía-atención-memoria, alucinaciones-delirio, depresión-ansiedad-anhedonia, sexual, cardiovascular, sueño y miscelánea. La puntuación total del instrumento se deriva de la suma de respuestas afirmativas; adicionalmente se obtienen la frecuencia de respuestas afirmativas por dominio expresado como el porcentaje de respuestas positivas sobre el máximo posible.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. El estudio fue aprobado tanto por el comité local de investigación como por el comité de ética.

Tabla 1 Características demográficas de la muestra.

Característica demográfica	Medida de resumen
232 sujetos	102 mujeres/130 hombres
Lateralidad diestra	96,8%
Edad (años)	63,3 ± 11,3 ^a
Edad al diagnóstico (años)	57 ± 12 ^a
Duración de la enfermedad (años)	6,6 ± 5,2 ^a
Estadio de Hoehn-Yahr	2,5 (rango: 1-4) ^b
Recibiendo agonista dopaminérgico	52,2%
Recibiendo levodopa	67,7%

^a Media ± desviación estándar.

^b mediana.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis univariado para evaluar la calidad de los datos recolectados y estadística descriptiva. El análisis bivariado comparativo se realizó mediante pruebas "t", Mann-Whitney y Chi cuadrado según correspondiera. La comparación entre grupos se realizó mediante el análisis de la varianza. Se realizó análisis de regresión logística tomando como variable de desenlace la presencia de los síntomas no motores de forma individual. Se consideró como significación estadística una $p < 0,05$. Se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.11 para el análisis estadístico.

Resultados

Las características demográficas de la población estudiada se muestran en la [tabla 1](#). El 47,4% ($n = 110$) se clasificó como enfermedad leve (HY 1 a 2), 46,6% ($n = 108$) como moderada (HY 2,5 a 3) y sólo el 6% como severa. El porcentaje de respuestas afirmativas (prevalencia) de los síntomas no motores explorados de acuerdo con el lado y tipo de inicio se presentan en la [tabla 2](#).

Análisis de acuerdo con el tipo de inicio

En cuanto al tipo de inicio 171 sujetos (73,7%) comenzaron con temblor y 61 (26,3%) tuvieron un inicio rígido-bradicinético. Entre estos dos grupos no se encontraron diferencias en lo que respecta a género, severidad de la enfermedad, LEDD y tiempo de evolución; sin embargo sí hubo diferencias en la edad, siendo mayor en el grupo de temblor ($64,5 \pm 11$ vs $60 \pm 11,2$ años; $p = 0,01$).

Al comparar el tipo de inicio con el porcentaje de respuestas positivas de cada dominio del NMSQuest se encontró una asociación en el límite de la significación estadística ($p = 0,05$) entre el inicio tremorígeno y el dominio de alucinaciones/delirios. Al analizar el tipo de inicio y la presencia de cada uno de los síntomas no motores explorados se encontró que la disfagia fue más frecuente en los casos que iniciaron con un cuadro de rigidez-bradicinesia ($p = 0,04$), mientras que las alucinaciones fueron más frecuentes en los sujetos de inicio tremorígeno ($p = 0,01$). El resto de

los síntomas no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa.

Análisis de acuerdo con el lado de inicio

El 59,5% ($n = 138$) tuvieron manifestaciones iniciales del lado derecho, mientras que el 40,5% restante inició el lado izquierdo. No hubo diferencias en lo que respecta a la distribución de género, LEDD, tiempo de evolución y estadio de HY al comparar los grupos de inicio derecho con los izquierdos. Los sujetos con inicio de lado derecho tuvieron una mayor edad ($65,3 \pm 10,6$ vs $60,3 \pm 11,6$ años; $p = 0,001$).

Al analizar la relación entre el lado de inicio y el porcentaje de respuestas positivas de cada dominio no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas. Al analizar el lado de inicio y la presencia de cada uno de los síntomas no motores explorados se encontró una mayor frecuencia de urgencia urinaria en los pacientes con inicio del lado izquierdo ($p = 0,01$). Las alucinaciones y el trastorno conductual del sueño fueron más frecuentes en los sujetos de inicio derecho ($p = 0,04$ y $p < 0,01$; respectivamente).

Análisis de acuerdo con el tipo e inicio

En forma conjunta hubo 106 sujetos con temblor de inicio derecho (45,7%), 63 con temblor izquierdo (27,2%), 33 con rigidez de inicio derecha y 30 de inicio izquierda (14,2 y 12,9% respectivamente). En la [tabla 3](#) se muestra la comparación entre estos grupos.

El análisis de varianza dividiendo a los sujetos en 4 grupos (tremorígeno derecho, tremorígeno izquierdo, rígido-bradicinético derecho y rígido-bradicinético izquierdo) no demostró diferencias entre estos grupos y el porcentaje de respuestas positivas por dominio. La puntuación por dominio de cada grupo se muestra en la [tabla 4](#).

Al analizar estos mismos grupos con la presencia de cada síntoma no motor de forma individual, se encontró una mayor frecuencia para los ítems que exploran urgencia urinaria en los sujetos con inicio rígido-bradicinético izquierdo ($p = 0,03$), mientras que las alucinaciones fueron más frecuentes en los sujetos con inicio tremorígeno derecho ($p = 0,02$). Finalmente el trastorno conductual del sueño con movimientos oculares rápidos fue más frecuente en los sujetos de inicio rígido-bradicinético derecho ($p = 0,03$).

El modelo de regresión logística tomando como variable de desenlace la presencia de cada síntoma no motor, solo mostró implicación del lado y tipo de inicio en lo referente a alucinaciones y en trastorno del sueño conductual. En el caso de alucinaciones los factores predictores fueron el lado de inicio derecho ($p = 0,01$), dosis de equivalentes de levodopa ($p = 0,02$), estadio de Hoehn y Yahr ($p = 0,04$) y la edad ($p < 0,01$). En lo que respecta al trastorno del sueño conductual los determinantes fueron el LEDD ($p = 0,04$) y el lado de inicio derecho ($p = 0,005$). No se encontró efecto significativo del género o tipo de inicio de la sintomatología motora.

Discusión

La relación de la lateralidad y asimetría de la EP con la sintomatología de disfunción no motora ha sido abordada

Tabla 2 Porcentaje de respuestas afirmativas por ítem del NMSQuest por lado y tipo de inicio.

Ítem	Lado de inicio			Tipo de inicio		
	Derecho (n = 107)	Izquierdo (n = 94)	p ^a	Temblor (n = 171)	Rigidez (n = 61)	p ^a
Babeo	22,4	29,7	0,20	23,3	31,1	0,23
Pérdida de gusto/olfato	31,1	37,2	0,33	35,6	27,8	0,26
Dificultad para deglutir	29,7	39,5	0,17	29,2	44,2	0,04
Vómito/náusea	15,9	22,3	0,21	19,2	16,3	0,62
Estreñimiento	59,4	55,3	0,37	57,8	57,3	0,24
Incontinencia fecal	8,6	11,7	0,45	9,3	11,4	0,64
Vaciamiento intestinal incompleto	40,5	34	0,31	35,6	44,2	0,24
Urgencia urinaria	52,2	70,2	0,01	57,3	65,5	0,26
Nicturia	63,7	59,5	0,52	61,9	62,2	0,97
Dolor inexplicable	41,3	42,5	0,85	42,1	40,9	0,88
Cambio de peso	25,3	30,9	0,36	26,9	29,5	0,70
Memoria	52,2	40,4	0,08	47,3	47,5	0,98
Apatía	32,6	35,1	0,69	32,1	37,7	0,43
Alucinaciones	23,1	12,7	0,04	22,8	8,1	0,01
Problemas de concentración	41,3	36,1	0,43	38,5	40,9	0,74
Tristeza	71	60,6	0,09	65,4	70,5	0,48
Ansiedad	42,7	47,8	0,44	44,4	45,9	0,84
Cambio en la libido	34	40,4	0,32	35,6	39,3	0,61
Dificultades sexuales	35,5	39,3	0,55	34,5	44,2	0,18
Mareo	45,6	45,7	0,98	45	47,5	0,74
Caídas	37,6	32,9	0,46	33,9	40,9	0,32
Somnolencia diurna	23,9	35,1	0,06	28,9	27,8	0,91
Insomnio	42	55,3	0,05	48,5	44,2	0,57
Sueños vívidos	41,3	32,9	0,20	38	37,7	0,97
Trastorno conductual del sueño	40,5	22,3	< 0,01	34,5	29,5	0,48
Piernas inquietas	47,8	44,6	0,64	43,8	54,1	0,17
Edema	23,9	23,4	0,93	22,8	26,2	0,59
Sudoración excesiva	36,9	42,5	0,39	38	42,6	0,53
Diplopía	21	12,7	0,11	19,3	13,1	0,28
Delirios	11,6	8,5	0,30	9,9	9,8	0,98

^a Prueba de Chi cuadrado. Significación estadística $p < 0,05$.

principalmente desde el punto de vista de las funciones cognitivas. Se ha observado que los sujetos con inicio derecho presentan una disminución de la fluencia creativa verbal¹², así como alteraciones en la memoria verbal y habilidades visuoperceptuales¹³. Desde el punto de vista funcional se ha descrito, mediante estudios de tomografía de emisión de protones, que las tareas espaciales requieren de la integridad del estriado derecho (motor izquierdo), mientras que las tareas verbales ejecutivas dependen del lado izquierdo (motor derecho)¹⁴. En general los síntomas motores derechos se han asociado con una menor puntuación en

el Minimental y en el DRS-2 (*Dementia Rating Scale*)¹⁵; sin embargo, también se ha reportado que los sujetos con EP con inicio derecho y tremorígeno se desenvuelven mejor que aquellos de inicio izquierdo o de inicio derecho, pero del tipo rígido-bradicinético¹⁶. Por otra parte la disfunción motora izquierda se ha asociado con una pobre memoria espacial y visual^{17,18}.

En nuestro estudio no se encontró asociación entre el lado o tipo de inicio y la tasa de respuestas positivas en el dominio de memoria; sin embargo, debido a que el instrumento de síntomas no motores es auto-aplicable, se excluyeron

Tabla 3 Características de la muestra por categorías de tipo y lado de inicio.

	Temblor derecho (n = 106)	Temblor izquierdo (n = 63)	Rigidez derecha (n = 33)	Rigidez izquierda (n = 30)	p
Edad (años) ^a	66,3 ± 9,9	61,1 ± 11,9	62,1 ± 12,2	58,6 ± 11,3	0,001
Mujeres (%)	49	43	36	37	0,46
Duración de la enfermedad (años) ^a	6,5 ± 5,6	6,3 ± 4,2	7,9 ± 5,8	6,3 ± 5,7	0,52
Estadio de Hoehn-Yahr ^a	2,2	2,5	2,5	2,3	0,06
LEDD (mg)	503,1 ± 405,3	506,5 ± 395	559 ± 440,6	508 ± 484,6	0,92

^a Media ± desviación estándar. Significación estadística $p < 0,05$.

Tabla 4 Comparación de medias de la puntuación en los dominios del NMSQuest por grupo de tipo e inicio de la enfermedad de Parkinson.

Dominio	Temblor derecho (n = 106)	Temblor izquierdo (n = 63)	Rigidez derecha (n = 33)	Rigidez izquierda (n = 30)	p ^a
Digestivo	2,1 ± 1,6	2,2 ± 1,8	2,0 ± 1,5	2,8 ± 2,4	0,22
Urinario	1,1 ± 0,8	1,3 ± 0,7	1,2 ± 0,8	1,3 ± 0,7	0,45
Apatía/atención, memoria	1,3 ± 1,0	1 ± 1,1	1,1 ± 1	1,4 ± 1	0,21
Alucinaciones/delirios	0,4 ± 0,7	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,1 ± 0,4	0,10
Depresión/ansiedad	1,2 ± 0,8	1 ± 0,9	1 ± 0,8	1,3 ± 0,8	0,23
Sexual	0,7 ± 0,8	0,8 ± 0,8	0,7 ± 0,8	0,9 ± 0,9	0,65
Cardiovascular	0,7 ± 0,7	0,7 ± 0,7	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,7	0,90
Sueño	1,9 ± 1,5	1,9 ± 1,5	2 ± 1,3	1,9 ± 1,4	0,98
Miscelánea	1,6 ± 1,3	1,7 ± 1,2	1,6 ± 1,3	1,6 ± 1,4	0,99
NMSQuest total	10,9 ± 6	10,8 ± 5,8	10,6 ± 5,7	12,1 ± 4,9	0,71

^a Análisis de varianza de un factor. Significación estadística p < 0,05.

intencionadamente a los pacientes con una puntuación del Minimal Mental menor o igual a 24. Lo anterior limita la interpretación de los resultados en lo que respecta a la función cognitiva.

En lo referente a la depresión se ha propuesto que su presencia está determinada por una mayor afección del lado dominante, más que de la asimetría de la enfermedad¹⁹. Dado que el 97% de los pacientes incluidos tenía una dominancia derecha existe una clara sobre-representación de este grupo, lo que no permite hacer conjeturas acerca del efecto del lado dominante. Aun así, no se encontró diferencia en los ítems y dominios de áreas afectivas y en el lado o tipo de inicio.

Cubo et al, en su estudio de asimetría de las manifestaciones motoras, reportaron que los sujetos con predominio motor derecho presentaban una mayor puntuación en los instrumentos de psicosis en EP, sugiriendo una mayor implicación del hemisferio izquierdo⁷. En oposición, Stavitsky et al reportaron que los pacientes con EP con afección del hemisferio izquierdo presentan una mayor frecuencia de alucinaciones nocturnas, somnolencia diurna y sueños vívidos que aquellos con predominio derecho; sin embargo, debe tomarse en consideración que el tamaño muestral en este estudio fue bajo²⁰. En el presente trabajo los pacientes con inicio motor en el hemisferio derecho tuvieron una mayor frecuencia de respuesta afirmativa para la presencia de alucinaciones, así como de trastorno conductual del sueño. Se ha sugerido que la presencia de trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos incrementa la probabilidad de presentar alucinaciones particularmente en pacientes de edad avanzada y con mayor alteración motora²¹. En nuestra muestra la media de edad de los sujetos, tanto de aquellos con inicio tremorígeno como los de inicio derecho, fue mayor que en los otros; sin embargo, cabe mencionar que al controlar para esta variable el efecto del tipo y lado en la frecuencia de las alucinaciones y del trastorno conductual del sueño se mantuvieron con significación estadística.

Por otra parte, el inicio izquierdo se relacionó con la presencia de urgencia urinaria. Se ha descrito mediante estudios de resonancia magnética funcional que las áreas involucradas en el control de la micción incluyen al área

motora suplementaria, el putamen de forma bilateral, la corteza parietal derecha, el sistema límbico derecho y el cerebelo derecho²², por lo que la afección de algunas de estas estructuras podrían explicar este patrón.

En lo que respecta al tipo de inicio los sujetos que comenzaron con temblor mostraron una tendencia a presentar una mayor tasa de respuestas positivas en el dominio de alucinaciones/delirios. Al analizar de forma aislada los ítems la presencia de alucinaciones alcanzó significación estadística, tanto para el tipo tremorígeno como para el lado de inicio derecho. Finalmente, el inicio con rigidez-bradicinesia únicamente se asocio con disfagia, lo cual es esperable, ya que este síntoma se relaciona, adicionalmente, con la implicación del núcleo motor dorsal del nervio vago, con la rigidez de la musculatura orofaríngea.

Las limitaciones de este estudio incluyen el hecho de que el instrumento NMSQuest fue diseñado para registrar respuestas del tipo "sí-no" y no se incluyen frecuencia o gravedad. Lo anterior impide graduar la sintomatología motora, por lo que sería deseable el uso de otras escalas como la escala de síntomas de los motores (NMSS)²³ o *Instrument for Parkinson's Disease*²⁴. La elección de este instrumento se debió a que posee una adecuada consistencia y validez, es autoaplicable y sencillo de responder, lo que permite incluso ser enviado por correo o aplicarse en la sala de espera. Otro punto a considerar es el hecho de que la lateralidad se definió como el hemisferio o extremidad en la cual el paciente refirió haber iniciado, y se corroboró con la información del expediente clínico. Aunque dichos datos son susceptibles de un sesgo de memoria, se decidió su utilización debido a que el objetivo del estudio era evaluar el tipo y lado de inicio, y no la asimetría de la enfermedad. Adicionalmente cabe mencionarse que al tiempo de la evaluación los pacientes se encontraban en promedio en un estadio de HY de 2,5, lo que implica que la enfermedad era ya bilateral.

En conclusión, los sujetos con EP de inicio en el hemisferio derecho parecen tener un mayor riesgo de presentar tanto alucinaciones como trastorno conductual del sueño, por lo que el médico debe buscar intencionadamente estos trastornos, y en su caso, realizar un estudio más detallado de estas manifestaciones, tanto con escalas clínicas

específicas como con polisomnografía en el caso del trastorno conductual del sueño.

Agradecimientos

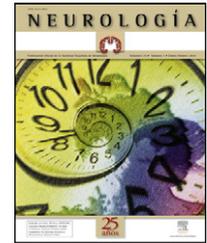
Este proyecto se realizó con el apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) a través del fondo 87675/87661.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Louie S, Koop MM, Frenklach A, Bronte-Stewart H. Quantitative lateralized measures of bradykinesia at different stages of Parkinson's disease: the role of the less affected side. *Mov Disord.* 2009;24:1991–7.
- Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:796–802.
- Yust-Katz S, Tesler D, Treves TA, Melamed E, Djaldetti R. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:633–5.
- Uitti RJ, Baba Y, Whaley NR, Wszolek ZK, Putzke JD. Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. *Neurology.* 2005;64:1925–30.
- Stochl J, Hagvet KA, Brozová H, Klémper J, Roth J, Ruzicka E. Handedness does not predict side of onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:1836–9.
- Stewart KC, Fernández HH, Okun MS, Rodríguez RL, Jacobson CE, Hass CJ. Side onset influences motor impairments in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:881–3.
- Cubo E, Martín PM, Martín-González JA, Rodríguez-Blázquez C, Kulisevsky J. ELEM group members. Motor laterality asymmetry and nonmotor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25:70–5.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:745–52.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967;17:427–42.
- Chaudhuri KR, Martínez-Martín P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006;7:916–23.
- Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M, Villar-Velarde A, López-Gómez M, Corona T. Propiedades métricas de instrumentos de disfunción no motora en enfermedad de Parkinson en población mexicana. *Rev Invest Clin.* 2010;62:8–14.
- Drago V, Parkinson PS, Skidmore FM, Heilmann KM. Creativity in Parkinson's disease as a function of right versus left hemibody onset. *J Neurol Sci.* 2009;276:179–83.
- Cooper CA, Mikos AE, Wood MF, Kirsch-Darrow L, Jacobson CE, Okun MS, et al. Does laterality of motor impairment tell us something about cognition in Parkinson disease? *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15:315–7.
- Cheesman AL, Barker RA, Lewis SJ, Robbins TW, Owen AM, Brooks DJ. Lateralisation of striatal function: evidence from 18F-dopa PET in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:1204–10.
- Williams LN, Seignourel P, Crucian GP, Okun MS, Rodríguez RL, Skidmore FM, et al. Laterality, region, and type of motor dysfunction correlate with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:141–5.
- Katzen HL, Levin BE, Weiner W. Side and type of motor symptom influence cognition in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:1947–53.
- Foster ER, Black KJ, Antenor-Dorsey JA, Perlmutter JS, Hershey T. Motor asymmetry and substantia nigra volume are related to spatial delayed response performance in Parkinson disease. *Brain Cogn.* 2008;67:1–10.
- Amick MM, Grace J, Chou KL. Body side of motor symptom onset in Parkinson's disease is associated with memory performance. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006;12:736–40.
- Serrano-Dueñas M. Enfermedad de Parkinson, hemicuerpo afectado y depresión. *Rev Neurol.* 2000;31:1109–12.
- Stavitsky K, McNamara P, Durso R, Harris E, Auerbach S, Cronin-Golomb A. Hallucinations, dreaming, and frequent dozing in Parkinson disease: impact of right-hemisphere neural networks. *Cog Behav Neurol.* 2008;21:143–9.
- Sinforiani E, Pacchetti C, Zangaglia R, Pasotti C, Manni R, Nappi G. REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: A two-year follow up. *Mov Disord.* 2008;23:1441–5.
- Zhang H, Reitz A, Kollias S, Summers P, Curt A, Schurch B. An fMRI study of the role of suprapontine brain structures in the voluntary voiding control induced by pelvic floor contraction. *Neuroimage.* 2005;24:174–80.
- Chaudhuri KR, Martínez-Martín P, Brown RG, Sethi K, Stocchi F, Odin P, et al. The metric properties of a novel non-motor symptoms scale for Parkinson's disease: Result from an international pilot study. *Mov Disord.* 2007;22:1901–11.
- Scale for Outcomes of Parkinson's disease (SCOPA). Disponible en: <http://www.scopa-propark.eu/>. (consultado el 6 de abril de 2010).



ORIGINAL

Evolución de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en una unidad multidisciplinar

F.J. Rodríguez de Rivera^{a,*}, C. Oreja Guevara^a, I. Sanz Gallego^a, B. San José Valiente^b, A. Santiago Recuerda^c, M.A. Gómez Mendieta^c, J. Arpa^a y E. Díez Tejedor^a

^a Unidad de ELA, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, IDIPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Estadística, Hospital Universitario La Paz, IDIPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, IDIPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 1 de septiembre de 2010; aceptado el 10 de enero de 2011

Accesible en línea el 17 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Esclerosis lateral amiotrófica;
Evolución;
Unidad multidisciplinar

Resumen

Introducción: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad con muy mal pronóstico, con una mortalidad del 50% a los 18 meses tras el diagnóstico. Las enfermedades multidisciplinarias pretenden mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los enfermos de ELA. El objetivo de nuestro estudio es evaluar cada 3 meses la evolución de pacientes atendidos en la unidad de ELA desde el momento del diagnóstico y durante 24 meses.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional prospectivo de pacientes atendidos en la unidad de ELA siguiendo una vía clínica desde el momento del diagnóstico y con revisiones trimestrales desde 2006 a 2010. La edad de inicio, el deterioro de la situación funcional (escala ALSFRS-r), el deterioro de la función respiratoria y la aparición de disfagia y de signos de depresión y/o de deterioro cognitivo fueron evaluados en relación con la localización inicial de los síntomas (bulbar [B], miembros superiores [MMSS], miembros inferiores [MMII]).

Resultados: 42 pacientes (30V y 12M) fueron evaluados (edad media de inicio \pm desviación estándar de $57,97 \pm 14,56$ años). Se encontró una distribución igual por localización de inicio de los síntomas (B 14 pacientes, MMSS 14, MMII 14). El deterioro funcional (B $-26,89$ pts.; MMSS $-22,48$ pts.; MMII $-22,66$ pts.), la necesidad de uso de BIPAP (B 64,28%; MMSS 35,71%, MMII 50%), la presencia de disfagia (B 85,71%; MMSS 42,85%; MMII 71,42%), de signos de depresión (B 78,57%, MMSS 35,71%; MMII 64,28%) y de deterioro cognitivo (B 42,85%; MMSS 21,42%; MMII 35,71%) fue mayor a los 24 meses de evolución en los pacientes de inicio bulbar. No hubo diferencias en los datos de mortalidad (global 23,80%).

Conclusiones: El tratamiento en unidades multidisciplinarias no varía la evolución neurológica de la enfermedad pero favorece la aplicación de cuidados multidisciplinarios e incrementa la supervivencia de los enfermos de ELA independientemente de su forma de inicio.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodriguezderivera@yahoo.es (F.J. Rodríguez de Rivera).

KEYWORDS

Amyotrophic lateral sclerosis;
Outcome;
Multidisciplinary care unit

Outcome of patients with amyotrophic lateral sclerosis attending in a multidisciplinary care unit

Abstract

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a disease with very poor prognosis, and a mortality of 50% at 18 months after diagnosis. Multidisciplinary units attempt to improve the quality of life and survival of patients with ALS. The aim of this study is to evaluate every 3 months, over a 24-month period, the outcome of patients treated at the ALS unit since the time of diagnosis.

Material and methods: We performed a prospective observational study of patients treated in the ALS unit following a clinical pathway since the time of diagnosis with quarterly reviews from 2006 to 2010. The age of onset, functional impairment (ALSFRS-r), impairment of respiratory function, dysphagia and signs of depression and/or cognitive impairment were evaluated in relation to the initial location symptoms (bulbar [B], upper limbs [UL], lower limbs [LL]).

Results: A total of 42 patients (30 males and 12 females) were evaluated (mean age at onset of 57.97 years old, SD 14.56). There was an even distribution by location of onset of symptoms (B 14 patients, UL 14, LL 14.) Functional impairment (B -26,89 points, UL -22,48 points, LL -22,66 points), the need for use of BIPAP (B 64.28%; UL 35.71%; LL 50%), the presence of dysphagia (B 85.71; UL 42.85; LL 71.42%), signs of depression (B 78.57%; UL 35.71%; LL 64.28%) and cognitive impairment (B 42.85%; UL 21.42; LL 35.71%) was higher at 24 months of progression in patients with bulbar onset. There was no difference in mortality data (23.80% overall).

Conclusions: The treatment in multidisciplinary units does not change the neurological progression of the disease, but increases the survival of ALS patients regardless of their initial onset, emphasising the use of multidisciplinary care.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por presentar signos y síntomas de degeneración primaria de las motoneuronas superior e inferior. En el curso de la enfermedad se produce una debilidad y una atrofia progresivas de la musculatura de inervación bulbar, torácica, abdominal y de las extremidades.

El riesgo de desarrollar una ELA a lo largo de la vida es de 1:1000. La incidencia de la enfermedad se cifra entre 1,5 y 2,7 por cada 100.000 habitantes/año en Europa y Norte América con un leve predominio en varones (1.5:1) y una edad media de inicio sintomático de 64 años. El fallecimiento suele deberse a un fallo respiratorio que se produce entre los 3 y los 5 años desde el inicio de los síntomas; según series históricas el 50% fallece a los 18 meses del diagnóstico¹⁻⁴.

Actualmente, la ELA carece de un tratamiento curativo contando solamente con el riluzol como terapia específica para aumentar levemente la supervivencia. Su manejo se basa esencialmente en el tratamiento paliativo y el control de los síntomas⁵⁻⁷, incluido el uso de fármacos y la implantación de gastrostomías percutáneas y de sistemas de ventilación invasiva o no invasiva.

En los últimos años las unidades multidisciplinarias para el tratamiento de estos enfermos han emergido en todo el mundo^{7,8}. La acumulación de un gran número de pacientes lidera la agrupación de recursos y de expertos clínicos que facilitan el tratamiento de esta enfermedad. Aunque las unidades multidisciplinarias mejoran la supervivencia de otras enfermedades neurodegenerativas, su efecto en la ELA aún no está claro⁷⁻¹¹.

Una red de unidades multidisciplinarias de ELA especializada en el diagnóstico, manejo y cuidados paliativos se puso en marcha en Madrid (España) en 2006. El cuidado de los enfermos se protocolizó mediante el desarrollo de una vía clínica que incluía aspectos de diagnóstico, tratamiento y cuidados, desde el punto de vista médico como de la atención social¹².

El objetivo del presente estudio es analizar los datos de los pacientes de ELA tratados en una de las unidades de la red bajo el protocolo de la vía clínica desarrollada cada 3 meses durante los 2 primeros años tras el diagnóstico.

Material y métodos

Realizamos un estudio observacional descriptivo de pacientes atendidos en la unidad multidisciplinar de ELA desde marzo de 2006 hasta enero de 2010.

Se seleccionó exclusivamente para el estudio a aquellos enfermos diagnosticados de ELA en categoría de definitivo o probable según los criterios revisados de El Escorial¹³, que acudieron de forma regular, al menos cada 3-4 meses, a revisión en la unidad multidisciplinar. Se excluyó a los pacientes que no completaron el seguimiento al menos un año tras el diagnóstico. El periodo máximo de seguimiento del estudio fue de 2 años.

Todos los pacientes seleccionados fueron tratados con riluzol durante el periodo de seguimiento, aunque éste no fue un factor de inclusión/exclusión en estudio. En la unidad multidisciplinar, siguiendo la vía clínica¹² establecida, recibieron atención neurológica, psicológica, paliativa y social; se realizan estudios respiratorios y nutricionales adaptando

gastrostomías o sistemas de ventilación no invasiva y se realiza tratamiento de rehabilitación motriz, respiratoria y foniátrica según las necesidades del enfermo desde el momento del diagnóstico.

Se analizaron los datos de edad y la localización inicial de los síntomas, el deterioro funcional trimestral (mediante la escala ALSFRS-r¹⁴), el deterioro de la función respiratoria (FVC < 70%), la aparición de disfagia (escala Karnell¹⁵ mayor de 2) y de signos de depresión (más de veintiún puntos de la escala BDI¹⁶) y/o deterioro cognitivo (MEC < 24/30) durante los 2 primeros años tras el diagnóstico.

La instauración de sistemas de ventilación no invasiva y de gastrostomías no se determinó por ningún test o prueba única, sino por la conjunción de distintas variables que en cada enfermo pudieron ser distintas (caída FVC, índice de desaturación en pulsioximetría nocturna, valores del PIM y PEM para los sistemas de ventilación) (pérdida de peso rápida, disfagia intensa, deshidratación para las gastrostomías).

Estos datos fueron evaluados en relación a la localización inicial de los síntomas de la siguiente manera: bulbar (B), miembros superiores (MMSS) o miembros inferiores (MMII).

El estudio estadístico fue realizado mediante el programa informático estadístico, PASW Statistics 18 usando el test de la χ^2 para las diferencias en las variables categóricas y el test de McNemar para las variables pareadas, y generando un modelo de análisis de medias de mínimos cuadrados. Se consideran significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Cuarenta y dos enfermos diagnosticados de ELA en categoría de definitivo o probable fueron seleccionados siguiendo los criterios expuestos previamente de entre los 97 atendidos en la unidad de ELA entre marzo de 2006 y enero de 2010. De ellos, 30 eran varones y 12 mujeres, la edad media de inicio de los síntomas \pm desviación estándar fue de $57,97 \pm 4,56$ años y el retraso hasta el diagnóstico se pudo cifrar en 11,34 meses (tabla 1).

Se seguía una distribución igual en los 3 grupos creados según la localización inicial de los síntomas por localización de inicio de los síntomas (14 pacientes en cada grupo). Los pacientes del grupo B eran 7 varones (50%) y 7 mujeres (50%), con una edad media de inicio de los síntomas de 59,07 años

Tabla 1 Distribución de la muestra

Pacientes	42
Sexo (V/M)	30 (71,4%)/12 (28,6%)
Edad media inicio \pm DE (años)	$57,97 \pm 4,56$
Inicio (B/MS/MI)	14/14/14
Retraso diagnóstico (meses)	11,34
ALSFRS-r al inicio	42,54
ALSFRS-r a los 24 meses	18,56
Insuficiencia respiratoria	27 (64,28%)
Disfagia	28 (66,66%)
Depresión	26 (61,9%)
Demencia	15 (35,71%)
Fallecidos	10 (23,8%)

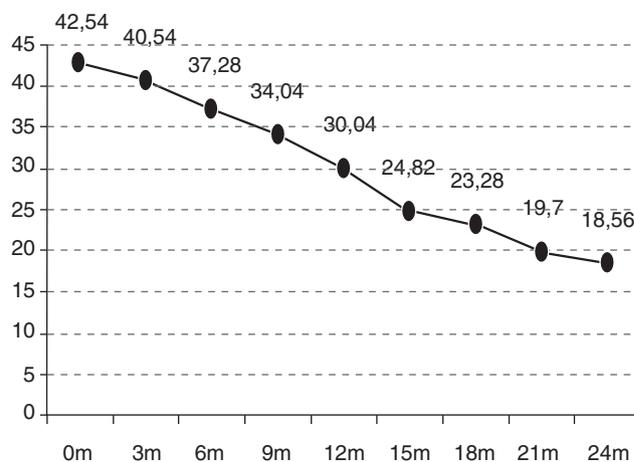


Figura 1 Evolución global de la situación funcional.

(V 55,57 vs M 62,57). Los del grupo MMSS era de 10 varones (71,42%) y 4 mujeres (28,57%), con una edad media al inicio de 56,85 años (V 57,1 vs M 56,25). Por último, los del grupo MMII eran 13 varones (92,85%) y 1 mujer (7,14%), y la edad de inicio fue de 58,74 años (V 57,92 vs M 59). Las diferencias de edad entre los grupos no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). El retraso diagnóstico fue menor en los pacientes de inicio bulbar, pero sin diferencias significativas (tabla 2).

En el seguimiento trimestral de los pacientes se pudo objetivar cómo el declive funcional es significativo estadísticamente a partir de los 6 meses de seguimiento ($p = 0,0297$). La situación funcional (escala ALSFRS-r) de los enfermos inicial es de 42,54 puntos y se deteriora hasta los 18,07 a los 24 meses ($-24,47$ puntos) (fig. 1).

Como se puede observar en la figura 2, la situación funcional inicial de los pacientes del grupo B es de 42,14 puntos ALSFRS-r de media frente a 43,14 y 42,35 puntos de los de los grupos MMSS y MMII. A los 24 meses, la situación funcional también es peor que en el resto de los grupos (B 15,25 vs MMSS 20,66 vs MMII 19,69) y, por tanto, el decremento promedio en estos 24 meses también es más acentuado (B $-26,89$ vs MMSS $-22,48$ vs MMII $-22,66$) ($p > 0,5$). En el deterioro es significativo en los distintos

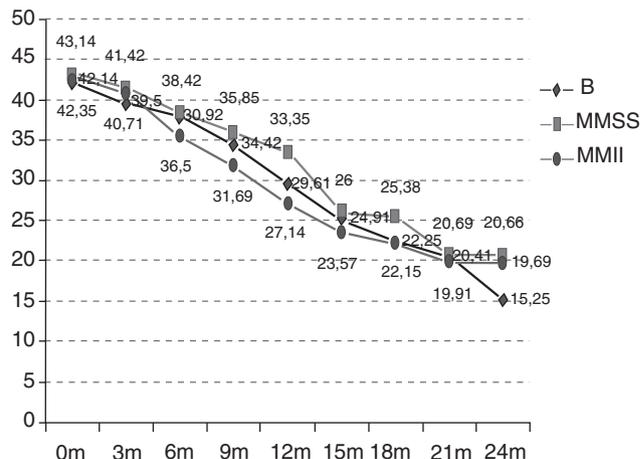


Figura 2 Evolución de la situación funcional por grupos.

Tabla 2 Distribución de muestra por grupos

	B	MMSS	MMII
Pacientes	14 (33,3%)	14 (33,3%)	14 (33,3%)
Sexo (V/M)	7 (50%)/7 (50%)	10 (71,4%)/4 (28,6%)	13 (92,8%)/1 (7,2%)
Edad media inicio \pm DE (años)	59,07 \pm 10,75	56,85 \pm 14,91	58 \pm 18,12
Retraso diagnóstico (meses)	9,42	14,21	10,3
ALSFRS-r inicio	42,14	43,14	42,35
ALSFRS-r 24 meses	15,25	20,66	18,56
Insuficiencia respiratoria	12 (85,71%)	7 (50%)	10 (71,42%)
Disfagia	12 (85,71%)	6 (42,85%)	10 (71,42%)
Depresión	11 (78,57%)	5 (35,71%)	9 (64,28%)
Demencia	6 (42,85%)	3 (21,42%)	5 (35,71%)
Fallecidos	4 (28,57%)	3 (21,42%)	3 (21,42%)

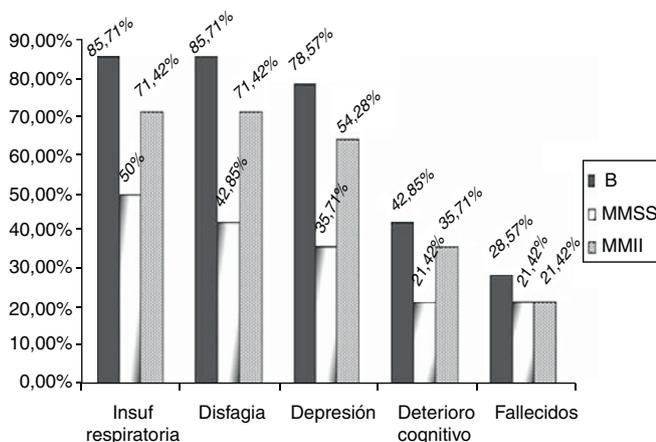
grupos a partir de los 12 meses (grupo B $p=0,0059$; MMSS $p=0,0197$; MMII $p=0,0003$). Las diferencias entre los grupos a estudio no son estadísticamente significativas ($p=0,9971$).

Los síntomas de insuficiencia respiratoria afectaron al 69,04% de los enfermos, siendo indicada la instauración de una ventilación mecánica no invasiva en el 54,76% del total de pacientes, el 79,3% de aquellos cuya CVF fue inferior al 70%.

Por grupos, 12 (85,71%) de los enfermos del grupo B sufrieron un deterioro significativo de la función respiratoria, frente a 7 (50%) ($p=0,04$) de los pacientes del grupo MMSS y 10 (71,42%) ($p=0,43$) del grupo MMII a lo largo de los 2 años de seguimiento (fig. 3). Además, se indicó que debían iniciar tratamiento con un dispositivo de ventilación mecánica no invasiva, la usaran finalmente o no, a 9 (64,28%) de los enfermos del grupo B, 5 (35,71%) del MMSS y 7 (50%) del MMII. Estos datos no son significativos de forma global ($p=0,309$).

Presentaron disfagia 28 pacientes (66,6%), 12 de los enfermos del grupo B (85,71%) frente al 42,85% (6 enfermos) del grupo MMSS y al 71,42% (10 pacientes) del grupo MMII (fig. 3) ($p=0,355$). Se implantó una gastrostomía al 46,42% de los enfermos con disfagia (30,95% del global).

En cuanto a los síntomas de depresión o de alteración cognitiva, también fueron más importantes en el grupo B.

**Figura 3** Afectación sintomática en los grupos de estudio.

El 78,57% (11) de los enfermos del grupo B presentaron síntomas depresivos de forma reactiva desde el inicio de la enfermedad. Cinco de estos 11 enfermos también tenían signos de deterioro cognitivo y también hubo otro caso sin síntomas depresivos asociados. Los 6 pacientes con signos de deterioro cognitivo representan el 42,85%.

En el grupo MMSS 5 pacientes (35,71%) ($p=0,250$) tuvo síntomas depresivos, asociándose en 3 signos deterioro cognitivo (21,42%), en el grupo MMII había 9 (64,28%) ($p=0,50$) con síntomas depresivos y 5 (35,71%) de ellos con signos de deterioro cognitivo (fig. 3) ($p=0,87$).

En los datos de mortalidad no hubo grandes diferencias, 4 enfermos (28,57%) fallecieron en el grupo B, 3 (21,42%) en el MMSS y 3 (21,42%) en el MMII a lo largo de los 2 años de estudio ($p>0,05$), lo que significa una mortalidad global del 23,80%.

Discusión

Los datos anteriores a la creación de la unidad de ELA se encuentran muy incompletos y sesgados. Los pacientes en muchas ocasiones no eran seguidos tras el diagnóstico y no existen datos sobre la evolución de su situación funcional neurológica o neumológica ni valoración neuropsicológica. Recurriendo a los registros de la farmacia de nuestro hospital, pudimos en su momento establecer los informes de aquellos enfermos que habían estado tomando riluzol en los años anteriores al desarrollo de la unidad¹⁷. En esos datos podemos ver cómo el retraso diagnóstico ha disminuido de 27,61 a 11,34 meses desde el inicio de los síntomas y que la implantación de sistemas de ventilación (11,5% preunidad) y de gastrostomías (8,6% preunidad) y el porcentaje de enfermos atendidos por síntomas de depresión (10,6% preunidad) era mucho menor que los datos que obtenemos actualmente. No existen datos fiables de mortalidad en esa etapa preunidad.

Aunque no era el objeto del estudio, lo que más llama la atención del registro de pacientes de la unidad de ELA son los datos de mortalidad. La cifra de fallecidos a los 24 meses de seguimiento es claramente inferior que las que aparecen en los artículos de revisiones del curso clínico de la enfermedad donde se cifraba la mortalidad en un 50% a los 18 meses¹⁻⁴ y que los datos objetivados en distintos trabajos diseñados

para evaluar si las unidades multidisciplinarias eran útiles para mejorar la supervivencia de los pacientes^{9,11,18}.

Así, en el estudio realizado en las unidades multidisciplinarias de Irlanda¹⁸ se concluyó que los pacientes de ELA atendidos en unidades multidisciplinarias frente a aquellos que eran tratados en servicios de neurología general fallecían más tardíamente y sobre todo se beneficiaban de los cuidados multidisciplinarios los enfermos cuyos síntomas se habían iniciado a nivel bulbar. Pese a ello, la mortalidad a los 2 años estaba en torno al 50% de forma global y del 57% en los casos bulbares.

En el estudio realizado por Chio⁹ para valorar la repercusión en el pronóstico de la enfermedad de la atención y las visitas continuadas a un hospital terciario, la supervivencia media de los pacientes atendidos en un centro terciario de ELA es de 1.080 días, pero no hay datos de porcentaje de mortalidad a los 2 años.

Incluso en el estudio que se realizó en unidades multidisciplinarias del sur de Italia¹¹ los datos eran peores, con una mortalidad en los primeros 12 meses del 24% en pacientes. En este trabajo destacaba que más del 30% de los enfermos no estaban en tratamiento con riluzol.

Por tanto, nuestros datos con una mortalidad a los 24 meses de tan sólo el 23% de los enfermos, 29% en el caso de los de inicio bulbar, son claramente mejores. Esto pudiera explicarse por varios factores.

Nuestros enfermos son más jóvenes que los de los otros estudios^{9,11,18} (58 años frente a 60, 61 y 64 años, respectivamente). Distintos trabajos¹⁹⁻²¹ han evaluado la historia natural de la ELA en pacientes jóvenes, concluyendo que en esos casos tiene una mayor supervivencia. Sin embargo, en nuestro trabajo los enfermos no entran en la categoría de «joven» aplicada en estos estudios en los donde se recogían pacientes de medias de 25¹⁹ o de 40¹⁹⁻²¹ años y la diferencia de las medias de edad respectivamente es muy escasa. Por otro lado, en estos trabajos previos los pacientes además de más jóvenes tenían un predominio de los síntomas de motoneurona superior o un importante intervalo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, cuestiones que no se cumplen en nuestro estudio.

Quizá el factor fundamental que deberíamos considerar es el estricto seguimiento de los enfermos protocolizado que desarrollamos en nuestro medio¹². La red de unidades irlandesa¹⁸ también tiene un seguimiento intenso de los pacientes, pero es cada 6 meses y, en ocasiones, por contacto telefónico, por lo que no es posible asegurar los cuidados de algunos de los aspectos de la enfermedad. Por otro lado es el único que tiene una cuidada red de asistencia social-paliativa como la nuestra. Los estudios italianos^{9,11} hablan de la atención en unidades pero sin contar con un protocolo de tiempos estándar en el seguimiento.

Estos datos estarían en consonancia con las recomendaciones de la AAN y de la EFNS^{22,23} acerca de que el seguimiento protocolizado podría optimizar la atención al paciente y mejorar su supervivencia. Así la instauración de sistemas de ventilación en pacientes con insuficiencia respiratoria y de gastrostomías pueden claramente mejorar a la recogida en los primeros registros²⁴ tras la publicación de las guías clínicas de la AAN y podría explicar la mayor supervivencia de nuestros enfermos.

A nivel funcional neurológico no se podría hablar de diferencias entre los grupos aunque existe una leve tendencia a un mayor decremento en la puntuación de la escala ALSFRS-r en el grupo B. Las curvas de deterioro no son muy diferentes de las observadas por Gordon recientemente en pacientes de ELA no seguidos en unidades multidisciplinarias²⁵.

Respecto al resto, los resultados de la afectación multidisciplinar observamos una tendencia a un peor pronóstico respiratorio y la mayor necesidad de cuidados de los pacientes con clínica de inicio bulbar respecto a los enfermos de inicio espinal aunque el pequeño tamaño de la muestra no permite obtener diferencias significativas estadísticamente. Llama la atención que los resultados obtenidos en los pacientes con afectación inicial de los MMII sea peor que aquellos que comenzaron en los MMSS, aunque las diferencias son pequeñas.

El peor pronóstico de los pacientes de afectación bulbar se ha evidenciado y ha sido tratado en varios trabajos²⁶⁻²⁸, donde se ha llegado a estimar la existencia de factores de confusión, como podría ser la edad de inicio de los síntomas, por ser habitualmente más mayores estos pacientes. En nuestro caso no existía una clara diferencia de edad entre los grupos y, por tanto, si nos parece muy valorable la tendencia a una peor evolución de los enfermos con clínica bulbar respecto a los de predominio espinal. Sin embargo, no podríamos decir que exista un incremento de mortalidad en esos pacientes respecto a los espinales durante los dos primeros años.

Pensamos que los altos niveles de pacientes con síntomas de depresión y de deterioro cognitivo se deben a que los pacientes son seguidos en una unidad multidisciplinar¹² y el seguimiento protocolizado por los distintos especialistas podría facilitar el hallazgo subclínico de estos datos de forma más frecuente que en otros trabajos^{29,30}.

En conclusión, podemos afirmar que el tratamiento en unidades multidisciplinarias no parece variar la evolución neurológica de la enfermedad pero favorece la aplicación de cuidados respiratorios y nutricionales, así como la detección y atención de los síntomas de depresión y deterioro cognitivo. Gracias a todo esto, la supervivencia de los pacientes con ELA tratados en una unidad multidisciplinar es mayor, independientemente de su forma de inicio.

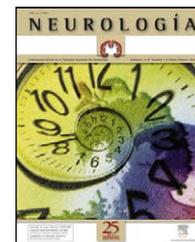
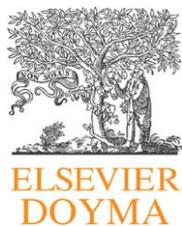
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Swingler RJ, Holloway SM, Warlow CP. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol.* 1993;240:339-46.
2. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1688-700.
3. Matías-Guio J, García-Ramos G, Galán L, Vela A, Guerrero A. Analytic epidemiological information of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia.* 2008;23:168-78.

4. Matias-Guiu J, Galán L, García-Ramos R, Vela A, Guerrero A. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia*. 2007;22:368–80.
5. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330:585–91.
6. Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, Bejuit R, Truffinet P, Meininger V. Riluzole/ALS Delumeau Group II A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2002;249:609–15.
7. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis—a population-based study in Ireland, 1996-2000. *J Neurol*. 2003;250:473–9.
8. World Federation of Neurology. ALS Research Centres, 2002. Disponible en: <http://www.wfnals.org/clinics/index.html>.
9. Chio A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:948–50.
10. Aupperle PM, Coyne AC. Primary vs subspecialty care: a structured follow-up of dementia patients and their caregivers. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;8:167–70.
11. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, et al. ALS multidisciplinary clinic and survival. Results from a population based study in Southern Italy. *J Neurol*. 2007;254:1107–12.
12. Rodríguez de Rivera FJ, Grande M, García-Caballero J, Muñoz Blanco J, Mora J, Esteban J, et al. Development of a clinical pathway for the attention of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a regional network. *ALS Assistance Network-Comunidad de Madrid*. *Neurologia*. 2007;22:354–61.
13. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293–9.
14. Gordon PH, Miller RG, Moore DH. ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5 Suppl1:90–3.
15. Karnell MP, MacCracken E. A database information storage and reporting system for videofluorographic oropharyngeal motility (OPM) swallowing evaluations. *Am J Speech Lang Pathol*. 1994;3:54–60.
16. Hamilton M, Shapiro CM. Depression. En: Peck DF, Shapiro CM, editores. *Measuring human problems: a practical guide*. New York: Wiley; 1990. p. 27, 35, 184.
17. Rodríguez de Rivera FJ, Oreja Guevara C, Díez-Tejedor E. Efficiency of Multidisciplinary units and the application of clinical pathways in the care of ALS patients. *Amyotroph Lateral Sclerosis*. 2007;8 Suppl1:106.
18. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1258–61.
19. Sabatelli M, Madia F, Conte A, Luigetti M, Zollino M, Mancuso I, et al. Natural history of Young-adult amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008;71:876–81.
20. Gouveia L, De Carvalho M. Young-onset sporadic amyotrophic lateral Scler. 2007;8:323–7.
21. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci*. 2008;268:28–32.
22. Miller R, Jackson C, Kasarskis E, England J, Forsheew D, Johnston W, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairments (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1227–33.
23. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, et al. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol*. 2005;12:921–38.
24. Bradley GW, Anderson F, Bromberg M, Gutmann L, Harati Y, Ross M, et al. ALS CARE Study Group Current management of ALS Comparison of the ALS CARE Database and the AAN Practice Parameter. *Neurology*. 2001;57:500–4.
25. Gordon P, Cheng B, Salachis F, Pradat PF, Bruneteau G, Corcia P, et al. Progression in ALS is not linear but is curvilinear. *J Neurol*. 2010;257:1713–7.
26. Radunovic A, Mitsumoto H, Nigel Leigh P. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:913–25.
27. Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:995–7.
28. Turner MR, Bakker M, Sham P, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002;3:15–21.
29. Kurt A, Nijboer F, Matnz T, Kübler A. Depression and anxiety in individuals with ALS: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2007;21:279–91.
30. Frank B, Haas J, Heinze HJ, Stark E, Münte TF. Relation of neuropsychological and magnetic resonance findings in ALS: evidence for subgroups. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99:79–86.



ORIGINAL

Perfil del cuidador informal asociado al manejo clínico del paciente con enfermedad de Alzheimer no respondedor al tratamiento sintomático de la enfermedad[☆]

J.L. Molinuevo^a y B. Hernández^{b,*}, en representación del Grupo de Trabajo del Estudio IMPACT[◇]

^a Servicio de Neurología, Hospital Clínic i Universitari, Barcelona, España

^b Novartis Farmacéutica, Barcelona, España

Recibido el 21 de febrero de 2011; aceptado el 30 de mayo de 2011

Accesible en línea el 30 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Alzheimer;
Cuidador informal;
Tratamiento;
Satisfacción;
Calidad de vida;
Sobrecarga del cuidador

Resumen

Introducción: Numerosos factores influyen en la satisfacción y la calidad de vida del cuidador informal del paciente con enfermedad de Alzheimer (EA) no respondedor. Entre ellos, destacan el curso de la enfermedad, el deterioro cognitivo y los trastornos conductuales de los pacientes, el grado de apoyo familiar y los factores inherentes al cuidador (tiempo de dedicación, estado psicológico y conocimiento de la enfermedad). El objetivo del trabajo fue determinar el perfil del cuidador informal del paciente con EA no respondedor, así como evaluar los diferentes factores que intervienen en su calidad de vida, carga soportada y satisfacción global con el tratamiento.

Pacientes y métodos: Se llevó a cabo un estudio epidemiológico, prospectivo, multicéntrico y nacional que incluyó a 249 pacientes con EA no respondedores al tratamiento anticolinesterásico y a sus cuidadores. Se evaluó la calidad de vida del cuidador según el cuestionario de salud Short Form-36 (SF-36) y la carga asociada según escala de sobrecarga del cuidador Zarit, ambas validadas para España. La gravedad y la evolución de la patología se cuantificaron según el Clinical Dementia Rating (CDR) y el estado cognitivo mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE).

Resultados: La sobrecarga del cuidador mostró un incremento significativo en función del tiempo transcurrido desde el inicio del estudio, mientras que la satisfacción con el tratamiento aumentaba ligeramente con este mismo factor. La sobrecarga del cuidador resulta altamente correlacionada con el inventario CDR sobre sintomatología del paciente, tanto en visita inicial ($p < 0,0001$) como final ($p = 0,0001$). La satisfacción del cuidador con el tratamiento se vio afectada por el grado de cambio en el deterioro cognitivo padecido por el paciente entre las dos visitas ($p = 0,021$).

[☆] El presente trabajo fue presentado en forma de póster en la LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología celebrada en Barcelona en 2010.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: basilio.hernandez@novartis.com (B. Hernández).

◇ Ver Anexo.

KEYWORDS

Alzheimer's disease;
 Informal caregiver;
 Treatment;
 Satisfaction;
 Quality of life;
 Caregiver burden

Conclusiones: La satisfacción global con el tratamiento que declara el cuidador no se correlaciona con el cumplimiento terapéutico pero sí con los cambios en el deterioro cognitivo del paciente, el que también influye sobre la carga soportada.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Profile of the informal carer associated with the clinical management of the Alzheimer's disease patient refractory to symptomatic treatment of the disease

Abstract

Introduction: Many factors influence the satisfaction and quality of life of informal caregivers of non-responder patients with Alzheimer disease (AD). Among these include, the course of the disease, cognitive impairment and behavioural disturbances of the patient, the level of family support and caregiver inherent factors such as, time commitment, psychological status and awareness of the disease. The aim of this work is to determine the profile of informal caregivers of non-responder AD patients and to evaluate the different factors that affect their quality of life and burden overall satisfaction with treatment.

Patients and methods: We carried out a prospective and multicentre study in Spain that included a total of 249 AD patients unresponsive to anticholinesterase treatment, and their informal caregivers. We evaluated caregivers' quality of life with the SF-36 questionnaire and their associated burden with the Zarit scale, both validated for Spain. The severity and progression of the disease was quantified according to Clinical Dementia Rating (CDR) and Mini-Mental State Examination (MMSE).

Results: Caregiver burden showed a significant increase with the time elapsed since the start of the study, while treatment satisfaction increased slightly with this factor. Caregiver burden is highly correlated with CDR scale on patient symptoms, both in the initial visit ($p < .0001$) and final visit ($p = .0001$). Caregiver satisfaction with treatment was mainly affected by the degree of change in cognitive deterioration experienced by the patient between the two visits ($p = .021$).

Conclusions: Overall satisfaction with the treatment stated by the caregiver does not correlate with compliance to treatment, but it does so with the changes in patient's cognitive impairment, a factor that also influences caregiver's burden.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es, en la actualidad, la forma de demencia más común en la vejez. Sus manifestaciones clínicas comprenden pérdida de memoria, deterioro del lenguaje, déficits visuoespaciales y conductuales y, en las últimas fases de la enfermedad, aparecen alteraciones motoras y trastornos de la marcha graves¹. La prevalencia de la EA aumenta con la edad, situándose entorno al 5-10% de afectación en el tramo de edad entre los 60 y los 65 años, y aumentando hasta alcanzar al 45-50% de los mayores de 85-90 años².

Aunque cada vez más se incluyen parámetros relacionados con la calidad de vida y la carga del cuidador en las evaluaciones relativas a la efectividad de los tratamientos para la EA², ningún estudio ha evaluado de manera prospectiva la evolución de la carga del cuidador informal de pacientes con EA que no responden adecuadamente al tratamiento para su demencia según la práctica clínica habitual. Son diversos los factores que influyen en la carga y la calidad de vida percibida por el cuidador informal de un paciente con EA. Así, un curso agresivo de la enfermedad repercute directamente en una mayor carga sufrida por parte del cuidador³. Otro factor que se debe tener en cuenta es el

nivel de percepción de la enfermedad por parte del cuidador y del propio paciente. Se han revelado importantes diferencias entre la percepción del deterioro cognitivo y los trastornos conductuales de los pacientes por parte de los cuidadores o por parte de los propios pacientes, siendo la percepción mucho más acusada en el caso del cuidador⁴.

En general, los pacientes con menor conciencia de sus pérdidas de memoria y trastornos conductuales representan una mayor carga directa⁵. Estos resultados previos fueron replicados por Seltzer et al⁶, que pudieron apreciar además una mayor sobrecarga del cuidador en aquellos pacientes que no eran conscientes de sus pérdidas de memoria, siendo esta independiente del estado actual de la demencia y de otras variables sociodemográficas.

La subjetividad inherente a la hora de evaluar la gravedad de la enfermedad según la propia opinión del paciente ejerce también una influencia decisiva en la efectividad del tratamiento. Así, un estudio prospectivo demostró que los pacientes con mayor autopercepción de sus dificultades cognitivas obtenían mejores resultados en la subsiguiente rehabilitación y, por tanto, sugería que los clínicos podían seleccionar *a priori* a estos pacientes como mejores candidatos para esta terapia paliativa⁷. En consecuencia, la opinión del paciente sobre su evolución parece ser especialmente

Tabla 1 Datos biodemográficos del paciente y del cuidador informal

		Paciente	Cuidador
Individuos, n		249	249
Edad	Media \pm DE	77,5 \pm 7,5	59,9 \pm 14,9
Género	Hombre	88 (35,3%)	73 (29,3%)
	Mujer	161 (64,7%)	176 (70,7%)
Estado civil	Soltero/a	17 (6,8%)	33 (13,3%)
	Casado/a	153 (61,4%)	199 (79,9%)
	Separado/a, /divorciado/a	1 (0,4%)	10 (4,0%)
	Viudo/a	77 (30,9%)	5 (2,0%)
	Otros	1 (0,4%)	2 (0,8%)
Situación laboral	Trabaja	—	96 (38,6%)
	Ama de casa	48 (19,3%)	65 (26,1%)
	Jubilado/a	125 (50,2%)	63 (25,3%)
	Pensionista (incapacitado)	76 (30,5%)	19 (7,6%)
	En paro	—	6 (2,4%)
El paciente vive	Solo	11 (4,4%)	
	En pareja	100 (40,2%)	
	En familia	129 (51,8%)	
	En una institución	7 (2,8%)	
Nivel de estudios	Ninguno/incompletos	95 (38,2%)	46 (18,5%)
	Primarios	126 (50,6%)	99 (39,8%)
	Secundarios	19 (7,6%)	69 (27,7%)
	Superiores	8 (3,2%)	34 (13,7%)
Relación con el paciente	Marido		112 (45,0%)
	Hijo/a		113 (45,4%)
	Yerno/nuera		4 (1,6%)
	Hermano/a		1 (0,4%)
	Hermano/a		6 (2,4%)
	Otro familiar		8 (3,2%)
	No familiar		5 (2,0%)
Tiempo de cuidador (años)	Media \pm DE		4,3 \pm 5,9
Horas diarias dedicadas al cuidado del enfermo	Media \pm DE		9,6 \pm 7,6

(n = 161). Las comorbilidades más habituales presentadas por la población afectada de EA fueron la hipertensión arterial (59,0%), los trastornos del metabolismo lipídico (39,0%), la depresión (37,8%) y los procesos artrósicos asociados a la edad avanzada (26,1%).

La edad media de los cuidadores de pacientes se situó en 59,9 \pm 14,9 años y en este grupo la representación del sexo femenino ascendió al 70,7% de la población (n = 176). En la mayoría de los casos, el cuidador informal resultó ser su hijo/hija (45,4%) o bien la propia pareja del paciente (45,0%). En el momento de ser incluidos, los cuidadores llevaban una media de 4,3 \pm 5,9 años al cuidado del paciente con EA, dedicando una media de horas diarias de 9,6 \pm 7,6.

Calidad de vida del cuidador informal

La calidad de vida del cuidador informal del paciente con EA se cuantificó a partir del cuestionario SF-36. En la tabla 2 se observan los resultados obtenidos para las diferentes dimensiones de esta escala de calidad de vida, tanto en visita de inicio (V.0) como final (6 meses [V.6]), apreciándose

ciertas dimensiones en las que el empeoramiento que afecta al cuidador tiende a aumentar, sin resultar en ningún caso significativo. Entre estas cabe destacar: la escala transformada de salud mental (que pasa de un valor de 57,3 \pm 19,1 a 54,1 \pm 18,0), la escala transformada del rol emocional (de 65,1 \pm 42,0 a 62,2 \pm 43,0) y la escala transformada de función física (de 72,7 \pm 25,7 a 70,5 \pm 26,9). Algunas de las dimensiones resultaron menos afectadas en el curso de los 6 meses de estudio, aunque siempre mostraron una tendencia en sentido negativo. Este es el caso, por ejemplo, de la escala transformada de vitalidad (pasó de 52,7 \pm 20,4 en la V.0 a 51,6 \pm 19,2 en la V.6) y de la escala transformada de función social (de 54,5 \pm 12,1 a 53,1 \pm 13,4).

De manera conjunta, las 8 dimensiones de la escala se pueden agrupar globalmente en la calidad de vida y el componente físico mostró un descenso muy leve y no significativo entre las dos visitas del estudio, pasando de 45,4 \pm 9,4 a 45,1 \pm 9,4). El componente mental de la escala de calidad de vida sufrió un descenso global más acusado, aunque no significativo, en el curso de los 6 meses del estudio: del 39,1 \pm 10,2 en V.0 a 37,9 \pm 9,9 en la V.6.

Tabla 2 Puntuación media del cuidador informal para las diferentes dimensiones de la escala de calidad de vida SF-36 en visita basal (V.0) y final (V.6)

		Visita de inicio	Visita 6 meses	p
Función física	Media \pm DE	72,7 \pm 25,7	70,5 \pm 26,9	0,3605
	IC del 95%	69,5-76,0	67,1-74,0	
Rol físico	Media \pm DE	57,8 \pm 41,5	56,0 \pm 41,1	0,6339
	IC del 95%	52,6-62,9	50,6-61,3	
Dolor corporal	Media \pm DE	68,2 \pm 24,9	66,1 \pm 25,3	0,3600
	IC del 95%	65,1-71,3	62,9-69,4	
Salud general	Media \pm DE	55,6 \pm 19,9	53,7 \pm 19,8	0,2969
	IC del 95%	53,1-58,1	51,1-56,3	
Vitalidad	Media \pm DE	52,7 \pm 20,4	51,6 \pm 19,2	0,5448
	IC del 95%	50,2-55,3	49,1-54,1	
Función social	Media \pm DE	54,5 \pm 12,1	53,1 \pm 13,4	0,2306
	IC del 95%	53,0-56,0	51,4-54,8	
Rol emocional	Media \pm DE	65,1 \pm 42,0	62,2 \pm 43,0	0,4557
	IC del 95%	59,8-70,3	56,6-67,8	
Salud mental	Media \pm DE	57,3 \pm 19,1	54,1 \pm 18,0	0,0604
	IC del 95%	54,9-59,7	51,7-56,4	

Carga del cuidador

La escala de carga del cuidador de Zarit en el momento de iniciarse el estudio, y al haber transcurrido 6 meses, muestra puntuaciones medias de 57,8 \pm 15,6 y de 59,1 \pm 15,4, respectivamente, sin ser significativa la diferencia observada ($p=0,359$). Se aprecia pues que la carga aumentó progresivamente con el tiempo y que esta se situó como término medio en el primer tramo considerado como sobrecarga intensa. Globalmente, tanto en V.0 como V.6 fue mayoritaria la percepción de 3 puntos porcentuales, aunque esta aumentó con el tiempo en 3 puntos porcentuales, tal como se aprecia en la figura 1.

Satisfacción con el tratamiento

Respecto a la satisfacción expresada por el cuidador con respecto al tratamiento, y evaluada a partir de cuestionario elaborado *ad hoc*, la satisfacción global con el tratamiento tendió a aumentar ligeramente con el paso del tiempo, de modo que el 50% de cuidadores se mostraba satisfecho o muy satisfecho al principio del estudio frente al 52,4% a los 6 meses, sin ser esta tendencia significativa.

Entre los aspectos que menos variaron entre visitas destacan: facilidad de manejo del último tratamiento (87,5% lo consideran fácil o muy fácil en la V.0 y un 87,8% en la V.6), la facilidad para la toma (82,7% al inicio y 81,6% al final) y el grado de influencia de este en la vida diaria (73,4% en la V.0 y 73% en la V.6 del estudio consideran que nunca o raras veces interfiere).

Medidas como la facilidad de la pauta de administración variaron en mayor medida (fácil o muy fácil para el 87,9% al inicio del estudio vs. para el 89,6% en la V.6; $p=0,568$).

Sin embargo, el aspecto que más varió fue la influencia del tratamiento en la vida personal (el 67% de cuidadores en visita inicial y el 73,8% en la final consideran que nunca o raras veces interfiere, $p=0,208$).

Clasificación clínica de la demencia y estado del paciente

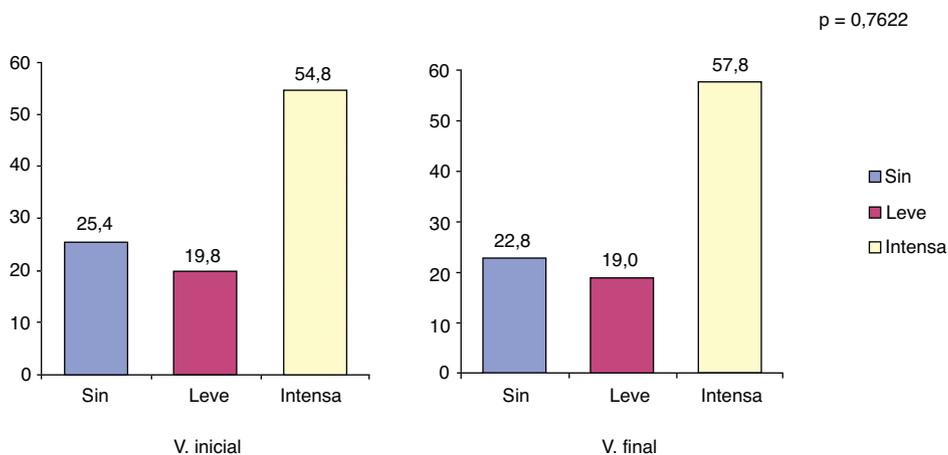
La escala de clasificación de la demencia (CDR) permite categorizar el grado de demencia en cinco estadios posibles (puntuados entre 0 y 3, según su gravedad). Todas las categorías evaluadas a partir de la clasificación CDR del paciente con EA aumentaron ligeramente con el tiempo, situándose a los 6 meses más cerca de la categoría de demencia moderada que de la categoría leve (fig. 2). Es especialmente significativo el empeoramiento sufrido por la categoría «juicio y resolución de problemas», que pasó de una puntuación 1,5 (IC del 95%, 1,5-1,6) en la V.0 a un 1,8 (IC del 95%, 1,7-1,8) en la V.6 ($p=0,0001$).

El MMSE permitió evaluar, además, el deterioro cognitivo y su gravedad en el paciente. Al realizar este análisis en el paciente con EA, se observó que el estado cognitivo disminuía de un valor inicial de 17,0 (IC del 95%, 16,5-17,4) a un valor final de 15,8 (IC del 95%, 15,2-16,3). Aunque no existían en la V.0, después de los 6 meses de seguimiento (considerados empezaron a registrarse demencias graves (concretamente en el 7% de los pacientes; $p<0,001$) (fig. 3).

Finalmente, el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) cuantificó la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y conductuales en pacientes EA. Como término medio, la puntuación en los aspectos de frecuencia y gravedad de cada una de las categorías del NPI suele ser relativamente baja. En consecuencia, el resultado medio en la V.0 fue de 12,4 (IC del 95%, 10,9-14,0) y aumentó, aunque sin ser diferencialmente significativa, hasta 13,1 (IC del 95%, 11,2-15,1) en la V.6.

Correlaciones entre estado cognitivo del paciente y perfil del cuidador

Uno de los objetivos secundarios considerados en el diseño original del presente estudio fue evaluar la posible relación



	Inicio (N=249)	Final (N=234)
Sin sobrecarga	25,4%	22,8%
Sobrecarga leve	19,8%	19,0%
Sobrecarga intensa	54,8%	57,8%

Figura 1 Distribución de pacientes según categorías de sobrecarga al inicio y final del estudio. *Las categorías de sobrecarga consideradas fueron las siguientes: sin (sin sobrecarga: puntuación menor a 47 en la escala de Zarit); leve (sobrecarga leve: puntuación entre 47 y 55 en la escala de Zarit); intensa (sobrecarga intensa: puntuación entre 55 y 110 en la escala de Zarit).

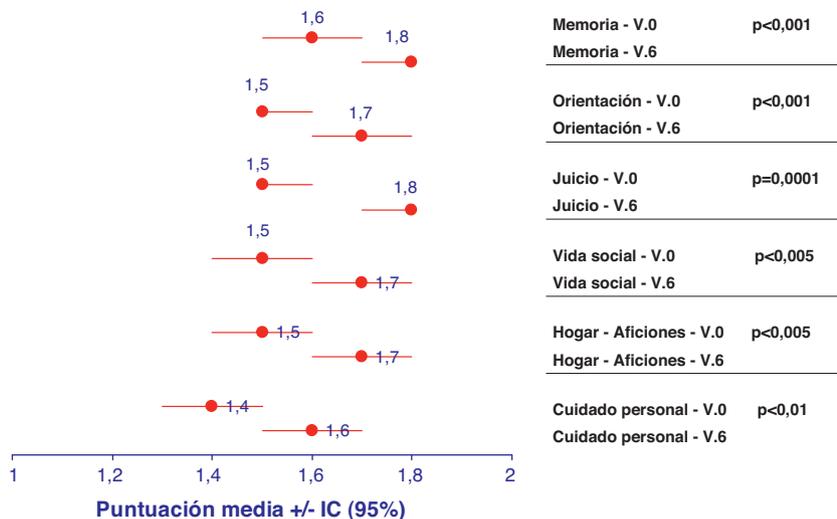


Figura 2 Representación de las medias e intervalos de confianza (IC) para cada uno de los descriptivos incluidos en la Clasificación Clínica de la Demencia (CDR) en la visita inicial (V.0) y final (V.6). A la derecha, aparece la significación estadística para la diferenciación de cada uno de estos descriptivos entre visita basal y a los 6 meses.

de la calidad de vida del cuidador (así como la sobrecarga sufrida) con el grado de deterioro cognitivo y sintomatología del paciente. En general, y para la mayoría de las dimensiones de la escala de calidad de vida (SF-36), la correlación con el deterioro cognitivo del paciente durante los 6 meses no es estadísticamente significativa. Únicamente una de las dimensiones de la calidad de vida se mostró muy correlacionada con el deterioro cognitivo del paciente EA. Se trata de la escala de salud mental, una dimensión altamente correlacionada con la puntuación MMSE del paciente, tanto al inicio (p=0,0051) como al final del estudio (p=0,013).

Únicamente otra dimensión mostró una tendencia similar pero no significativa: la dimensión del rol emocional del cuidador al transcurrir los 6 meses de estudio (p=0,0535).

Se manan la relación, se evaluó mediante correlación de Spearman la relación entre la calidad de vida y la sintomatología neuropsiquiátrica del paciente (según NPI). Las dimensiones de la escala de calidad que se mostraron correlacionadas con el NPI fueron: el dolor corporal en visita final (se redujo con el incremento de puntuación NPI; p = 0,0005), la vitalidad del cuidador tanto en visita inicial como final (esta disminuyó con el incremento de NPI; p < 0,001 en

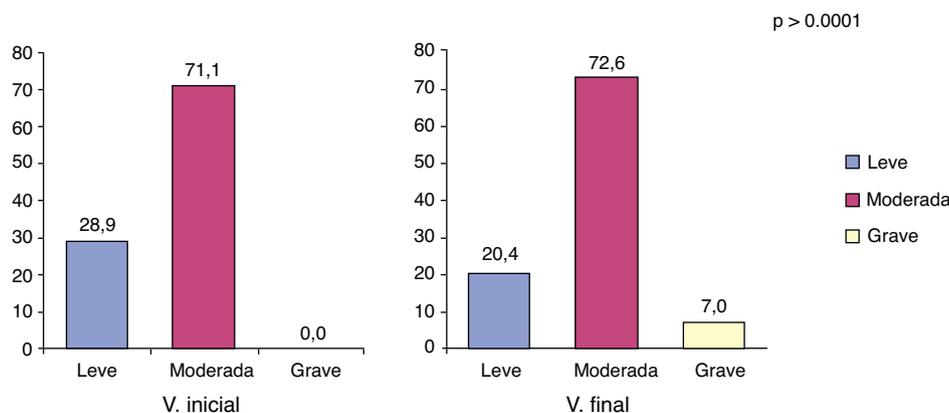


Figura 3 Categoría del Mini-Mental State Examination (MMSE) para los estados de la demencia en la visita inicial y la visita final. *Las categorías del MMSE consideradas fueron: leve (puntuación MMSE entre 20 y 26); moderada (puntuación MMSE entre 10 y 19); grave (puntuación MMSE < 10).

ambas visitas), el rol emocional del cuidador en visita inicial (que empeoraba en función del aumento de NPI del paciente; $p < 0,005$), y la salud mental global del cuidador al inicio y al final (que disminuía en relación directa con el incremento de puntuación NPI; $p < 0,0001$ en ambas visitas).

La relación entre la carga sufrida por el cuidador informal y el estado del paciente fue especialmente evidente cuando se testó su correlación con el inventario CDR sobre la sintomatología del paciente con EA, tanto en visita inicial ($p < 0,0001$) como al final del estudio ($p = 0,0001$). De modo similar, se apreció que el estado de sobrecarga del cuidador, calculada a partir de la escala de Zarit, se correlaciona significativamente con la suma total del NPI. Los coeficientes de correlación de Spearman para estas dos variables, tanto al inicio como al final del período del estudio, resultaron estadísticamente muy significativas ($p < 0,0001$). De manera detallada, se evaluó también la asociación de la sobrecarga con los diferentes síntomas ligados al progreso de la demencia en el paciente y considerados por el NPI. Según este análisis detallado, la mayoría de asociaciones significativas se aprecia al inicio del estudio, concretamente, entre la sobrecarga del cuidador y los siguientes síntomas en el paciente: delirio, agitación, depresión, ansiedad, apatía, desinhibición y sueño ($p < 0,05$, en todos los casos). En la visita a los 6 meses, esta asociación de la sobrecarga con componentes del NPI solo permanece significativa para la agitación y la actividad incrementadas en el paciente ($p < 0,05$, en ambos casos).

Relación entre satisfacción del cuidador, cumplimiento y deterioro cognitivo

En la [tabla 3](#) se especifica la distribución de aquellos casos en que el cuidador manifiesta cambios en su satisfacción, respecto al cumplimiento del paciente (A) y al grado de deterioro cognitivo (B). Cabe destacar que la satisfacción con el tratamiento manifestada por el cuidador del paciente no se relaciona con el cumplimiento terapéutico evaluado mediante la prueba de Morisky-Green ($p = 0,982$) ([tabla 3A](#)).

Sin embargo, esta satisfacción con el tratamiento sí que se vio afectada de forma significativa por el grado de cambio del deterioro cognitivo que padeció el paciente entre las dos

visitas según la puntuación MMSE ($p = 0,021$) ([tabla 3B](#)). Este análisis se realizó considerando cuatro categorías de cambio MMSE según lo observado en los casos: descenso entre -20 y -10 puntos, entre -10 y 0 puntos, sin cambios, y aumento MMSE entre 0 y 10 puntos. Así, únicamente mejoraba la satisfacción del cuidador con el tratamiento en los casos en que se apreciaba también una mejoría en la escala de deterioro cognitivo del paciente (mayor puntuación MMSE).

Discusión

El objetivo del presente estudio fue esclarecer los perfiles de calidad de vida y satisfacción que presenta el cuidador informal de pacientes con EA no respondedor al tratamiento anticolinérgico en España. Los resultados indican que algunos componentes de la calidad de vida del cuidador se ven especialmente afectados con el paso del tiempo, aun considerando períodos breves como los 6 meses del estudio. Entre estos componentes, los más perjudicados por la dedicación al paciente resultan ser los referidos a la salud mental y al rol emocional del cuidador. Estos resultados son coincidentes con los obtenidos por estudios previos que indicaban que la constante dedicación del cuidador a estos pacientes tiene consecuencias en su comportamiento, estabilidad emocional y sobre las relaciones personales que establece^{24,25}.

Asimismo, nuestros resultados muestran cómo en 6 meses de cuidado de un paciente con EA no respondedor tiende a aumentar la percepción de sobrecarga intensa sufrida por el cuidador, al mismo tiempo que desciende ligeramente la proporción de cuidadores que perciben ausencia de sobrecarga. Los estudios más recientes han evidenciado que únicamente los programas de apoyo y actuación específicos, y en su extremo el ingreso del paciente en un hogar de ancianos, son capaces de evitar estas tendencias y la aparición de sintomatologías asociadas a la depresión y al estrés de los cuidadores²⁶. Entre estas estrategias de apoyo cabe destacar el papel que desarrollan los grupos de ayuda entre cuidadores, puesto que se trata de un instrumento fortalecedor del manejo eficiente del paciente a la vez que facilita el establecimiento de técnicas de socialización y

Tabla 3 Cambios en la satisfacción global del cuidador con aspectos del tratamiento para la enfermedad de Alzheimer entre la visita basal y final: A) en función del grado de cumplimiento terapéutico del paciente (prueba de Morisky-Green), y B) en función del deterioro cognitivo (escala MMSE) del paciente

A)		Mejora (N = 61)	Empeora (N = 48)
Paciente cumplidor	No	37,7%	37,5%
	Sí	62,3%	62,5%
p prueba de la chi al cuadrado		0,9825	
B)		Mejora (N = 60)	Empeora (N = 48)
Diferencia MMSE			
	Descenso entre -20 y -10	1,7%	4,2%
	Descenso entre -10 y 0	51,7%	56,3%
	Diferencia MMSE = 0	8,3%	22,9%
	Aumento MMSE entre 0 y 10	38,3%	16,7%
p prueba exacta de Fisher		0,0213	

cohesión que combaten el progresivo empeoramiento de la salud mental²⁷.

Otro factor que aparentemente debería resultar influenciado por la carga y calidad de vida percibida por el cuidador informal es el grado de satisfacción que manifiesta con el tratamiento que recibe el paciente con EA. Es interesante hacer notar que, con el tiempo, no empeora la percepción del cuidador sobre la facilidad del tratamiento y la toma. Globalmente, tras 6 meses de estudio la satisfacción con el tratamiento aumenta ligeramente, una tendencia que también ha sido observada en estudios con cuidadores informales españoles, especialmente en casos en que el tratamiento se basa en monoterapia con donepezilo²⁸.

Este estudio ha detectado diferencias significativas en la evolución y el curso clínico de la demencia en el paciente durante el tiempo de 6 meses de estudio y que, a su vez, estas diferencias pudieron correlacionarse con el curso de la calidad de vida del cuidador. Esta progresión de la patología es perceptible a partir de las diversas medidas sobre la clasificación de la demencia y el estado del paciente evaluadas —clasificación de la demencia (CDR), Mini-Examen Cognitivo e NPI—, evidenciándose la tendencia sostenida al empeoramiento de la sintomatología asociada. De hecho, se tratan de escalas bien establecidas y que han resultado ser buenos predictores del curso progresivo de la neuropatología asociada al Alzheimer, especialmente en el caso de la CDR²⁹.

Siguiendo con los objetivos previstos en el diseño inicial del estudio, se consideró que el grado de correlación del estado del paciente de EA con los cambios en la carga y calidad de vida percibida por el cuidador podría aportar información útil de cara al diseño adecuado de programas de apoyo a familiares y cuidadores informales, que incidieran en las dimensiones de la vida personal más afectadas por el curso progresivo de esta enfermedad, así como en la carga farmacoeconómica asociada tanto al paciente como al cuidador³⁰. En este sentido, el trabajo demuestra que la mayoría de las dimensiones evaluadas sobre calidad de vida del cuidador no se ven afectadas por el deterioro cognitivo (MMSE), a excepción destacada de la dimensión referida a salud mental del cuidador informal y, sin ser significativa, la tendencia a empeorar el rol emocional de este. Estos

patrones de afectación de la sintomatología progresiva del Alzheimer en el estrés, la depresión y la salud mental general del cuidador han sido mostrados en algunos estudios que evaluaron los factores asociados al deterioro cognitivo²⁵, mientras que otros estudios parecen mostrar preferentemente una asociación de la depresión y la salud mental del cuidador exclusivamente con factores personales más que con los ligados al curso de la enfermedad del paciente¹⁰. En este contexto general, no es baladí prescindir del efecto que determina la percepción de aspectos positivos que tiene el cuidado del paciente, derivado de las distintas relaciones personales que exige. Así, la mayoría de los cuidadores (73%) son capaces de declarar al menos algún aspecto positivo de su labor y esta valoración varía en función de la sobrecarga, la depresión y las molestias³¹. Esta relación directa resultará determinante a la hora de establecer programas de apoyo adecuados a las circunstancias personales de cada cuidador.

Complementariamente, nuestros resultados permitieron evidenciar la relación existente entre la calidad de vida del cuidador y los síntomas neuropsiquiátricos sufridos por el paciente con EA. Los principales componentes de la calidad de vida del cuidador que se vieron influidos por el deterioro neuropsiquiátrico del paciente fueron el dolor corporal, la vitalidad, el rol emocional y la salud mental. Otros estudios han evidenciado la relación entre sintomatología neuropsiquiátrica y calidad de vida del paciente³²⁻³⁴, pero no son comunes los trabajos en que se analice la influencia de esta sintomatología en componentes de la calidad de vida del cuidador³⁵.

Finalmente, es necesario mencionar que la calidad de vida evaluada en el cuidador informal puede verse afectada por su satisfacción con los tratamientos indicados a los pacientes con EA. De hecho, nuestros análisis evidencian una correspondencia directa de esta satisfacción con el tratamiento y el grado de deterioro cognitivo sufrido por el paciente, mientras que el cumplimiento terapéutico no muestra relación con la satisfacción manifestada por el cuidador. Esta conclusión apoya las evidencias recientes de que una intervención en forma de estimulación cognitiva y motora de los pacientes puede beneficiar, más allá del enlentecimiento del progreso de la enfermedad en el paciente³⁶, aportando mejoras importantes en la carga sufrida por el

cuidador, en su evolución, en su satisfacción global con el tratamiento y en los aspectos que valora como cuidador³⁷.

En conjunto, este resultado parece sugerir que tanto los pacientes como los cuidadores informales podrían beneficiarse de programas de apoyo social lo más personalizados posibles, especialmente para hacer frente a necesidades derivadas de las limitaciones a nivel comunicativo de los pacientes y para afrontar las dificultades asociadas a la carga, el estrés y la ansiedad que conlleva el cuidado del paciente con EA³⁸. Un cuidador con sobrecarga y con trastornos psicológicos derivados de su cargo podría conducir a un ingreso prematuro del enfermo con EA en instituciones y, en consecuencia, a un gasto sanitario incrementado tanto para acometer los problemas del paciente como del cuidador. Estos dos argumentos ligados justifican el desarrollo e instauración de este tipo de estrategias educativas y personalizadas a los cuidadores informales de pacientes EA con el objetivo de mitigar la sobrecarga, depresión y alteraciones psicológicas que conlleva su dedicación^{39,40}.

Conflictos de intereses

Este estudio ha recibido financiación de Novartis Farmacéutica, S.A. para su realización.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración en la elaboración del presente manuscrito de Emili González-Pérez del Departamento Científico de Trial Form Support, España.

Anexo

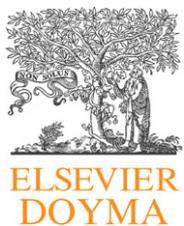
Grupo de Trabajo del Estudio IMPACT: José Marey (H. Juan Canalejo, La Coruña), Eduardo Aguera (H. U. Reina Sofía, Córdoba), Enrique Arriola (Fundación Matía, San Sebastián, Vizcaya), Manuel Menéndez (H. Álvarez-Buylla, Mieres, Asturias), Laureano Jesús Cacho (H. U. de Salamanca, Salamanca), Antonio del Olmo (H. Doctor Peset, Valencia), Fernando Castellanos (H. Virgen de la Salud, Toledo), Cáceres), Carlos Marsal (H. Virgen de la Salud, Toledo), Tomás Ojea (H. R.U. Carlos Haya, Málaga), José Rubí (H. del Poniente, El Ejido, Almería), Alberto Villarejo (H. Doce de Octubre, Madrid), Rosario Vela (H. de Torrevieja, Alicante), Eloy Rodríguez (H. Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria), M. del Carmen Pérez (H. Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas), José Bueno (H. U. Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife), Miguel Moya (H. Puerta del Mar, Cádiz), Eloisa Navarro y Miguel Ángel García (EAP Vicente Soldevilla, Madrid), Eva Cuartero (H. U. Virgen de Valme, Sevilla), Elena Muñoz (H. Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona), Miguel Baquero (H. La Fe, Valencia), M. José García (H. Ernest Lluch, Calatayud, Zaragoza), María Dolores Martínez (H. La Magdalena, Castellón), Luis Cabello (H. Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia), Ana Espino (H. Son Llàtzer, Palma, Mallorca), M. Pilar Sanz (H. M. de Mataró, Mataró, Barcelona), Raquel Sánchez-Valle (H. Clínic i

Universitari, Barcelona), M. Teresa Avellán y M. Dolores López (H. Geriàtric Torribera, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona).

Bibliografía

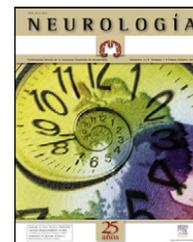
- Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2004;351:56–67.
- Kurz X, Scuvee-Moreau J, Vernooij-Dassen M, Dresse A. Cognitive impairment, dementia and quality of life in patients and caregivers. *Acta Neurol Belg.* 2003;103:24–34.
- Gauthier S, Vellas B, Farlow M, Burn D. Aggressive course of disease in dementia. *Alzheimers Dement.* 2006;2:210–7.
- Onor ML, Trevisiol M, Negro C, Aguglia E. Different perception of cognitive impairment, behavioral disturbances, and functional disabilities between persons with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2006;21:333–8.
- Rymer S, Salloway S, Norton L, Malloy P, Correia S, Monast D. Impaired awareness, behavior disturbance, and caregiver burden in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002;16:248–53.
- Seltzer B, Vasterling JJ, Yoder JA, Thompson KA. Awareness of deficit in Alzheimer's disease: relation to caregiver burden. *Gerontologist.* 1997;37:20–4.
- Clare L, Wilson BA, Carter G, Roth I, Hodges JR. Awareness in early-stage Alzheimer's disease: relationship to outcome of cognitive rehabilitation. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26:215–26.
- Hepburn KW, Tornatore J, Center B, Ostwald SW. Dementia family caregiver training: affecting beliefs about caregiving and caregiver outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:450–7.
- Dillehay RC, Sandys MR. Caregivers for Alzheimer's patients: what we are learning from research. *Int J Aging Hum Dev.* 1990;30:263–85.
- Zanetti O, Frisoni GB, Bianchetti A, Tamanza G, Cigoli V, Trabucchi M. Depressive symptoms of Alzheimer caregivers are mainly due to personal rather than patient factors. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13:358–67.
- Brodaty H, Green A. Defining the role of the caregiver in Alzheimer's disease treatment. *Drugs Aging.* 2002;19:891–8.
- Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, Lopez-Pousa S, Lopez-Arrieta JM, et al. Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis.* 2010;19:601–15.
- Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr.* 2009;21:813–24.
- Jones RW. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18(Suppl 1):S7–13.
- Cockrell JR, Folstein MF. Mini-Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull.* 1988;24:689–92.
- Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdieu I. Rivastigmine monotherapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract.* 2006;60:110–8.
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1982;140:566–72.
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61–5.

19. Alonso J, Prieto L, Anto JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:771–6.
20. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist*. 1980;20:649–55.
21. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32:50–5.
22. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74.
23. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308–14.
24. Covinsky KE, Newcomer R, Fox P, Wood J, Sands L, Dane K, et al. Patient and caregiver characteristics associated with depression in caregiver characteristics associated with dementia. *J Gen Intern Med*. 2003;18:1006–14.
25. Ferrara M, Langiano E, Di Brango T, De Vito E, Di Cioccio L, Bauco C. Prevalence of stress, anxiety and depression in with Alzheimer caregivers. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:93.
26. Gaugler JE, Mittelman MS, Hepburn K, Newcomer R. Predictors of change in caregiver burden and depressive symptoms following nursing home admission. *Psychol Aging*. 2009;24:385–96.
27. Hornillos Jerez C, Crespo Lopez M. [Features of support groups for the caregivers of relatives with Alzheimer's disease: an exploratory analysis]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:308–15.
28. Sevilla C, Jimenez Caballero PE, Alfonso V, Gonzalez-Adalid M. Current treatments of Alzheimer disease: are main caregivers satisfied with the drug treatments received by their patients? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:196–205.
29. Schnaider Beerl M, Silverman JM, Schmeidler J, Wysocki M, Grossman HZ, Purohit DP, et al. Clinical dementia rating performed several years prior to death predicts regional Alzheimer's neuropathology. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:392–8.
30. Souetre EJ, Qing W, Vigoureaux I, Dartigues JF, Lozet H, Lacomblez L, et al. Economic analysis of Alzheimer's disease in outpatients: impact of symptom severity. *Int Psychogeriatr*. 1995;7:115–22.
31. Hilgeman MM, Allen RS, DeCoster J, Burgio LD. Positive aspects of caregiving as a moderator of treatment outcome over 12 months. *Psychol Aging*. 2007;22:361–71.
32. Tatsumi H, Nakaaki S, Torii K, Shinagawa Y, Watanabe N, Murata Y, et al. Neuropsychiatric symptoms predict change in quality of life of Alzheimer disease patients: a two-year follow-up study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63:374–84.
33. Karttunen K, Karppi P, Hiltunen A, Vanhanen M, Valimäki T, Martikainen J, et al. Neuropsychiatric symptoms and Quality of Life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:473–82.
34. Koopmans RT, Van der Molen M, Raats M, Ettema TP. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients in the final phase of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2009;24:25–32.
35. Rosenblatt A, Onyike C, Steele C, Harper A, Harper M, et al. Correlates of caregiver-rated quality of life in assisted living: the Maryland Assisted Living study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2006;61:P311–4.
36. Olazarán J, Muniz R, Reisberg B, Pena-Casanova J, Del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63:2348–53.
37. Shega JW, Levin A, Hougham GW, Cox-Hayley D, Luchins D, Hanrahan P, et al. Palliative Excellence in Alzheimer Care Efforts (PEACE): a program description. *J Palliat Med*. 2003;6:315–20.
38. Lamanna L, Lussignoli G, Sabbatini F, Chiappa A, Di Cesare S, Lamanna L, et al. Needs of caregivers of the patients with dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51:54–8.
39. Dang S, Badiye A, Kelkar G. The dementia caregiver—a primary care approach. *South Med J*. 2008;101:1246–51.
40. Rodriguez G, De Leo C, Girtler N, Vitali P, Grossi E, Nobili F. Psychological and social aspects in management of Alzheimer's patients: an inquiry among caregivers. *Neurol Sci*. 2003;24:329–35.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Diagnóstico de la enfermedad de CADASIL en pacientes normotensos y no diabéticos con infarto lacunar[☆]

D. Cocho^{a,*}, J. Martí-Fàbregas^a, M. Baiget^b, E. Gallardo^a, E. Rio^b, A. Arboix^c, J. Ruscalleda^d y J.L. Martí-Vilalta^a

^a Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Sagrat Cor, Barcelona, España

^d Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 7 de septiembre de 2010; aceptado el 1 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 22 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

CADASIL;
Infarto lacunar;
Rictus;
Gen Notch 3;
Escala de Scheltens;
Infarto cerebral

Resumen

Introducción: la enfermedad de CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) se caracteriza por isquemia cerebrales recurrentes de tipo lacunar, habitualmente en pacientes sin factores de riesgo vascular. Analizamos la frecuencia de enfermedad de CADASIL en pacientes con infarto lacunar sin factores de riesgo vascular clásicos.

Métodos: estudiamos pacientes con un primer infarto lacunar menores de 65 años sin hipertensión, diabetes mellitus u otra causa que justificara la isquemia cerebral. Realizamos estudio inmunohistoquímico de 5 µm de espesor sobre biopsia cutánea usando el anticuerpo monoclonal anti-Notch 3 (1E4). Además del estudio inmunohistoquímico se realizó en todos los casos el estudio genético del gen Notch 3 de los exones 3, 4, 5, 6, 11 y 19.

Resultados: de 1.519 pacientes con infarto lacunar, sólo 57 (3,7%) cumplieron los criterios de selección, y 30 de ellos aceptaron participar en el estudio. Analizamos 30 pacientes con edad media de 53 años; el 50% fueron hombres y todos presentaron un primer infarto cerebral tipo lacunar. El estudio inmunohistoquímico y genético confirmó la enfermedad de CADASIL en dos pacientes (6,6%) en el exón 4 nt 622 C/T (Arg 182 Cys) y 694 T/C (Cys206Arg) respectivamente. **Conclusiones:** detectamos la enfermedad de CADASIL en un 6,6% de los pacientes menores de 65 años con un primer infarto lacunar sin hipertensión ni diabetes mellitus. El despistaje de esta enfermedad debería de ser considerado en estos casos.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] El trabajo ha sido presentado como póster en la 32th International Stroke Conference en San Francisco, California (EE.UU.) (Stroke. 2007;38:529).

* Autor para la correspondencia.

Correo electrónico: lolacocho@gmail.com (D. Cocho).

KEYWORDS

CADASIL;
 Lacunar infarct;
 Stroke;
 Notch 3 gen;
 Scheltens scale;
 Cerebral infarct

Diagnosis of CADASIL disease in normotensive and non-diabetics with lacunar infarct**Abstract**

Background: CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) is characterized by recurrent cerebral ischemic episodes of the lacunar subtype usually without traditional vascular risk factors. We investigated the frequency of CADASIL among selected patients with cerebral ischemia of the lacunar subtype.

Methods: we studied patients under 65 years old who presented cerebral ischemia of the lacunar subtype without hypertension, diabetes mellitus or other causes that explained the cerebral ischemia. On the brain biopsies, we performed immunostaining analysis on 5 μ m frozen sections with monoclonal antibody anti-Notch 3 (1E4). We also performed a genetic analysis of the Notch 3 gene (exons 3,4,5,6,11 and 19).

Results: of 1.519 patients analyzed, only 57 (3.7%) fulfilled the selection criteria, and 30 of them accepted to participate in the study. We studied 30 patients, mean age was 53 years (range 34 to 65), 50% were men and all patients suffered a lacunar stroke. Immunostaining analysis was positive in two patients (6.6%) and the genetic analysis confirmed a mutation characteristic of CADASIL in exon 4 nt 622 C/T (Arg 182 Cys) and 694 T/C (Cys206Arg) respectively.

Conclusions: CADASIL disease was present in 6.6% of patients younger than 65 years with a lacunar stroke and without hypertension or diabetes mellitus. Screening for CADASIL should be considered in these patients.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) es una enfermedad hereditaria poco frecuente caracterizada por ataques isquémicos transitorios, infartos cerebrales, demencia vascular, migraña con aura y trastornos psiquiátricos¹. Aunque el mecanismo fisiopatológico es una arteriopatía sistémica no amiloidótica ni aterosclerótica, clínicamente se manifiesta por afectación casi exclusiva del sistema central.

La enfermedad de CADASIL está causada por una mutación en el gen Notch 3. Este gen codifica un receptor transmembrana con un dominio extracelular que contiene 34 repeticiones en tándem de un factor similar a los factores de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor-like repeats* [EGF])². Las mutaciones descritas condicionan la ganancia o pérdida de un residuo de cisteína en los EGF de la porción extracelular del receptor, alterándose el número de puentes disulfuro que unen los residuos de cisteína entre sí, y con ello, la configuración tridimensional de la proteína. Estas alteraciones conducen al cúmulo patológico de la proteína Notch 3 en la pared arterial², así como a depósitos granulares osmiofílicos llamados GOM (patognomónicos de la enfermedad).

El diagnóstico puede realizarse por microscopía electrónica para la detección de los depósitos GOM³, con estudio inmunohistoquímico sobre biopsia cutánea con anticuerpos monoclonales anti Notch 3, que demuestren el cúmulo patológico de dicha proteína en la pared arterial⁴, o por estudio genético del gen Notch 3⁵. Sin embargo, el diagnóstico es difícil dada la variabilidad fenotípica de la enfermedad, incluso dentro de la misma familia, no existiendo una clara correlación geno-fenotípica.

La principal manifestación clínica de la enfermedad son los episodios recurrentes de isquemia cerebral tipo lacunar, y estos pueden confundirse con casos de isquemia lacunar de causa esporádica.

Aunque los pacientes con enfermedad de CADASIL presentan una baja prevalencia de factores de riesgo vascular, particularmente hipertensión (5-25%) y diabetes mellitus (0-4%)⁶⁻⁸, comparados con los pacientes con infarto lacunar de causa esporádica (hipertensión 40-83% y diabetes 28-41%)⁹⁻¹², aproximadamente el 18% de los pacientes con infarto lacunar de causa esporádica no presentan ningún factor de riesgo vascular u otra causa que justifique la isquemia cerebral^{9,10}. Por lo tanto, en estos casos se debería de plantear el diagnóstico diferencial con otras entidades como la enfermedad de CADASIL.

Dada la baja prevalencia de factores de riesgo vascular en los pacientes con CADASIL, nosotros evaluamos la hipótesis de que seleccionando los pacientes con infarto lacunar sin factores de riesgo vascular podemos aumentar el número de diagnósticos de esta enfermedad.

Nuestro principal objetivo fue evaluar la prevalencia de enfermedad de CADASIL en pacientes menores de 65 años con un primer infarto lacunar sin hipertensión, diabetes mellitus u otra causa que justifique la isquemia cerebral. Como objetivo secundario, dependiendo del número de casos detectados, se evaluarían las diferencias clínicas y radiológicas entre ambos grupos.

Pacientes y métodos

A partir del registro de dos hospitales terciarios de Barcelona seleccionamos retrospectivamente pacientes caucásicos menores de 65 años, con un primer infarto lacunar, sin hipertensión, diabetes mellitus u otra causa que justificara la isquemia cerebral.

Consideramos como infarto lacunar aquellos pacientes con un síndrome lacunar clásico y con una lesión isquémica cerebral sintomática, menor de 1,5 cm de diámetro en el territorio de arterias perforantes en ausencia de otra etiología¹³.

Dentro del protocolo diagnóstico se incluyó la realización de TC o RM craneal, estudio angiográfico intracraneal (angio TC, angio RM o arteriografía cerebral) ultrasonografía carotídea, ECG, ecocardiografía y analítica general con coagulación durante la hospitalización.

Se excluyeron todos aquellos pacientes con cardiopatía de riesgo embólico elevado¹⁴, estenosis arterial extra o intracraneal en el territorio del infarto lacunar superior al 50%, o presencia de otra enfermedad que pudiera justificar el infarto lacunar (por ejemplo enfermedad hematológica, vasculopatía inflamatoria, displásica o disección arterial).

El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital de la Santa Creu i Sant Pau y se solicitó el consentimiento informado a todos los pacientes.

En los casos donde se cumplieron los criterios de selección se realizó una visita médica donde se recogieron los siguientes datos: nuevos episodios isquémicos cerebrales posteriores al evento inicial (ataque isquémico transitorio, infarto lacunar, infarto no lacunar o hemorragia cerebral). Se recogieron antecedentes de migraña, trastornos psiquiátricos o crisis epilépticas. También se evaluaron antecedentes familiares de migraña, trastorno psiquiátrico, demencia o enfermedad vascular cerebral entre los familiares de primer y segundo orden.

En todos los casos durante la visita médica se realizó la extracción de sangre para el estudio genético, así como la biopsia cutánea para el estudio inmunohistoquímico.

Consideramos ataque isquémico transitorio aquel déficit neurológico focal cerebral o retiniano, de inicio brusco y causa presumiblemente vascular con una RM craneal normal¹⁵. Se consideró hipertensión arterial si el paciente seguía algún tratamiento antihipertensivo, o si se detectaron cifras de tensión arterial sistólica superiores a 140 mm Hg y/o diastólica de 90 mm Hg en dos determinaciones fuera de la fase aguda de la isquemia cerebral¹⁶.

Consideramos consumo de alcohol moderado aquel superior a 40 g/día.

Consideramos paciente diabético aquellos en tratamiento con antidiabéticos orales, insulina, dieta diabética o cifras de glucemia en ayunas superiores a 126 mg/dl¹⁷.

Consideramos hipercolesterolemia si el paciente seguía un tratamiento hipolipemiente por antecedente de hipercolesterolemia, o si la cifra de colesterol plasmático fue superior a 200 mg/dl¹⁸. Todos los pacientes fumadores dentro de los últimos cinco años considerados como fumadores¹⁹. Clasificamos la migraña de acuerdo con la *International Headache Society*²⁰.

Estudio de lesiones por resonancia magnética

Un neurorradiólogo ciego a los resultados clínicos evaluó las imágenes en secuencias de T2 y FLAIR usando la escala modificada de Scheltens²¹. Esta escala permite medir las lesiones en sustancia blanca, ganglios de la base y lesiones infratentoriales características de los pacientes con CADASIL²².

Estudio inmunohistoquímico sobre biopsia cutánea con anticuerpos monoclonales anti-Notch 3 (1E4)

Realizamos un *punch* cutáneo de 4 mm de espesor que fue congelado a -80° C hasta su análisis posterior. Para la reali-

zación del estudio inmunohistoquímico, las muestras fueron cortadas en secciones de 5 µm.

Utilizamos como anticuerpo primario el anti-Notch 3 (1E4) a una dilución 1:5 y la inmunorreactividad fue revelada con anticuerpo anti-mouse (dilución 1:50) y con 3,3'-diaminobenzidina (DAB; Sigma-Aldrich Chemie, Germany).

Consideramos un resultado negativo del análisis inmunohistoquímico cuando no se detectó acumulación en tres vasos separados⁴.

En los casos donde no se pudo realizar el estudio inmunohistoquímico se secuenció todo el gen Notch 3.

Estudio genético

El ADN se aisló de muestra sanguínea periférica usando el método de Miller et al²³. Analizamos en todos los pacientes los 6 exones más prevalentes reportados por la literatura en la enfermedad de CADASIL (exón 3, 4, 5, 6, 11, 19) de los 33 contenidos en el gen Notch 3. Las secuencias intrónicas adyacentes a los genes estudiados fueron amplificadas usando la PCR.

Consideramos el diagnóstico final de CADASIL cuando el análisis genético confirmó una mutación característica de la enfermedad, independientemente del estudio inmunohistoquímico. Consideramos un resultado negativo cuando el estudio genético fue normal (fig. 1).

Resultados

De nuestra base de datos seleccionamos 1.519 pacientes con infarto lacunar. De ellos, 57 pacientes presentaron un primer infarto lacunar, fueron menores de 65 años y no presentaron hipertensión arterial ni diabetes mellitus ni otra causa que justificara la isquemia cerebral. De los 57 pacientes, sólo 30 aceptaron participar en el estudio.

Los pacientes presentaron una edad media de 52,7 ± 7,3 años (rango entre 34 y 65), y el 50% fueron hombres. El tiempo medio de seguimiento desde el primer infarto cerebral hasta el momento del estudio genético fue de 5,1 años (rango entre 1 y 17).

Como muestra la tabla 1 dos tercios de los pacientes tuvieron al menos un factor de riesgo vascular: 40% hipercolesterolemia, 16,6% consumo moderado de alcohol y 23,3% fueron fumadores.

El síndrome lacunar fue sensitivo puro en 28 pacientes, y sensitivo-motor en dos. Todos los pacientes tuvieron un estudio de neuroimagen (RM en un 93,3% y TC craneal en un 6,6%). La cuantificación de la escala de Scheltens modificada de los 28 pacientes con RM craneal mostró una puntuación media de 12 puntos (rango entre 0 y 58). La puntuación fue ≤ 5 puntos en un 50%, entre 5-20 puntos en un 25%, entre 21-40 en un 18% y >41 en un 7% de los pacientes.

Doce pacientes sufrieron una recurrencia vascular cerebral tras el primer infarto lacunar; 4 presentaron un nuevo infarto lacunar, un paciente un infarto cerebeloso y 7 pacientes sufrieron un ataque isquémico transitorio, valorados todos ellos con una nueva RM craneal.

Pacientes con enfermedad de CADASIL

La biopsia cutánea no pudo ser correctamente analizada en 6 casos por problemas técnicos. En estos 6 pacientes se

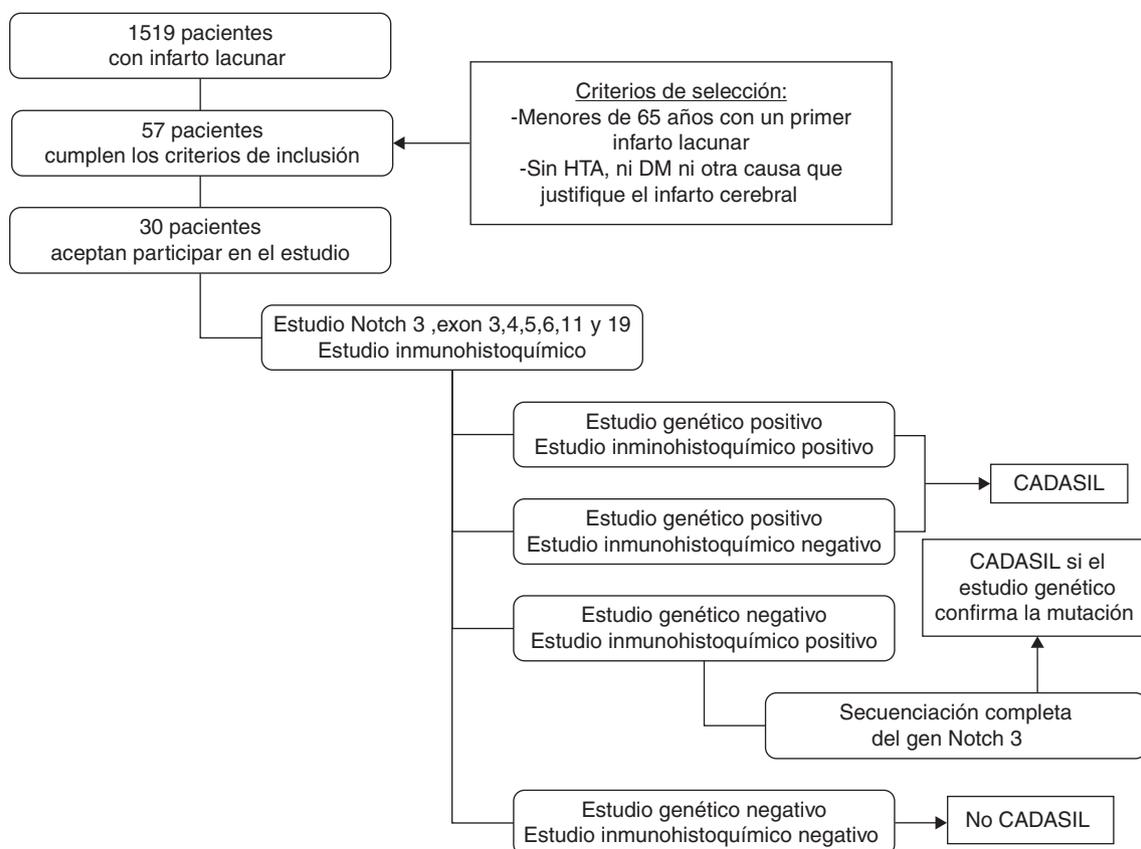


Figura 1 Organigrama diagnóstico utilizado en el estudio.

secuenció por completo el gen Notch 3, detectándose dos mutaciones, una en el exón 19 nt 3136 G/C (Ala1020Pro) y otra en el exón 13 nt 2031 C/A (Pro685Thr), pero ninguna de ellas afectó a un residuo de cisteína, y por lo tanto, no se consideraron como causa de CADASIL.

El estudio inmunohistoquímico y genético fue positivo en dos pacientes (6,6%), con una mutación en el exón 4; nt 622 C/T (Arg 182 Cys) y 694 T/C (Cys206Arg) respectivamente. Las mutaciones y polimorfismos detectados en el estudio se muestran en la tabla 2.

La puntuación global en la escala de Scheltens modificada fue mayor en los pacientes con CADASIL que en los pacientes con infarto lacunar esporádico (53 vs 9 puntos). Los dos pacientes con CADASIL mostraron afectación de sustancia blanca en el polo anterior temporal, un hallazgo ausente en el resto de pacientes. La afectación de los ganglios de la base fue mayor en los pacientes con CADASIL (media de 21,5 vs 1,5 puntos), y ningún paciente con infarto lacunar de causa esporádica puntuó más de 20 puntos en esta área.

Respecto a la distribución de factores de riesgo vascular, la recurrencia vascular cerebral o los antecedentes familiares de migraña, crisis comiciales, demencia o patología vascular cerebral fueron similares en ambos grupos (tabla 1).

Discusión

En nuestro estudio detectamos que el 6,6% de los pacientes menores de 65 años con un primer infarto lacunar sin

hipertensión ni diabetes mellitus presentaron una enfermedad de CADASIL.

Aunquedetectamos cuatro mutaciones en el gen Notch 3, sólo dos causaron una enfermedad de CADASIL (Cys 206Arg y Arg 182 Cys). Las otras dos mutaciones no han sido previamente descritas (Pro 685Thr y Ala1020Pro), y no afectaron a ningún residuo de cisteína, por lo que desconocemos su papel fisiopatológico, pudiendo tratarse de mutaciones de la enfermedad de CADASIL que no afectan a residuos de cisteína²⁴.

El infarto lacunar representa entre el 11 y 20% de todos los infartos cerebrales^{25,26}. Los primeros estudios sugirieron que el mecanismo fisiopatológico del infarto lacunar era la microateromatosis o lipohialinosis de las arterias perforantes cerebrales debida a la hipertensión arterial. Sin embargo, estudios anatomopatológicos posteriores demostraron que algunos pacientes con infarto lacunar no presentaban estos hallazgos en las arterias perforantes, y que el infarto lacunar podía deberse a otros mecanismos etiológicos²⁷.

Un estudio reciente evaluó las características diferenciales entre los pacientes con infarto lacunar con y sin hipertensión²⁸. El estudio demostró un aumento significativo de sexo masculino, edad superior a 85 años y diabetes significativas en el subtipo clínico de infarto lacunar, distribución radiológica de la lesión u otros factores de riesgo vascular. Por lo tanto, las características más frecuentes en los pacientes con infarto lacunar sin hiper-

Tabla 1 Características demográficas, factores de riesgo vascular y antecedentes familiares en los pacientes con CADASIL y con infarto lacunar de causa esporádica.

	Pacientes con infarto lacunar de causa esporádica N=28	Pacientes con CADASIL N=2
Sexo mujer (n)	13	2
Edad media (años)	52,3	58
Factores de riesgo vascular (n)	18	2
Hipercolesterolemia	10	2
Alcohol > 40 g/día	5	0
Tabaquismo	7	0
Recurrencia vascular (n)	12	2
Ataque	8	2
Infarto isquémico transitorio	4	1
Hemorragia	0	0
Migraña (n)	12	1
Crisis comiciales (n)	4	1
Enfermedad psiquiátrica (n)	14	1
<i>(N) Historia familiar de:</i>		
Migraña	8	1
Crisis comiciales	3	0
Enfermedad psiquiátrica	11	2
Isquemia cerebral	15	2
Demencia	9	1

Tabla 2 Mutaciones y polimorfismos detectados en el estudio.

	Nucleótido	Aminoácido
<i>Mutaciones</i>		
Exón 4	622C/T	Arg182Cys
Exón 4	694T/C	Cys206Arg
Exón 13	2031C/A	Pro685Thr
Exón 19	3136G/C	Ala1020Pro
<i>Polimorfismos</i>		
Exón 3	379C/T	
Exón 4	682A/G	
Exón 16	2614C/T	
Exón 17	2818A/G	
Intrón 7	15G/A	
Intrón 17	21G/A	

tensión no parecen corresponder al perfil de pacientes con CADASIL.

Dado que entre el 25 y 40% de los pacientes con infarto lacunar no presentan hipertensión²⁹⁻³¹, y que en el 18% de los pacientes con infarto lacunar no se detecta ningún factor de riesgo vascular que justifique la isquemia cerebral¹⁰, en estos casos se deberían excluir otros mecanismos fisiopatológicos.

La enfermedad de CADASIL se caracteriza por episodios de isquemia cerebral recurrentes de tipo lacunar en pacientes jóvenes, que habitualmente no presentan factores de riesgo vascular clásicos.

Un estudio previo evaluó la rentabilidad del despistaje de la enfermedad de CADASIL en pacientes con infarto lacunar con y sin leucoaraiosis³². El estudio demostró que el 0,05% de los pacientes con infarto lacunar presentaba una enfermedad de CADASIL. Sin embargo, cuando analizaron estos resultados seleccionando a los pacientes menores de 65 años y con leucoaraiosis, la prevalencia aumentó hasta un 2%, y hasta un 11% cuando seleccionaron los menores de 45 años. Sin embargo, este estudio no excluyó los pacientes según la presencia de factores de riesgo vascular.

Nuestro estudio es el primero en realizar un despistaje de la enfermedad de CADASIL en pacientes con infarto lacunar, seleccionados por edad, hipertensión y diabetes mellitus, y hemos detectado una prevalencia de la enfermedad mayor a la publicada en estudios previos cuando se seleccionan los pacientes por edad inferior a 65 años y leucoaraiosis (6 vs 2%)³².

Aunque el estudio inmunohistoquímico no se ha aprobado para el diagnóstico de la enfermedad de CADASIL³³, nosotros incluimos este estudio porque el espectro de mutación de la enfermedad en la población española es desconocido, y el estudio genético del gen completo es demasiado costoso.

Al incorporar el estudio inmunohistoquímico pudimos confirmar el depósito de proteína Notch 3 en la pared de los vasos antes de localizar la mutación. En estos casos, si el estudio genético de los 6 exones no hubiera demostrado ninguna alteración, se habría secuenciado por completo el gen (situación no presentada en el estudio). Y por el contrario, al obtener un estudio genético negativo con ausencia de depósitos en el estudio inmunohistoquímico, nos permitió no tener que secuenciar todo el gen.

Nuestro estudio presenta diversas limitaciones: a) los pacientes fueron seleccionados retrospectivamente a partir de una base de datos, y solo la mitad de los pacientes que cumplen los criterios de selección participaron en el estudio, lo cual puede ser una fuente de confusión; b) no secuenciamos por completo el gen en todos los pacientes, y por lo tanto, podríamos no haber detectado la mutación en algunos casos; c) la enfermedad de CADASIL puede presentarse en pacientes diabéticos o con hipertensión, por lo que al excluir estos pacientes en nuestro estudio se podría haber excluido algún paciente con CADASIL; d) el estudio inmunohistoquímico es un método nuevo en el diagnóstico de esta enfermedad que aún no ha sido aprobado, y e) el número de pacientes estudiados es pequeño, lo cual no nos permite evaluar diferencias clínicas entre ambos grupos y limita la generalización de nuestros resultados.

En conclusión, el 6,6% de los pacientes con infarto lacunar menores de 65 años sin hipertensión, diabetes mellitus u otra causa que explique el infarto cerebral presentaron una enfermedad de CADASIL, y por lo tanto, en nuestra opinión el despistaje de esta enfermedad debería ser considerado en estos casos. Futuros estudios con muestras más amplias podrán confirmar nuestros resultados, así como valorar el papel fisiopatológico de las nuevas mutaciones detectadas en el estudio.

Conflicto de intereses

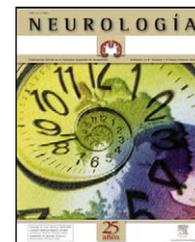
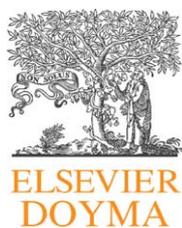
Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. A Joutel del Hospital Lariboisière (París, Francia) la donación de los anticuerpos monoclonales anti Notch 3 (1E4), ya que sin su colaboración este estudio no hubiera sido posible.

Bibliografía

- Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Bruning R, Muller-Hocker J, Rungger G, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: Clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol*. 1998;44:731–9.
- Joutel A, Andreux F, Gaulis S, Domenga V, Cecillon M, Battail N, et al. The ectodomain of the Notch3 receptor accumulates within the cerebrovasculature of CADASIL patients. *J Clin Invest*. 2000;105:597–605.
- Baudrimont M, Dubas F, Joutel A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. *Stroke*. 1993;24:122–5.
- Joutel A, Favrole P, Labauge P, Chabriat H, Lescoat C, Andreux F, et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. *Lancet*. 2001;358:2049–51.
- Ruchoux MM, Maurice CA. CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1997;56:947–64.
- O'Sullivan M, Rich PM, Barrick TR, Clark CA, Markus HS. Frequency of subclinical lacunar infarcts in ischemic leukoariosis and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003;24:1348–54.
- Singhal S, Bevan S, Barrick T, Rich P, Markus HS. The influence of genetic and cardiovascular risk factors on the CADASIL phenotype. *Brain*. 2004;127:2031–8.
- Peters N, Herzog J, Opherck C, Dichgans M. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects: Progression patterns and implications for clinical trials. *Stroke*. 2004;35:1603–8.
- Arboix A, Martí-Vilalta JL, García JH. Clinical study of 227 patients with lacunar infarcts. *Stroke*. 1990;21:842–7.
- Tuszynski MH, Petito CK, Levy DE. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke*. 1989;20:990–9.
- Arauz A, Murillo L, Cantu C, Barinagarrementeria F, Higuera J. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: Risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases. *Stroke*. 2003;34:2453–8.
- Kappelle LJ, van Gijn J. Lacunar infarcts. *Clin Neurol Neurosurg*. 1986;88:3–17.
- Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24:35–41.
- Kittner SJ, Sharkness CM, Sloan MA, Price TR, Dambrosia JM, Tuhim S, et al. Infarcts with a cardiac examination of embolism in the ninds stroke data bank: Neurologic examination. *Neurology*. 1992;42:299–302.
- Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002;347:1713–6.
- Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J, Beilin L, Hansson L, et al. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the management of Hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21:1009–60.
- Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: New criteria. *Am Fam Physician*. 1998;58, 1355-1362, 1369-1370.
- Summary of the Second Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA*. 1993; 269:3015-3023.
- Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993;269:232–6.
- Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. *Headache Classification Committee of the International Headache Society*. *Cephalalgia*. 1988; 8 Suppl 7:1-96.
- Scheltens P, Barkhof F, Leys D, Pruvo JP, Nauta JJ, Vermersch P, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci*. 1993;114:7–12.
- O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, Deasy N, Powell JF, Markus HS. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*. 2001;56:628–34.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cell. *Nucleic Acids Res*. 1988;16:1215.
- Mazzei R, Conforti FL, Lanza PL, Sprovieri T, Lupo MR, Gallo O, et al. A novel Notch3 gene mutation not involving a cysteine residue in an Italian family with CADASIL. *Neurology*. 2004;63:561–4.
- Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother*. 2009;9:179–96.
- Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: The Oxfordshire community stroke project. *Stroke*. 1987;18:545–51.
- Fisher CM. Capsular infarcts: The underlying vascular lesions. *Arch Neurol*. 1979;36:65–73.
- Arboix A, Altes E, García-Eroles L, Massons J. Clinical study of lacunar infarcts in non-hypertensive patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12:232–6.
- Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry. *Neurology*. 1978;28:754–62.
- Nelson RF, Pullicino P, Kendall BE, Marshall J. Computed tomography in patients presenting with lacunar syndromes. *Stroke*. 1980;11:256–61.
- Weisberg LA. Lacunar infarcts: Clinical and computed tomographic correlations. *Arch Neurol*. 1982;39:37–40.
- Dong Y, Hassan A, Zhang Z, Huber D, Dalageorgou C, Markus HS. Yield of screening for CADASIL mutations in lacunar stroke and leukoariosis. *Stroke*. 2003;34:203–5.
- Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, van den Boom R, Maat-Schieman ML, van Buchem MA, van Houwelingen HC, et al. Evaluation of diagnostic Notch3 immunostaining in CADASIL. *Acta Neuropathol*. 2003;106:107–11.



ORIGINAL

¿Es el cociente normalizado internacional un factor pronóstico de mortalidad en hemorragias intracerebrales?☆

L.D. Sousa^{a,*}, J.P. Zorrilla^a, M.F. Latini^a, P. Álvarez Abut^a, M. Ayala^a, L.M. Romano^a, S. Gonorazky^a, P. Ioli^a y L. Ricci^b

^a Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina

^b Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina

Recibido el 10 de septiembre de 2010; aceptado el 21 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 16 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Hemorragia cerebral;
Volumen;
Anticoagulación;
Cociente normalizado
internacional;
Pronóstico;
Mortalidad

Resumen

Introducción: El uso de anticoagulantes orales (ACO) es considerado predictor independiente de mortalidad en pacientes con hemorragias intracerebrales (HIC), siendo incierto el rol del cociente normalizado internacional (INR). El objetivo de este trabajo es evaluar la asociación entre la ACO y el valor del INR, y el volumen de los HIC, así como determinar la relación entre ambas variables y la mortalidad.

Pacientes y métodos: Se analizaron retrospectivamente todos los pacientes con HIC incluidos en el registro cerebrovascular del Hospital Privado de Comunidad, entre diciembre de 2003 y mayo de 2009 inclusive. Los volúmenes de los hematomas (variable dependiente) se calcularon sobre la primera imagen realizada, utilizando el método abc/2. Las variables independientes fueron edad, sexo, factores de riesgo vascular, localización del sangrado, volcado intraventricular, gravedad clínica (escala de Glasgow), tiempo para la realización de la imagen, antiagregación y valor del RIN al ingreso. También se analizó la relación entre todas las variables mencionadas y la mortalidad.

Resultados: Se identificó a 327 pacientes con HIC (35 recibían ACO). Fue mayor la mediana de volumen de los anticoagulados (55 ml vs 24 ml $p < 0,05$), no encontrándose asociación estadísticamente significativa entre el volumen y las demás variables. En el análisis multivariable se observó mayor mortalidad estadísticamente significativa asociada al volumen, no así a la anticoagulación.

Conclusiones: La ACO se asoció a un mayor volumen inicial del hematoma, no encontrándose correlación entre el valor de INR y dicho volumen. El volumen de la HIC se relacionó directamente a la mortalidad; sin embargo, a igualdad de volumen el valor de INR no se asoció a mayor mortalidad.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

☆ Presentado como póster en el XLVI Congreso Argentino de Neurología. Sociedad Neurológica Argentina. Mar del Plata, 14 al 17 de octubre de 2009.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leandro-d-sousa@hotmail.com (L.D. Sousa).

KEYWORDS

Intracerebral
haematomas;
Volume;
Anticoagulation;
International
normalised ratio;
Prognosis;
Mortality

Is the international normalised ratio a prognostic factor of mortality in intracerebral haemorrhage?**Abstract**

Background: Oral anticoagulant therapy (ACO) is considered an independent predictor of mortality in patients with intracerebral haemorrhage (ICH), with the role of the international normalised ratio (INR) being unclear. The aim of this work is to evaluate the relationship between ACO and the INR value and the ICH volume, and to determine the relationship between both variables and mortality.

Patients and methods: Patients were retrospectively analysed using the Private Community Cerebrovascular Hospital Register (Registro Cerebrovascular del Hospital Privado de Comunidad), between December 2003 and May 2009. Volumes of the haematomas (dependent variable) were calculated from the first image performed, using the abc/2 method. Independent variables were age, gender, vascular risk factors, site of bleeding, intraventricular dump, clinical severity (Glasgow scale), time to image, antiplatelet drugs, and INR value on admission. An analysis of the relationship between all these variables and mortality was also performed.

Results: A total of 327 patients with HIC were identified (35 with ACO). Median volume was higher in the anticoagulated patients (55 ml vs 24 ml $P < .05$), with no statistically significant relationship between volume and the other variables. In the multivariate analysis, a statistically significant higher mortality associated to volume was observed, but not with anticoagulation.

Conclusions: Oral anticoagulation was associated with a higher volume of the haematoma, with no correlation between the INR value and volume. The HIC volume was directly related to mortality, however, like the volume, the INR was not associated with increased mortality.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El uso de anticoagulantes orales (ACO) previo a una hemorragia intracerebral (HIC) es un predictor independiente de mortalidad¹⁻³. A su vez, la anticoagulación no sólo incrementa el riesgo de HIC, sino también aumenta la severidad de ésta cuando se produce^{3,4}. En las últimas décadas se incrementó el número de HIC asociadas a anticoagulación (HIC-ACO), representando el 20% de todas las HIC¹⁻⁷.

Entre los factores que influyen en el pronóstico de las HIC, el volumen del hematoma al momento de la consulta y la expansión del hematoma después de su presentación son variables importantes que podrían estar influenciadas por el uso de anticoagulantes^{8,9}.

El cociente normalizado internacional (INR) es una medida estándar para estimar el nivel de anticoagulación oral, siendo incierto su papel como factor pronóstico, con resultados diferentes en las series publicadas. De existir relación entre la intensidad de la anticoagulación y el desenlace clínico de las HIC, sería fundamental la implementación de estrategias para revertir rápidamente el efecto anticoagulante. Asimismo, sería de relevancia el control estricto de los pacientes anticoagulados, con el propósito de que se mantengan dentro de niveles adecuados de anticoagulación^{3,6,8,10}.

El objetivo de este trabajo es evaluar la asociación entre la ACO y el valor del INR, y el volumen de los HIC, así como determinar la relación entre ambas variables y la mortalidad.

Material y métodos

Se registró a todos los pacientes con diagnóstico de HIC incluidos consecutivamente en el registro cerebrovascular

del Hospital Privado de Comunidad, entre diciembre de 2003 y mayo de 2009 inclusive. Se excluyeron las HIC secundarias a trauma, tumor, transformación hemorrágica de infarto, rotura de aneurisma o malformación vascular. Todos los pacientes fueron evaluados por neurólogos en la guardia de emergencias y permanecieron internados en la unidad de cuidados neurológicos. A todos los pacientes anticoagulados se les suspendió inmediatamente dicho tratamiento, aplicándose en forma inmediata tratamiento con 10 mg de vitamina K por vía endovenosa y plasma fresco congelado según valores de INR y el peso del paciente.

Los volúmenes de los hematomas (variable dependiente) se calcularon sobre la primera imagen realizada luego del evento, utilizando el método abc/2¹¹. Las variables independientes fueron edad, sexo, factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo), localización del sangrado (supratentorial), presencia de volcado intraventricular, gravedad clínica (medida por escala de Glasgow), tiempo para la realización de la imagen, antiagregación y valor de INR al ingreso. Se los clasificó en forma arbitraria según presentaran INR < 1,2, entre 1,2 y 2, entre 2,1 y 3, y mayor de 3. Todas las variables estaban previamente definidas en el manual del registro cerebrovascular del Hospital Privado de Comunidad (www.hpc.org.ar).

El desenlace analizado fue la letalidad al día 30 posterior a la HIC en pacientes, con y sin anticoagulación. En los pacientes sin información del desenlace por el registro, ésta se obtuvo de consultas posteriores, el registro interno hospitalario de mortalidad, o por contacto directo con el paciente o su familiar.

Análisis estadístico

Se estableció un nivel de significación de $\alpha = 0,05$ para el análisis estadístico. Para el análisis de la relación entre

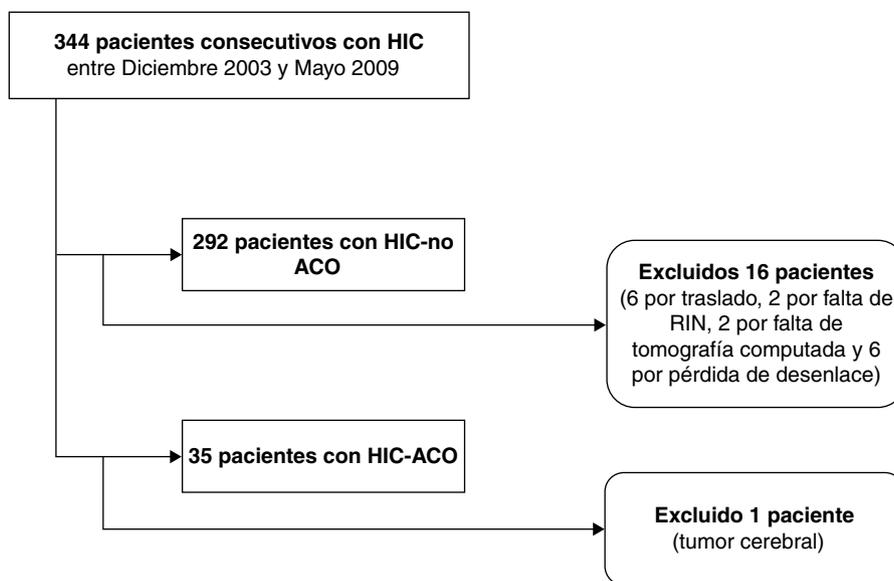


Figura 1 Flujograma.

las diferentes variables independientes y el volumen, que no presenta una distribución normal, se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Para valorar la asociación entre variable de mortalidad y el volumen del hematoma con la prueba de Mann-Whitney, y con la prueba de la chi al cuadrado para su relación con la anticoagulación, la antiagregación y la localización supratentorial. Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariado se incluyeron en la prueba de regresión logística. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 11.0.

Resultados

Se identificó a 344 pacientes con diagnóstico HIC, excluyéndose en el grupo HIC-no ACO 16 pacientes (6 por traslado, 2 por falta de INR al ingreso, 2 por falta de tomografía computarizada y 6 por pérdida de desenlace) y en el grupo HIC-ACO, uno por sospecha de hemorragia secundaria a proceso tumoral. Se incluyó para el análisis a 292 pacientes con HIC y 35 HIC-ACO (fig. 1). La distribución de los pacientes según las variables analizadas se muestra en la tabla 1.

La ACO se correlacionó con el mayor volumen inicial de la HIC, siendo la mediana de volumen entre pacientes ACO 55 ml, y 24 ml entre los no ACO ($p=0,02$) (fig. 2). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el volumen y el INR (ρ de Spearman= $0,105$; $p=0,058$).

Se observó mayor mortalidad con el incremento del volumen, con una mediana entre los vivos de 22 ml, y entre los fallecidos 86 ml (fig. 3). También se observó mayor mortalidad en pacientes con ACO (60% vs 35%) en el análisis univariable (fig. 4). Al ajustar el INR con el volumen en la prueba de regresión logística, no se observó asociación estadísticamente significativa con la mortalidad (fig. 5).

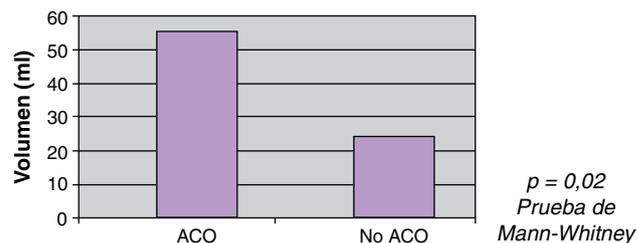


Figura 2 Relación entre los pacientes con ACO y volumen del hematoma.

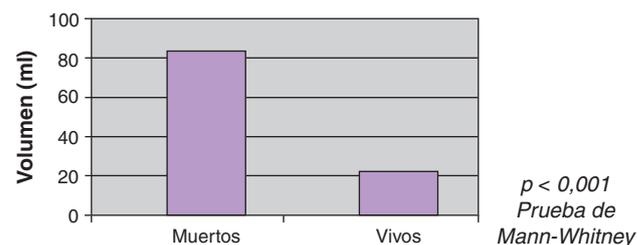


Figura 3 Asociación entre el volumen del hematoma y la mortalidad en el total de pacientes.

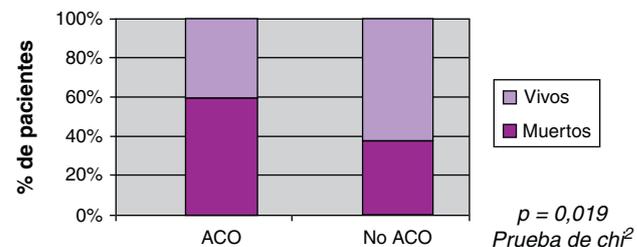
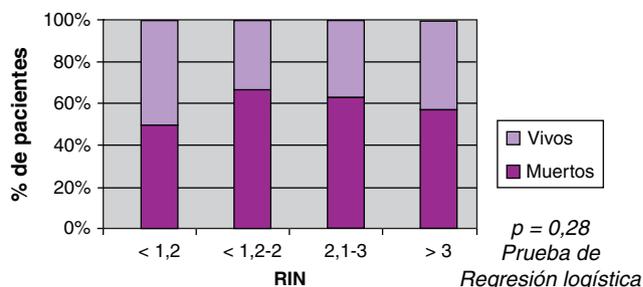


Figura 4 Relación entre ACO y mortalidad.

Tabla 1 Distribución de los pacientes según las variables evaluadas y su relación con el volumen de la HIC

	N.º	Mediana de volumen (ml)	p
Total	327	25	
Edad			
> 80 años	112	27,5	0,27 ^a
< 80 años	215	24	
Sexo			
Masculinos	166	23,25	0,49 ^a
Femeninos	161	27,5	
Hipertensión arterial			
Sí	240	25,5	0,44 ^a
No	87	22,5	
Diabetes			
Sí	38	28,15	0,3 ^a
No	289	25	
Dislipemia			
Sí	76	32,45	0,22 ^a
No	251	23	
Tabaquismo			
Sí	23	38	0,12 ^a
No	304	24,5	
Escala de Glasgow			
< 9	77	88,8	0,001 ^a
≥ 9	250	33,6	
Antiagregación			
Sí	55	35	0,42 ^a
No	272	24,5	
ACO			
Sí	35	55	0,02 ^a
No	292	24	
RIN			
< 1,2	294	23	0,105 ^b
1,2-2	9	110	
2,1-3	8	32	0,058 ^b
> 3	16	53	
Localización			
Supratentorial	289	26	0,12 ^a
Infratentorial	53	31	
Volcado intraventricular			
Sí	205	18	0,12 ^a
No	122	60	
Tiempo a imagen			
Menos de 12 h	227	27	0,12 ^a
Más de 12 h	100	23,25	

^a Prueba de Mann-Whitney.^b Rho de Spearman.**Figura 5** Mortalidad según el valor del INR.

nificativamente mayor que en los no tratados, llegando al 60% a los 30 días de ocurrido el ictus. Esto puede explicarse parcialmente por el mayor volumen del hematoma observado en este grupo de pacientes, variable ampliamente aceptada en la literatura como factor de pobre desenlace en esta patología^{12,13}. Cifras similares de volumen del hematoma fueron presentadas en estudios previos^{6,14-17}.

Una limitación del trabajo es que no se ha podido conocer la frecuencia, la amplitud y la duración del aumento del sangrado intracraneal en el global de la serie ni en los ACO, debido a que no se han realizado imágenes seriadas. La aparición del hematoma luego de la presentación del ictus sería causante del exceso de mortalidad en este grupo de pacientes, aunque no está ampliamente aceptado, ya que se ha comunicado aumento progresivo del tamaño en hematomas no relacionados a ACO¹⁸. Esta apreciación podría estar sobreestimada por la mayor celeridad con la que se realizarían imágenes cerebrales a pacientes anticoagulados y la realización de imágenes seriadas en estos pacientes⁶⁻⁹.

Hay escasos trabajos que estudien la relación entre el grado de anticoagulación y el volumen inicial de las HIC. Un estudio reciente muestra que el aumento significativo del volumen de los hematomas ocurre con valores de INR mayores a 3, proponiendo a la expansión del hematoma en las primeras horas como responsable⁸. Dos estudios previos no muestran relación entre el grado de anticoagulación y el volumen, postulando un fenómeno del «todo o nada»^{6,7}. No hemos encontrado en la literatura publicaciones de mortalidad de acuerdo con valores de INR. En nuestro trabajo no hallamos asociación significativa entre valor del INR y el volumen, así como tampoco con la mortalidad a 30 días.

Conclusión

Los pacientes anticoagulados presentan una mayor mortalidad por HIC que los pacientes no tratados. Este desenlace sería independiente del valor de INR al momento de recibir el tratamiento, lo cual implica que el sólo hecho de recibir tratamiento, anticoagulante, a pesar de adecuados controles, agrava el pronóstico.

No obstante, las recomendaciones actuales en la HIC orientan a corregir la alteración de coagulación de manera rápida, quedando por confirmar qué tipo de tratamiento es

Discusión

Nuestro estudio muestra que la mortalidad por HIC en los pacientes tratados con anticoagulantes orales es sig-

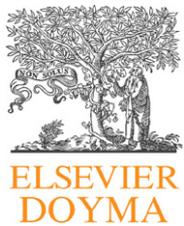
el más conveniente para cambiar la historia natural de esta patología en este subgrupo de pacientes¹⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

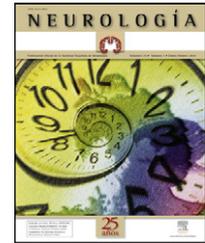
Bibliografía

1. Wintzen AR, De Jonge H, Loeliger EA, Bots GTAM. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment. A population study. *Ann Neurol*. 1984;16:553–8.
2. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissella B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1182–6.
3. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg DE. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004;164:880–4.
4. Fogelholm R, Eskola K, Kiminkinen T, Kunnamo I. Anticoagulant treatment as a risk factor for primary intracerebral haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:1121–4.
5. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke*. 1995;26:1471–7.
6. Franke CL, De Jonge J, Van Swieten JC, Op de Coul AA, Van Gin J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke*. 1990;21:726–30.
7. Flaherty ML, Kissella B, Woo D, Kleindorfer D, Alwel K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:116–21.
8. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissella B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008;71:1084–9.
9. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand JO. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2004;63:1059–64.
10. Radberg JA, Olsson JE, Radberg CT. Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*. 1991;22:571–6.
11. Franke CL, Broderick JP, Anderson WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volume. *Stroke*. 1996;27:1304–5.
12. Romano LM, Ioli P, Gonorazky SE. Variables predictivas de letalidad y validación externa de la escala original de hemorragia intracerebral espontánea. *Revista Neurológica Argentina*. 2007;32:94–9.
13. Romano LM, Ioli P, Gonorazky SE. Desarrollo y validación de la escala predictiva de mortalidad (ReC-HPC) en la hemorragia intracerebral primaria. *Neurología Argentina*. 2009;2:75–81.
14. Garibi J, Bilbao G, Pomposo I, Hostalot C. Prognostic factors in a series of 185 consecutive spontaneous supratentorial intracerebral haematomas. *Br J Neurosurg*. 2002;16:355–61.
15. Franke CL, Van Swieten JC, Algra A, Van Gijn J. Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:653–7.
16. Portenoy RK, Lipton RB, Berger AR, Lesser ML, Lantos G. Intracerebral haemorrhage: a model for the prediction of outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50:976–9.
17. Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, Saveland H. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population. *J Neurosurg*. 2002;97:531–6.
18. Chen ST, Chen SD, Hsu CY, Hogan EL. Progression of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1989;39:1509–14.
19. Morgenstren LB, Hemphill C, Anderson C, Becker C, Broderick JP, Connolly S, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010;41:2108–29.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Evaluación de la satisfacción médico/paciente con el uso del ‘‘*Parkinson’s Disease Dementia-Short-Screen*’’ (PDD-SS): un test de cribado para la demencia en la enfermedad de Parkinson (estudio DIFUSION)

J. Kulisevsky^{a,d,*}, J. Pagonabarraga^a, G. Llebaria^a, B. Hernández^b y J. Arranz^c,
en representación del Grupo de Investigadores del estudio DIFUSION[◇]

^a Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Novartis Farmacéutica S.A., Barcelona, España

^c Laboratorios Esteve, Barcelona, España

^d CIBERNED

Recibido el 31 de enero de 2011; aceptado el 12 de marzo de 2011

Accesible en línea el 28 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Demencia;
Enfermedad
de Parkinson;
Test de diagnóstico;
Cribado;
Satisfacción;
Cuestionarios

Resumen

Introducción: La enfermedad de Parkinson (EP) carece de escalas neuropsicológicas específicas para valorar las alteraciones cognitivas más relevantes en la EP, lo que ha condicionado la utilización de criterios subjetivos o de instrumentos diseñados para otras patologías, dificultando la comparación entre estudios o el seguimiento de los pacientes. Recientemente se ha validado un test de cribado para la demencia en la EP (*Parkinson’s Disease Dementia-Short Screen* [PDD-SS]). Evaluar el grado de satisfacción de los pacientes e investigadores con el uso del PDD-SS en la práctica clínica habitual.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, transversal, multicéntrico y nacional en 471 pacientes con EP. El grado de satisfacción de los pacientes se midió mediante un cuestionario cuyos ítems puntuaban según una escala analógica-visual de 0-10 puntos (0 = totalmente en desacuerdo, 10 = completamente de acuerdo), mientras que en los investigadores se determinó según una escala Likert de 1-5 puntos (1 = totalmente en desacuerdo, 5 = completamente de acuerdo).

Resultados: El 36,3% (n=171) de los pacientes presentó demencia asociada a EP según el PDD-SS, considerándose un 77,3% satisfechos con su uso. La satisfacción medida total de los investigadores fue de 3,6 ± 0,6 puntos. El 90% (n=45) de ellos reportó una puntuación global > 3 punto en el cuestionario de satisfacción. La valoración media de la percepción de aplicabilidad, manejabilidad y fiabilidad del PDD-SS entre los investigadores fue de 3,5 ± 0,7; 3,7 ± 0,6 y 3,1 ± 0,5 puntos, respectivamente.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jkulisevsky@santpau.cat (J. Kulisevsky).

◇ La relación de los Miembros del Grupo de Investigadores del estudio DIFUSION se presenta al final del trabajo.

KEYWORDS

Dementia;
 Parkinson's disease;
 Diagnostic test;
 Screening;
 Satisfaction;
 Questionnaires

Conclusión: Los pacientes con EP, así como la mayoría de los investigadores se mostraron satisfechos con el uso del PDD-SS en la práctica clínica habitual.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Evaluation of doctor/patient satisfaction with the use of the Parkinson's Disease Dementia-Short Screen (PDD-SS): a screening test for dementia in Parkinson's disease (DIFFUSION study)

Abstract

Introduction: Parkinson disease (PD) has no specific neuropsychological scales for assessing the most significant cognitive impairment in PD, which has determined the use of subjective criteria or instruments designed for other diseases, making difficult the comparison between studies or the follow-up of patients. A screening test for dementia in PD (Parkinson's Disease Dementia-Short Screen [PDD-SS]) has recently been validated. To assess the degree of satisfaction of patients and researchers through the use of PDD-SS in clinical practice.

Patients and methods: An observational, cross-over, multicentre and national study was conducted on 471 patients with PD. The degree of patient satisfaction was measured using a questionnaire in which the items scored from 0 to 10 on a visual analogue scale (0 = strongly disagree, 10 = completely agree), while the researchers were determined on a 1-5 point Likert scale (1 = strongly disagree, 5 = completely agree).

Results: A total of 171 patients (36.3%) patients had dementia associated with PD according to the PDD-SS, of whom 77.3% said they were satisfied with its use. The overall measurement of researcher satisfaction was 3.6 ± 0.6 points. Ninety per cent ($n=45$) of them reported an overall score >3 points in the satisfaction questionnaire. The mean values of perception of applicability, usability and reliability of PDD-SS among researchers was 3.5 ± 0.7 , 3.7 ± 0.6 and 3.1 ± 0.5 points, respectively.

Conclusions: PD patients, as well as most of the researchers, were satisfied with the use of PDD-SS in clinical practice.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción/objetivo

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que afecta aproximadamente a 3 millones de pacientes en Europa y Norteamérica y se caracteriza por un fenotipo básico de déficits motores (acinesia, rigidez, temblor y alteraciones posturales) junto con otras complicaciones neurológicas que se desarrollan durante la larga progresión de la enfermedad¹. Entre éstas destacan las alteraciones de tipo cognitivo, afectivo y conductual, que pueden aparecer desde los estadios tempranos de la enfermedad y llegar a ser más difíciles de abordar que las manifestaciones motoras².

La prevalencia de demencia en los pacientes con EP oscila entre el 20 y el 40%³, mientras que el riesgo de desarrollar demencia durante el curso de la enfermedad es entre 4 y 6 veces mayor que en la población control de la misma edad^{4,5}. Además, una proporción importante de pacientes con EP sin demencia pueden presentar grados variables de alteraciones cognitivas que aparecen en etapas tempranas de la enfermedad o incluso en etapas recién diagnosticadas⁶. El deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson suele manifestarse inicialmente con alteraciones más o menos sutiles de la atención, memoria, funciones visuoespaciales y funciones ejecutivas. Un subgrupo de pacientes puede presentar desde fases tempranas alteraciones de lenguaje⁷.

La ausencia de una escala neuropsicológica apropiada para valorar estas alteraciones cognitivas en la EP ha condicionado que cada experto utilice una metodología distinta y que, por lo tanto, no puedan compararse unos perfiles con otros⁸.

Cabe señalar que hasta hace poco tiempo los tests utilizados para detectar alteraciones cognitivas en la EP estaban centrados principalmente en la detección de déficits fronto-subcorticales, pero no eran sensibles para la detección de disfunciones corticales^{9,10}. Este es el caso de instrumentos no específicos para la EP como el test MDRS (*Mattis Dementia Rating Scale*) validado recientemente para su aplicación en la demencia asociada a EP¹¹, o de tests específicos para la EP como la escala SCOPA-Cog¹². Para subsanar esta carencia se desarrolló la escala *Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale* (PD-CRS), un instrumento cuyo desarrollo clínico métrico ha demostrado que resulta un test válido, fiable y útil para diagnosticar de forma precisa el deterioro cognitivo asociado a EP¹³. Esta escala se ha mostrado útil para discriminar pacientes con EP sin deterioro cognitivo, de aquellos que presentan deterioro cognitivo leve, y estos últimos, de los que presentan demencia asociada a EP. La utilidad comparativa de éste y de otros instrumentos utilizados en la valoración cognitiva de la EP ha sido revisada recientemente⁹.

La PD-CRS, que ha sido validada de manera independiente por otro grupo¹⁴, es apropiada tanto para cribado,

como para diagnóstico de demencia y ensayos terapéuticos, sin embargo, por su tiempo medio de aplicación de unos 15 min no es un test rápido de cribado de demencia en EP como, p. ej. el *Memory Impairment Screen*¹⁵ o el *Mini-Cog*¹⁶ que se aplican en la enfermedad de Alzheimer.

Dado que es bien conocido que un consumo de tiempo elevado es un factor limitante en la aplicación de escalas neuropsicológicas¹⁷ en la práctica clínica diaria se ha considerado conveniente llenar el vacío de un instrumento breve, específico para EP, capaz de ser utilizado como instrumento breve de cribado de demencia en pacientes con deterioro cognitivo asociado a la EP. En este sentido se ha validado muy recientemente¹⁸ el test "Parkinson's Disease Dementia-Short Screen" (PDD-SS). Este instrumento, el primero desarrollado para el diagnóstico de demencia asociada a EP, muestra una exactitud diagnóstica excelente, comparable a la de la MDRS, pero con un tiempo de aplicación significativamente más corto que en su versión final: sólo ocupa entre 5 y 7 min.

Como complemento a otros datos clinimétricos en el desarrollo de los instrumentos de valoración neuropsicológica es sumamente importante conocer cómo funcionan en la práctica clínica habitual. Así, el presente estudio DIFUSION fue diseñado con los objetivos de valorar la aplicabilidad y aceptabilidad del PDD-SS. Para ello un grupo amplio de neurólogos españoles utilizó la versión inicial de la PDD-SS en una muestra de 471 pacientes con EP reclutados en las diferentes comunidades autónomas y representativos de la población con EP.

Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico, transversal, multicéntrico y nacional en el que participaron pacientes de servicios de Neurología y Unidades de Parkinson de España, así como de consulta ambulatoria extrahospitalaria. Durante un período de reclutamiento de 6 meses, se incluyeron en el estudio pacientes ambulatorios de ambos sexos, de entre 40 y 85 años de edad, diagnosticados de EP según los criterios diagnósticos del *Brain Bank of London*¹⁹. Como criterios de elegibilidad, se requirió también la ausencia de cambios en la medicación antiparkinsoniana durante el mes previo y la capacidad para realizar la batería de pruebas neuropsicológicas, incluyendo todos los componentes motores asociados.

Como instrumentos de medida de la función cognitiva, se administró a todos los pacientes el Mini-Examen Cognitivo (MEC)²⁰, versión adaptada del *Mini-Mental State Examination* (MMSE)²¹, y la versión inicial de la escala PDD-SS. El PDD-SS inicial consta de 8 dimensiones: memoria verbal de fijación, fluencia verbal fonética, fluencia verbal alterante, cuestionario compuesto por cinco preguntas con respuesta dicotómica, dibujo del reloj, memoria verbal diferida por evocación libre, memoria verbal de reconocimiento recordada y funciones ejecutivas. La puntuación total de este test se obtuvo a partir de la suma de las puntuaciones obtenidas en cada uno de los ítems, siendo el rango de puntuación de la versión larga del test de 0 a 31 puntos e indicando los 0 puntos el máximo deterioro cognitivo y 31 puntos la ausencia de deterioro cognitivo. El punto de corte para el cribado de demencia se estableció en los 15,5 puntos, por

lo que puntuaciones del PDD-SS menores o iguales a 15,5 se consideraron indicativas de demencia. Este punto de corte tiene una sensibilidad del 91% y especificidad del 85%¹⁸.

La satisfacción de los pacientes con el uso del PDD-SS se evaluó mediante un cuestionario compuesto por 6 preguntas (1: el test me ha parecido fácil de hacer; 2: el test me ha parecido rápido de hacer; 3: el test me ha parecido agradable de hacer; 4: los materiales de apoyo son apropiados; 5: las preguntas me hacen sentir incómodo; 6: dificultad para comprender órdenes), valorada cada una de ellas mediante una escala analógica-visual de 10 puntos (0: mínima satisfacción; 10: máxima satisfacción). En una séptima pregunta se pedía a los pacientes que señalaran en que apartado del test habían experimentado dificultades. La puntuación total del cuestionario se obtuvo a partir de la suma de las preguntas 1, 2, 3 y 5 (en este caso se invirtió la puntuación). La puntuación máxima del test eran 40 puntos, se consideraron satisfechos aquellos pacientes con una puntuación superior o igual a 22 (55%).

En cuanto a la valoración de la satisfacción en el uso del PDD-SS por parte de los médicos, cada uno de los investigadores que participaron en el estudio cumplimentó un cuestionario de satisfacción sobre el PDD-SS de 17 preguntas. Las respuestas a las cuestiones planteadas al investigador fueron registradas mediante una escala tipo Likert, con cinco opciones de respuesta (1: totalmente en desacuerdo; 2: más bien en desacuerdo; 3: indiferente; 4: más bien de acuerdo; 5: totalmente de acuerdo). El cuestionario se dividió en tres bloques en los cuáles se valoró la percepción de manejabilidad, aplicabilidad y fiabilidad del PDD-SS. Para cada investigador se calculó un promedio de la puntuación total resultante de las respuestas a los 17 ítems del cuestionario. Se realizó el promedio de la puntuación global del cuestionario de satisfacción y la obtenida en cada bloque de preguntas.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando el paquete estadístico SAS[®] System para Windows, versión 8.2 o posterior.

El estudio recibió la aprobación de un Comité Ético de Investigación Clínica y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio.

Resultados

De los 471 pacientes incluidos en el estudio, 288 fueron varones (61,2%) y 182 mujeres (38,6%). La media de edad fue de $70,9 \pm 9,1$ años (\pm DE). En cuanto a las características sociodemográficas de los pacientes, el 17,8% manifestó no tener estudios o bien no haber completado los estudios primarios ($n=84$). Por su parte, el 54,8% de los pacientes manifestó tener estudios primarios ($n=258$), el 17,6%, estudios secundarios ($n=83$) y el 9,1%, estudios superiores ($n=43$).

El 68,6% ($n=323$) de los pacientes participantes en el estudio presentaban antecedentes clínicos o patología relevante asociada. El antecedente clínico más frecuente en la población fue la hipertensión, presente en el 38% ($n=179$) de los pacientes. Seguidamente, destacan los trastornos psiquiátricos, en el 24% de los pacientes ($n=113$), y las dislipemias en el 23,1% ($n=109$) de los pacientes.

El tratamiento más frecuente para la enfermedad de Parkinson fue la combinación de levodopa + carbidopa (70,7%, n=333). En orden de frecuencia le siguieron: pramipexol (32,5%, n=153); levodopa + carbidopa + entacapona (21,7%, n=102); rasagilina (17%, n=80) y ropirinol (10,4%, n=49).

De los 52 investigadores, el 61,5% fueron varones (n=32) y el 38,5% mujeres (n=20). En cuanto a su especialización, el 36,5% eran neurólogos generales de hospital (n=19), el 30,8% (n=16) trabajaban en unidades de Parkinson o de trastornos del movimiento y, finalmente, el 9,6% (n=5) eran neurólogos generales de consulta extrahospitalaria. El 21,2% de los investigadores (n=11) incluidos en el análisis declararon tener más de una especialización.

La puntuación total media del Mini-Examen Cognitivo en la muestra de pacientes del estudio fue de $29,0 \pm 5,4$ puntos. Se observaron diferencias significativas ($p < 0,0001$) en la proporción de pacientes con posible deterioro cognitivo según la edad: el 19,8% en los pacientes mayores de 65 años y el 7,1% de los pacientes menores de 65 años. En cuanto al PDD-SS, la puntuación total media obtenida fue de $18,5 \pm 6,3$ puntos. El 36,3% (n=171) de los pacientes presentó demencia asociada a la enfermedad de Parkinson según la puntuación de este test. Se detectó una elevada correlación, estadísticamente significativa, entre las puntuaciones obtenidas en el MEC y en el PDD-SS ($r=0,73$; $p < 0,0001$). La concordancia de los resultados obtenidos en ambos tests fue del 76,86%.

La puntuación media del cuestionario de satisfacción de los pacientes fue de $27,6 \pm 7,4$ puntos. La proporción de pacientes que se mostraron satisfechos con el uso del PDD-SS, ascendió al 77,3%. En la [tabla 1](#) se muestra la valoración de cada uno de los ítems del cuestionario de satisfacción de los pacientes.

En cuanto al apartado del test en el cual los pacientes habían experimentado dificultad, en ninguno de los apartados no encontró dificultad alguna en ninguno de los apartados del test, el 22,6% encontró dificultades en un único apartado, y sólo el 1,8% encontró dificultades en todos los apartados. Una elevada proporción de pacientes, el 38,6% declaró haber tenido dificultades en el apartado del test en el que se pedía recordar palabras aprendidas previamente ([tabla 2](#)). De forma similar, el apartado de memoria y el del listado de palabras fueron considerados difíciles por el 29,8% y el 31,1% de los pacientes, respectivamente.

Se observaron diferencias significativas en la puntuación del PDD-SS entre el grupo de pacientes satisfechos y el grupo de pacientes no satisfechos. Así, la puntuación del test fue más alta en el grupo de pacientes satisfechos, $19,7 \pm 5,9$ frente a $15,0 \pm 5,9$ puntos, respectivamente ($p < 0,0001$). En concordancia, en un análisis de regresión logística aparecieron como factores explicativos de la satisfacción/insatisfacción de los pacientes en el uso del PDD-SS dos variables: la puntuación obtenida en el test y la dificultad reportada por los pacientes. Los pacientes con una puntuación más alta del PDD-SS presentaron un riesgo inferior de insatisfacción con el test (OR=0,9); por tanto, cuanto mayor era el grado de satisfacción del paciente, mayor era su satisfacción con el PDD-SS. Otro factor explicativo de la satisfacción/insatisfacción de los pacientes en el uso del PDD-SS fue la dificultad encontrada en su realización: los pacientes que presentaron una menor dificultad en la

Tabla 1 Valoración de cada uno de los ítems del cuestionario de satisfacción de los pacientes (para cada ítem: 0 puntos: mínima satisfacción; 10 puntos: máxima satisfacción)

	Total
<i>Ítem 1: el test me ha parecido fácil de hacer</i>	
n	456
Media	6,47
DE	2,69
<i>Ítem 2: el test me ha parecido rápido de hacer</i>	
n	454
Media	6,47
DE	2,71
<i>Ítem 3: el test me ha parecido agradable de hacer</i>	
n	460
Media	7,84
DE	2,22
<i>Ítem 4: los materiales de apoyo son apropiados</i>	
n	454
Media	7,98
DE	2,15
<i>Ítem 5: las preguntas me hacen sentir incómodo</i>	
n	455
Media	6,74
DE	3,47
<i>Ítem 6: dificultad para comprender órdenes</i>	
n	456
Media	6,15
DE	3,42

realización del PDD-SS, presentaron un riesgo inferior de insatisfacción (OR=0,8).

Con respecto a la valoración de la satisfacción de los investigadores con el uso del PDD-SS (n=50), en todos los ítems del cuestionario de satisfacción se obtuvo una puntuación media superior a tres puntos (sobre una puntuación de 5), es decir, una puntuación positiva, con una satisfacción media total de $3,6 \pm 0,6$ puntos. Para el total de respuestas, la valoración o respuesta más frecuente fue el valor 4 («más bien de acuerdo»), que constituyó el 39,7% de las valoraciones, seguida por el valor 5 («totalmente de acuerdo») con un 19,9% de valoraciones ([fig. 1](#)).

Tabla 2 Apartados del PDD-SS en los cuáles los pacientes han presentado alguna dificultad

	Total
Total n (%)	456 (100,00%)
Dificultad en pregunta de memoria	136 (29,82%)
Dificultad en hacer lista de palabras	142 (31,14%)
Dificultad en hacer las preguntas	36 (7,89%)
Dificultad en el dibujo del reloj	88 (19,30%)
Dificultad en recordar palabras del inicio	176 (38,60%)
Dificultad en reconocer palabras	51 (11,18%)

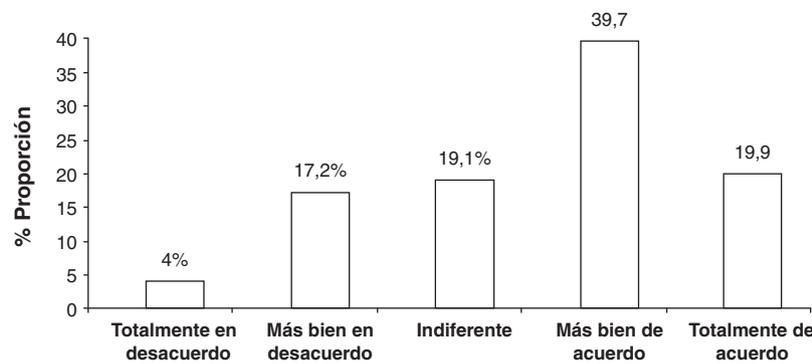


Figura 1 Distribución de las puntuaciones de los ítems del cuestionario de satisfacción del investigador (1: totalmente en desacuerdo; 2: más bien en desacuerdo; 3: indiferente; 4: más bien de acuerdo; 5: totalmente de acuerdo).

La gran mayoría de los investigadores (90%, $n = 45$) presentó una puntuación global positiva (3 o más puntos) en el cuestionario de satisfacción y un 26% ($n = 13$) de los investigadores presentó una valoración superior o igual a 4 puntos. Solamente un 10% de los investigadores ($n = 5$) otorgó una puntuación global inferior a 3 en el cuestionario de satisfacción.

La valoración media de la percepción de aplicabilidad del PDD-SS entre los investigadores participantes en el estudio fue de $3,5 \pm 0,7$ puntos. El 78% ($n = 39$) de los investigadores presentaron una puntuación superior a 3 puntos en la valoración de la aplicabilidad del PDD-SS. Respecto a la percepción de manejabilidad del test, la valoración media entre los investigadores participantes fue de $3,7 \pm 0,6$ puntos; el 86% ($n = 43$) de los investigadores declararon una puntuación superior a 3 puntos en la valoración de la manejabilidad y comodidad de uso del PDD-SS. Los investigadores consideraron el test como un instrumento que requiere pocos materiales de apoyo y en el que éstos son manejables para la detección de demencia en la enfermedad de Parkinson. La valoración media de la percepción de fiabilidad fue de $3,1 \pm 0,5$ puntos. El 70% ($n = 35$) de los investigadores valoraron el PDD-SS como un test fiable para la detección de demencia en la enfermedad de Parkinson.

Discusión

El PDD-SS es una herramienta específica para detectar las alteraciones cognitivas de la EP. Este test permite, dada su sencillez y rápida ejecución, una primera criba en los pacientes con EP dentro de la práctica clínica habitual del especialista, facilitando un abordaje precoz de estas alteraciones, deseable desde el punto de vista clínico y que, además, resulta económicamente rentable²².

A falta de experiencia en la utilización del PDD-SS, el presente estudio fue diseñado y realizado con el objetivo de evaluar algunos aspectos prácticos relativos a la aplicación del mismo, como el grado de satisfacción del paciente y del médico en el uso del PDD-SS en la práctica clínica habitual, consolidando así la reciente validación¹⁸.

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran claramente la satisfacción de los pacientes con el PDD-SS. Cabe señalar que el grupo de pacientes satisfechos con el test obtuvo una puntuación más alta en el PDD-SS. Es decir, los pacientes con un grado menor de demencia son los que declaran estar más satisfechos con el test. Los resultados de este estudio han demostrado la aplicabilidad del PDD-SS, que reúne los requisitos de aplicación exigidos en cuanto a simplicidad, rapidez, coste, facilidad de uso e interpretación y uso de materiales cotidianos no extraños al ambiente en el que se desarrolla la práctica clínica habitual²². En cuanto a la valoración realizada por los investigadores, ésta fue positiva en todos los ítems del cuestionario. Se obtuvieron valores similares en las tres dimensiones evaluadas: aplicabilidad, manejabilidad y fiabilidad.

Asimismo, este estudio ha permitido obtener datos comparativos sobre el uso del PDD-SS y el MEC de Lobo, que es hasta la fecha la herramienta más frecuentemente utilizada por los especialistas españoles para el cribado de la demencia en pacientes con EP. Cabe señalar, que en el presente estudio el uso del PDD-SS ha permitido detectar un porcentaje de pacientes con demencia asociada a la EP superior que con el uso del MEC. Estos resultados sugieren que si bien ambos tests son adecuados para la detección de alteraciones cognitivas, la aplicación del PDD-SS sería la herramienta más idónea y específica para la detección de demencia en pacientes con EP.

El uso de cuestionarios para evaluar la satisfacción del paciente es una metodología establecida que se usa con frecuencia en investigación clínica²³ y, en particular, en pacientes con EP²⁴⁻²⁶ y permite identificar aquellas áreas deficitarias del paciente y también los resultados de los cuidados²⁷. En este estudio los cuestionarios utilizados han sido sencillos y precisos, requisitos necesarios para este tipo de evaluación²³.

Con el estudio DIFUSION se han aportado más detalles para la interpretación cualitativa mediante datos comparativos de una muestra representativa de la población, así como por la contextualización de las puntuaciones en las condiciones clínicas de población en estudio. En resumen se puede afirmar que los datos obtenidos sobre el PDD-SS en la práctica médica habitual permiten confirmar la utilidad del test para detectar alteraciones cognitivas en pacientes con EP.

Investigación experimental en humanos

El presente estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos basados en la última versión vigente de la Declaración de Helsinki y recibió la aprobación de un Comité Ético de Investigación Clínica.

Financiación

Este estudio ha recibido soporte económico sin restricciones por parte de Novartis Farmacéutica, S.A. y Esteve, S.A.

Este trabajo ha sido presentado en la Reunión de la SEN 2008.

Conflicto de intereses

El doctor J. Kulisevsky ha recibido compensaciones económicas por su participación como ponente en 'advisory boards' por parte de Novartis, Lundbeck, Esteve, Boehringer, Pfizer, GSK, UCB, Merck-Serono, Solvay y Merz. El doctor B. Hernández es empleado de Novartis Farmacéutica S.A. Los restantes autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

El apoyo financiero y material de la presente investigación ha corrido a cargo de Novartis Farmacéutica S.A. y Esteve S.A. Agradecemos la colaboración en la elaboración del presente manuscrito a Marta Muñoz Tudurí de Trial Form Support, España.

Anexo 1. Miembros del Grupo de Investigadores del estudio DIFUSION

E. Agüera Morales, H. R. Sofía; M. Álvarez Saúco, H. Gral. Univ. de Elche; G. Amer Ferrer, H. Son Dureta; F.J. Barrero Hernández, H. Clínico; J.A. Bruguera Hernández, H. La Fe; A. Ares Luque, Complejo Hospitalario; J.J. Asencio Marchante, H. Pto. Real; A. Ávila Ribera, H. General; C. Badía, H. Dr. Peset; J.J. Baiges Octavio, H. Virgen de la Cinta; F. Barriga Hernández, H. Alcorcón; M.J. Catalán Alonso, H. Clínico; A. Castro García, H. Clínico; E. Cebrián, H. Prov. de Pontevedra; E. Cubo Delgado, H. General Yagüe; A. del Olmo, H. Dr. Peset; M.D. Martínez Lozano, H. General; C. Durán Herrera, H. S. Pedro de Alcántara; J. Escudero Torrella, H. General; A. Esquivel López, H. Gregorio Marañón; M. Garcés Redondo, H. Virgen de la Cinta; P. García Ruiz, Fundación J. Díaz; Gil Neciga, H. Virgen del Rocío; E. Gómez, Fundación J. Díaz; M. Goñi Imizcoz, H. Divino Vallés; P. Granés Ibáñez, H. General de Lleida; J. Hernández Vera, H. Vall d'Hebrón; B. Indakoetxea, H. Donostia; P. de Juan Hernández, H. Clínico Univ.; P. Latorre Murillo, H. Can Ruti; E. Lezcano García, H. de Cruces; J.J. López Lozano, H. Puerta de Hierro; S. López Pousa, H. Santa Caterina; J.

Marey López, H. Juan Canalejo; M.E. Marta Moreno, H. Miguel Servet; F. Martí, H. Clínico; R. Martín González, H. Sant Joan; C. Martínez Parra, H. Macarena; C. Martínez Rodríguez, H. Cabueñas; J.C. Martínez Castrillo, H. Ramón y Cajal; O. Morsi Hassan, H. Arrixaca; T. Ojea Ortega, H. C. Haya; J. Olazarán Rodríguez, Centro de Especialidades Hermanos Sangro; J. Olivares Romero, H. Torrecadenas; A. Oterino Durán, H. Univ. Valldecilla; B. Pascual Sedano, H. San Pau; L.F. Pascual Millán, H. Clínico; J. Peña Casanova, H. del Mar; N. Rodríguez Fernández, H. General; C. Salvador Aguiar, H. Central de Asturias; F. Sánchez Caballero, H. Valme; V. Serrano Castro, H. Clínico; J. Vaamonde Gamo, H. General de Ciudad Real; A. Villarejo Galende, H. 12 de Octubre; N. Villares, H. Puerta de Hierro y F. Vivancos Matellano, H. La Paz.

Bibliografía

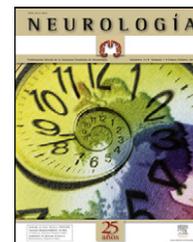
- Mena MA, Rodríguez-Navarro JA, Ros R, De Yébenes JG. On the pathogenesis and neuroprotective treatment of Parkinson disease: what have we learned from the genetic forms of this disease? *Curr Med Chem.* 2008;15:2305–20.
- Pagonabarraga J, García-Sánchez C, Llebaria G, Pascual-Sedano B, Gironell A, Kulisevsky J. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007;22:1430–5.
- Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20:1255–63.
- De Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol.* 2005;62:1265–9.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology.* 2001;56:730–6.
- Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease-Part 3: Neuropsychiatric symptoms. *Am J Manag Care.* 2008;14 Suppl 2:59S–69S.
- Caballol N, Martí MJ, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 17:358S–66S.
- McHorney CA. Health status assessment methods for adults: Past Accomplishments and Future Challenges. *Annu Rev Public Health.* 1999;20:309–35.
- Kulisevsky J, Pagonabarraga J. Cognitive impairment in Parkinson's disease: tools for diagnosis and assessment. *Mov Disord.* 2009;24:1103–10.
- Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain.* 2009;132:2958–69.
- Llebaria G, Pagonabarraga J, Kulisevsky J, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A, et al. Cut-off score of the Mattis Dementia Rating Scale for screening dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:1546–50.
- Stiggebout AM, et al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003;61:1222–8.
- Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Gironell A. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008;23:998–1005.
- Martínez-Martín P, Prieto-Jurczynska C, Frades-Payo B. Psychometric attributes of the Parkinson's Disease-Cognitive

- Rating Scale. An independent validation study. *Rev Neurol*. 2009;49:393–8.
15. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, et al. Screening for dementia with the memory impairment screen. *Neurology*. 1999;52:231–8.
 16. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15:1021–7.
 17. Jacova C, Kertesz A, Blair M, Fisk JD, Feldman HH. Neuropsychological testing and assessment for dementia. *Alzheimers Dement*. 2007;3:299–317.
 18. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, Martínez-Corral M, et al. PDD-Short Screen: A Brief Cognitive Test for Screening Dementia in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2010;25:440–6.
 19. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55:181–4.
 20. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:767–74.
 21. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:812.
 22. Carnero-Pardo C, Montoro-Ríos MT. Preliminary evaluation of a new screening test for dementia (Eurotest). *Rev Neurol*. 2004;38:201–9.
 23. Saw SM, Ng TP. The design and assessment of questionnaires in clinical research. *Singapore Med J*. 2001;42:131–5.
 24. Keus SH, Bloem BR, Verbaan D, De Jonge PA, Hofman M, Van Hilten BJ, et al. Physiotherapy in Parkinson's disease: utilisation and patient satisfaction. *J Neurol*. 2004;251:680–7.
 25. Grosset KA, Grosset DG. Patient-perceived involvement and satisfaction in Parkinson's disease: effect on therapy decisions and quality of life. *Mov Disord*. 2005;20:616–9.
 26. Kim MY, Dahlberg A, Hagell P. Respondent burden and patient-perceived validity of the PDQ-39. *Acta Neurol Scand*. 2006;113:132–7.
 27. Hernández ME, Ochando A, Mora J, Lorenzo S, López K. Satisfacción del paciente en una unidad de hemodiálisis: Objetivo de calidad asistencial en enfermería. *Rev Soc Esp Enferm Nefrol*. 2005;8:90–6.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Utilidad de la resonancia magnética cerebral con secuencia de difusión y valor b alto en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob[☆]

E. Riva-Amarante^{a,*}, A. Jiménez-Huete^a, R. Toledano^a, M. Calero^b,
J. Álvarez-Linera^c, J. Escribano^c, M.J. Sánchez Migallón^d y O. Franch^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España

^b Centro Nacional de Microbiología, Instituto Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Neurorradiología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Guadalajara, España

Recibido el 3 de septiembre de 2010; aceptado el 1 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 22 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob;
Resonancia magnética cerebral;
Secuencias potenciadas en difusión;
DWI;
Valor b

Resumen

Introducción: los criterios diagnósticos actuales de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) probable incluyen la combinación de datos clínicos, electroencefalográficos y analíticos. En los últimos años se ha demostrado que la RM craneal con el uso de secuencias FLAIR y difusión (DWI) puede ser una herramienta útil en el diagnóstico de esta enfermedad. Describimos nuestra experiencia en la utilización de la DWI convencional ($b: 1000 \text{ s/mm}^2$) y DWI con valor b alto (3000 s/mm^2) en el diagnóstico de la ECJ probable o definitiva.

Pacientes y métodos: realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes atendidos en nuestro hospital y metódicos de ECJ probable o definitiva, desde el año 2002 al 2008. A todos ellos se les realizó una RM craneal con un protocolo que incluyó secuencias potenciadas en T1, T2, FLAIR y dos secuencias DWI, una con valor b convencional (1000 s/mm^2) y otra con valor b alto (3000 s/mm^2).

Resultados: se atendieron a 7 pacientes con diagnóstico de ECJ probable o definitiva. En tres de ellos (43%) la secuencia FLAIR mostró cambios de señal compatibles con ECJ. En todos los pacientes en la secuencia DWI con valor b alto se observaron alteraciones características de la enfermedad, incluyendo dos casos (28%) en los que todas las secuencias realizadas, incluida la DWI convencional, fueron normales. Adicionalmente en los 7 casos (100%) las alteraciones radiológicas fueron más fáciles de identificar y más extensas con valores altos b de DWI.

[☆] Este trabajo ha sido presentado como comunicación oral en la LX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología celebrada en noviembre de 2008.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: eriva@ruberinternacional.es (E. Riva-Amarante).

KEYWORDS

Creutzfeldt-Jakob disease;
MRI;
Magnetic resonance imaging;
Diffusion-weighted imaging;
DWI;
b value

Conclusión: la utilización de un valor b alto (3000 s/mm^2) en la secuencia DWI puede aumentar la sensibilidad de la RM craneal en el diagnóstico de la ECJ, permitiendo la detección de casos en los que la DWI convencional es normal.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Usefulness of high b-value diffusion-weighted MRI in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease

Abstract

Background: current diagnostic criteria of probable Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) include a combination of clinical, EEG and analytic data. Recent data indicate that brain MRI including fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion-weighted imaging (DWI) sequences can be a valid and reliable tool for the diagnosis of CJD. We describe our experience with high b-value (3000 s/mm^2) diffusion-weighted imaging (DWI) in patients with probable or definite CJD and compare it with standard b-value (1000 s/mm^2) DWI.

Methods: we performed a retrospective analysis of patients admitted to our Hospital Service between 2002 and 2008 with a final diagnosis of probable or definite CJD. Patients were examined using either a 1.5 Tesla or a 3 Tesla MRI. The MRI protocol included T1-weighted spin-echo sequences, T2-weighted fast spin-echo, FLAIR and DWI sequences with high b-value and standard b-value.

Results: during the study period there were 7 patients with probable or definite CJD. Only 3 patients (43%) showed changes on FLAIR sequence consistent with CJD. All the cases were detected with high b-value DWI, including 2 cases (28%) that would have been missed using standard b-value (1000 s/mm^2) DWI. In all the patients the changes were more conspicuous and extensive at high b-value DWI ($b = 3000\text{ s/mm}^2$).

Conclusion: our data indicate that high b-value DWI may improve the sensitivity of brain MRI for the diagnosis of CJD, allowing the detection of some cases that would have been overlooked by conventional sequences.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades priónicas son un grupo de procesos neurodegenerativos que afectan tanto a humanos como a animales, caracterizados por la presencia de isoformas anormales de proteína priónica¹. Aunque son procesos infrecuentes, para los que no existe un tratamiento eficaz, por su gravedad y sus posibilidades de transmisión representan un problema potencial de salud pública. La forma más frecuente en humanos es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), con una incidencia anual de 0,5 a 1,5 casos por millón de habitantes. La ECJ incluye la forma esporádica (ECJe), familiar (ECJf), iatrogénica (ECJi) y la variante (ECJv). El diagnóstico definitivo de la ECJ requiere la confirmación patológica². Los criterios diagnósticos actuales incluyen la combinación de datos clínicos (demencia rápidamente progresiva asociada a ataxia, mioclonías o signos piramidales o extrapiramidales), electroencefalográficos (complejos periódicos) y analíticos (proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo)². La capacidad diagnóstica de estos criterios es limitada, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad y en las presentaciones atípicas^{3,4}. En los últimos años se han identificado hallazgos en la RM cerebral, tanto en las secuencias FLAIR como en la difusión (DWI) que ayudan al diagnóstico de esta enfermedad^{5,6}. Los hallazgos característicos en la ECJe consisten en una hiperintensidad de señal localizada en el estriado y/o la corteza

cerebral. En la ECJv el signo del pulvinar se incluye en los criterios diagnósticos⁵, aunque se han descrito falsos positivos en pacientes con ECJe⁷. Se ha demostrado que en pacientes que presentan un cuadro clínico sugerente de esta enfermedad, la RM cerebral con secuencias FLAIR y DWI aumentan la sensibilidad de los criterios diagnósticos actuales hasta un 98%⁸. Actualmente los protocolos de RM cerebral convencional emplean secuencias de difusión con un valor b de 1000 s/mm^2 ^{6,8}.

La aplicación de valores b más altos (3000 s/mm^2) en la DWI puede mostrar alteraciones radiológicas que pasan desapercibidas con valores b convencionales, hallazgos que pueden tener implicaciones clínicas⁶. En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el diagnóstico de la ECJ utilizando secuencias de DWI con valor b alto, comparándolo con DWI con valor b convencional.

Pacientes y métodos

Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de ECJ probable o definitiva, que fueron atendidos en el servicio de neurología o remitidos al servicio de neurorradiología del hospital Ruber Internacional, entre los años 2002 y 2008. Los estudios de RM cerebral fueron evaluados por uno de los dos neurorradiólogos (JL, JE),

los cuales recibieron la información clínica disponible. Las exploraciones se realizaron con una RM de 1,5 Tesla Signa LX (GEHC) o una RM de 3 Tesla Signa HDX (GEHC). El protocolo de RM incluyó secuencias SE potenciadas en T1 (TR/TE 600/14), SE rápidas potenciadas en T2 (TR/TE 5,400/85), FLAIR (TR/TE/TI 9,000/105/2,100) y potenciadas en DWI. Los parámetros para las imágenes con valor $b = 1.000$ obtenidas con la RM de 1,5 T fueron: TR = 10.000; TE = 105 ms; secciones transversales = 20; grosor de sección = 5 mm; intervalo entre secciones = 1 mm; matriz = 96 x 96; campo de visión (FOV) = 250 mm y número de excitaciones (NEX) = 1. Los parámetros para las imágenes con valor $b = 3.000$ obtenidas con la RM de 1,5 T fueron: TR = 10.000; TE = 136 ms; secciones transversales = 20; grosor de sección = 5 mm; intervalo entre secciones = 1 mm; matriz = 96 x 90; FOV = 250 mm y NEX = 4. Los parámetros para las imágenes con valor $b = 1.000$ obtenidas con la RM de 3 T fueron: TR = 6,000; TE = 71 ms; secciones transversales = 20; grosor de sección = 5 mm; intervalo entre secciones = 1 mm; matriz = 128 x 128; FOV = 250 mm y NEX = 1. Los parámetros para las imágenes con valor $b = 3.000$ obtenidas con la RM de 3 T fueron: TR = 7,000; TE = 91 ms; secciones transversales = 20; grosor de sección = 5 mm; intervalo entre secciones = 1 mm; matriz = 128 x 128; FOV = 250 mm y NEX = 4.

Los hallazgos de RM que se han sido consistentes con el diagnóstico de ECJe y que han sido validados con anterioridad incluyeron los siguientes⁸: a) alteraciones corticales giriformes en al menos dos regiones (temporal, occipital o parietal) en las imágenes FLAIR o DWI, y b) hiperintensidad uni o bilateral de la cabeza del núcleo caudado y el putamen en las imágenes potenciadas en T2, FLAIR o DWI. En la ECJv el signo de pulvinar se definió como una hiperintensidad de señal simétrica y exclusiva de ambos núcleos talámicos pulvinares⁹.

Resultados

Identificamos a 7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres; edad media: 58,6 años; rango: 26-74 años) con el diagnóstico de ECJ probable o definitiva. Cuatro de ellos fueron diagnosticados de ECJ definitiva en función del estudio patológico *postmortem*. La supervivencia media desde el inicio de los síntomas fue de 6,4 meses (rango: 2-12 meses) y la duración media de la enfermedad en el momento del diagnóstico era de 4 meses (rango: 1-11 meses). En dos pacientes no se pudo realizar seguimiento clínico. Las características clínicas, demográficas y los hallazgos de la RM cerebral de estos pacientes están resumidos en la [tabla 1](#). Tres pacientes (43%) mostraron alteraciones radiológicas en las secuencias FLAIR consistentes con ECJe. En 5 pacientes (71%) la RM cerebral con secuencias de DWI con valores b convencionales ($b = 1.000$ s/mm²) mostró alteraciones características en la corteza cerebral y/o en los ganglios de la base. En dos pacientes (28%) el estudio radiológico con secuencias FLAIR y DWI convencionales ($b = 1.000$ s/mm²) fue normal. En ambos se utilizaron valores b altos ($b = 3.000$ s/mm²) en la DWI ([fig. 1](#)). En los 7 pacientes las alteraciones radiológicas fueron más fáciles de identificar y más extensas con valores b altos de DWI ($b = 3000$ s/mm²) ([figs. 2 and 3](#) [figs. 2 y 3](#)). Un

Tabla 1 Características clínicas y radiológicas de los pacientes estudiados.

Edad (años)	26	50	60	70	70	74	60
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino
Síntomas iniciales	Demencia	Demencia y ataxia	Ataxia subaguda	Síntomas visuales	Demencia	Demencia	Demencia
Supervivencia media (meses)	12	4	9	2	5	Desconocido	Desconocido
EEG	lentificación focal	Actividad epileptiforme focal	Normal	Lentificación focal	Complejos periódicos	Lentificación focal	Lentificación focal
Proteína 14.3.3	+	Desconocido	-	+	+	+	+
GPPH	MM	E200K, MM	MV	MV	VV	MM	VV
Diagnóstico	ECJv definitiva	ECJf definitiva	ECJe definitiva	ECJe definitiva	ECJe probable	ECJe probable	ECJe probable
FLAIR	+	+	-	-	+	-	-
DWI, b 1000	+	+	-	+	+	+	-
DWI, b 3000	++	++	+	++	++	++	+

+ : hallazgos en la RM cerebral consistentes con ECJ; - : RM cerebral normal; ++ : hallazgos radiológicos más extensos y evidentes; E200K: mutación puntual que causa un cambio de Glu por Lys en el codón 200; GPPH: gen de la proteína priónica humana; MM: homocigoto para metionina en el codón 129; MV: heterocigoto para metionina en el codón 129; VV: homocigoto para valina en el codón c129.

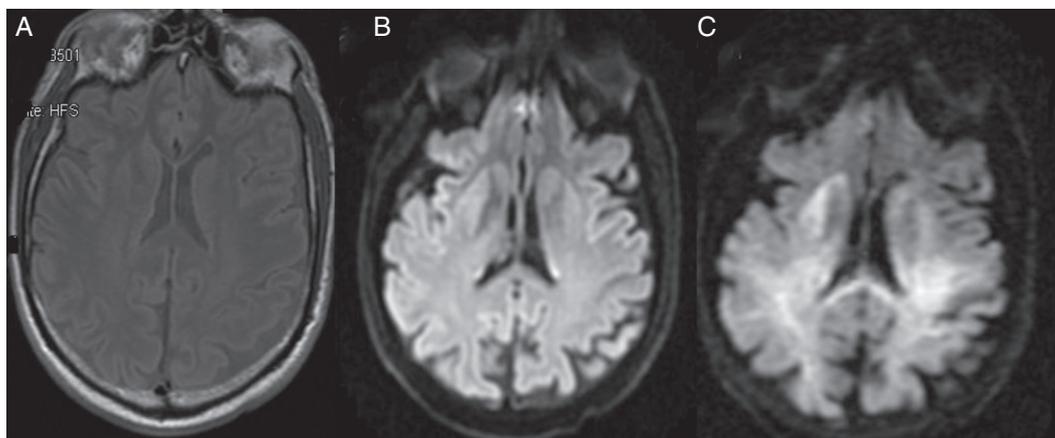


Figura 1 Paciente con ECJe definitiva. A y B. Secuencias FLAIR y DWI convencional ($b = 1.000 \text{ s/mm}^2$), cortes axiales, normales. C. Imagen de DWI con valor b alto ($b: 3.000 \text{ s/mm}^2$) que muestra un paciente aumento de la señal anormal en el putamen derecho.

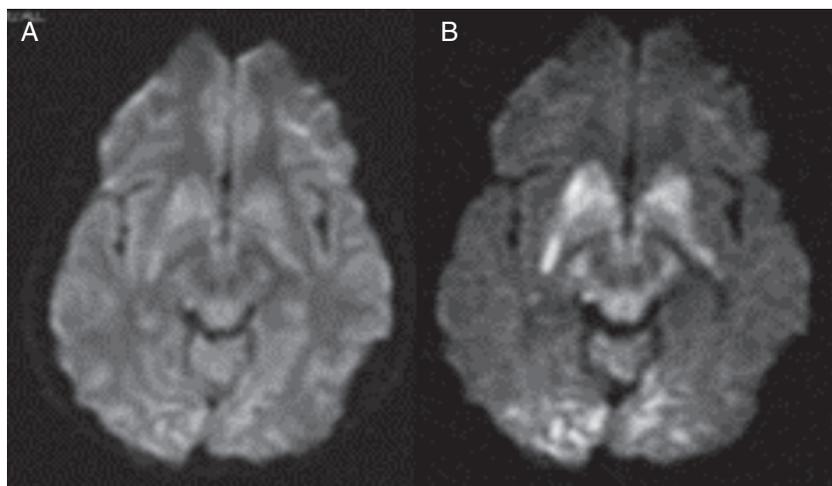


Figura 2 Paciente con ECJv definitiva. A. Secuencia DWI convencional ($b = 1.000 \text{ s/mm}^2$), corte axial, con aumento de señal en ambos putámenes y corteza cerebral occipital bilateral. B. Secuencia DWI con valor b alto ($b: 3.000 \text{ s/mm}^2$) donde se puede observar que los cambios radiológicos son más extensos y evidentes.

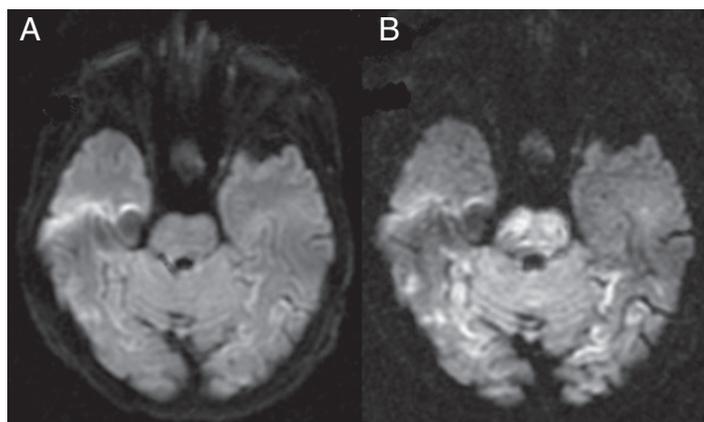


Figura 3 Paciente con ECJe definitiva. A. Secuencia DWI convencional ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$), corte axial, con dudosa alteración de señal en corteza occipitotemporal bilateral. B. Secuencia DWI con valor b alto ($b: 3.000 \text{ s/mm}^2$) donde la alteración de la señal en la corteza occipitotemporal es más evidente y extensa.

paciente con ECJv definitiva mostró cambios de señal extensos en los ganglios de la base de características radiológicas diferentes al signo del pulvinar.

Discusión

Los resultados de nuestro trabajo muestran que la secuencia de DWI con valor b: 3000 s/mm² puede aumentar la sensibilidad de la RM cerebral en el diagnóstico de la ECJ, permitiendo la identificación de pacientes en los que las secuencias DWI convencionales (b: 1000 s/mm²) son normales. Estos datos apoyan los resultados de otros estudios que muestran cómo el protocolo de RM cerebral empleado es determinante en el diagnóstico de esta enfermedad^{5,6,8}. En estudios previos se describe una sensibilidad diagnóstica del 79% cuando se emplean secuencias de RM cerebral potenciadas en T2 o densidad protónica. La utilización de protocolos que incluyen secuencias FLAIR y DWI convencionales pueden aumentar la sensibilidad y especificidad de la RM craneal hasta un 80-100% y 94-100%, respectivamente^{1,8}. No obstante, es destacable que en nuestra serie de 7 pacientes, dos de ellos con el diagnóstico de ECJ definitiva y ECJ probable, no mostraron alteraciones radiológicas en las secuencias convencionales y sí en la DWI con valores b altos. Es conocido que en algunos casos de ECJe los estudios de RM craneal con secuencia DWI convencional pueden ser normales. Por ello, ante la sospecha de ECJ, puede ser conveniente añadir al estudio secuencias DWI con valor b alto. En nuestra serie de pacientes todos mostraron alteraciones radiológicas características cuando se incluyeron secuencias DWI con valor b: 3000 s/mm². No obstante, este estudio tiene importantes limitaciones, ya que se trata de un análisis retrospectivo, con un número pequeño de pacientes.

Pese a estas limitaciones, los hallazgos descritos son similares a los publicados recientemente en un trabajo en el que se comparan los resultados de las secuencias DWI con ambos valores b (1000 s/mm² y 3000 s/mm²) en 10 pacientes con diagnóstico de ECJ (ECJe y ECJv)¹⁰. En todos ellos se observan alteraciones de señal en los ganglios basales y/o corteza en la DWI convencional y en 9 estos cambios fueron más evidentes cuando se utilizó un valor b alto. Estos autores, a diferencia de nuestro estudio, no describen ningún paciente en el que la DWI convencional sea normal y la DWI con b alto muestre cambios característicos de la ECJ.

Recientemente se ha descrito la utilidad de la DWI con valor b alto en el diagnóstico de otras enfermedades neurológicas¹¹. Para interpretar de forma correcta los estudios con secuencias DWI debemos conocer la apariencia que adquieren las diferentes estructuras cerebrales cuando se usan distintos valores b. La corteza cerebral y los ganglios de la base aparecen hiperintensos con respecto a la sustancia blanca cuando se emplean secuencias DWI convencionales (valores b = 1.000 s/mm²). Cuando se utilizan valores b más elevados, la señal de las distintas estructuras cerebrales cambia. En particular, la sustancia blanca y sobre todo las fibras de la cápsula interna, presentan una mayor señal cuando se comparan con los ganglios de la base y la corteza cerebral. Por lo tanto existe una inversión de la apariencia visual en las secuencias DWI en función del valor b empleado. La hiperintensidad que muestran los ganglios

basales y la corteza en condiciones normales en secuencias DWI con b = 1.000 s/mm² puede dificultar la detección de un aumento patológico en dicha señal. Sin embargo, un valor b = 3000 s/mm² mostrará de una forma más evidente la restricción de la difusión en la sustancia gris. Esto puede ayudar al diagnóstico de distintas enfermedades como la ECJ, en las que predominan los cambios de señal en la corteza y en los ganglios basales. Además, la realización de RM cerebrales con secuencias DWI con valores b altos no precisa un *software* o equipo diferente a los convencionales, y se puede realizar incrementando el tiempo de exploración en tan sólo unos segundos. Aunque se ha constatado la superioridad diagnóstica de los valores b altos de DWI sobre los convencionales en algunas patologías, aún queda por determinar el valor b más adecuado para cada enfermedad^{12,13}.

En conclusión, el uso de secuencias de DWI con valor b alto (3.000 s/mm²) puede ayudar en el diagnóstico de la ECJ, especialmente en aquellos pacientes con presentaciones atípicas o en los que las secuencias de RM cerebral convencional son normales o aportan datos equívocos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

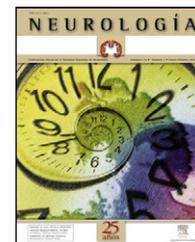
1. Brown P. Transmissible spongiform encephalopathy in the 21st century: neuroscience for the clinical neurologist. *Neurology*. 2008;70:713–22.
2. World Health Organization: Report of a WHO consultation on global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Geneva, Switzerland: WHO;1998.
3. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000;55:811–5.
4. Geschwind MD, Martindale JL, Miller D, DeArmond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D, et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2003;60:813–6.
5. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:1551–62.
6. Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol*. 2007;17:1200–11.
7. De la Torre. Hiperintensidad bilateral del pulvinar en la enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádico. *Neurología*. 2009;24:202–8.
8. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132:2659–68.
9. Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:1560–9.
10. Hyare H, Thornton J, Stevens J, Mead S, Rudge P, Collinge J, et al. High-b-value diffusion MR imaging and basal nuclei

- apparent diffusion coefficient measurements in variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Neuroradiol.* 2010;31:521–6.
11. Álvarez-Linera J, Benito-León J, Escribano J, Rey G. Predicting the histopathological grade of cerebral gliomas using high b value MR DW imaging at 3-tesla. *J Neuroimaging.* 2008;18:276–81.
 12. DeLano MC, Cooper TG, Siebert JE, Potchen MJ, Kuppusamy K. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of adult brain: image contrast and apparent diffusion coefficient map features. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1830–6.
 13. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology.* 1996;199:793–8.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Análisis descriptivo de las meningitis víricas en nuestro hospital. Características diferenciales entre niños y adultos

P.E. Jiménez Caballero^{a,*}, F. Muñoz Escudero^a, S. Murcia Carretero^a y A. Verdú Pérez^b

^a Servicio de Neurología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

Recibido el 18 de julio de 2010; aceptado el 1 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 24 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Adultos;
Diagnóstico
diferencial;
Líquido
cefalorraquídeo;
Inflamación
sistémica;
Meningitis víricas;
Niños

Resumen

Introducción y objetivos: nuestro estudio pretende identificar las características clínicas y epidemiológicas de las meningitis víricas en nuestro medio, así como ver las diferencias existentes con la edad.

Material y métodos: estudio retrospectivo de las meningitis víricas que han precisado ingreso en nuestro hospital entre los años 2000 y 2008. Se comparan las características entre los grupos de niños (menores de 15 años) y adultos (15 años o mayores).

Resultados: las meningitis víricas predominan en varones, aumentan durante los meses de verano y el germen más implicado es el enterovirus. Los niños acuden al hospital con menor tiempo de evolución y su estancia media es menor. En la analítica los niños presentan datos de mayor alteración sistémica, mientras que en los adultos las alteraciones a nivel del líquido cefalorraquídeo son más importantes.

Conclusiones: las meningitis víricas en nuestro medio son más frecuentes en varones y en los meses de verano. La clínica de presentación y los pródromos son similares en niños y adultos, aunque la estancia media es menor en niños probablemente porque en estas edades la clínica tenga una inflamación sistémica, pero menor a nivel del LCR probablemente porque la punción lumbar se lleve a cabo más precozmente que en adultos. Los enterovirus son los patógenos más frecuentes tanto en niños y adultos.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pjimenez1010j@yahoo.es (P.E. Jiménez Caballero).

KEYWORDS

Adults;
Differential
diagnosis;
Cerebrospinal fluid;
Systemic
inflammation;
Viral meningitis;
Children

Descriptive analysis of viral meningitis in a general hospital: differences in the characteristics between children and adults**Abstract**

Introduction and objectives: our study aims to identify the clinical and epidemiological characteristics of viral meningitis in our environment and observe the differences with age.

Material and methods: retrospective study of viral meningitis that required admission to our hospital between 2000 and 2008. We compare characteristics between groups of children (under 15 years) and adults (15 years or older). Results. The viral meningitis prevalent in males, is higher during the summer months and the agent most involved is enterovirus. Children are seen in the hospital with shorter time of onset and their average stay is less. In children, the analytical data show greater systemic disorder, whilst in adults the in the cerebrospinal fluid anomalies are more important.

Conclusions: the viral meningitis in our environment is more common in males and in summer months. The clinical presentation and prodrome is similar in children and adults, although the average hospital stay is less in children of this age probably because the clinical outcome is shorter. The analytical data show that children have a higher systemic inflammation but lower CSF level, probably because lumbar puncture is performed earlier than in adults.

Enteroviruses are common pathogens in both children and adults.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) confirma la sospecha clínica de meningitis y nos orienta de su etiología. Algunos autores consideran que las meningitis víricas tienen habitualmente menos de 1.000 leucocitos por ml, son de predominio linfocitario, la proteinorraquia generalmente es inferior a 130 mg/ dl y la glucorraquia es normal con un cociente entre glucorraquia y glucemia superior al 50%¹.

Los enterovirus son los principales patógenos implicados en las meningitis víricas (85-90%)². Se consideran factores de riesgo para la meningitis por estos virus la edad joven, prácticas higiénicas pobres con falta de lavado de las manos y el contacto como el personal de colegios y guarderías^{3,4}. Otros virus implicados frecuentemente son el herpes simple tipo 2 y el varicela-zoster⁵. Se han descrito epidemias de meningitis víricas por enterovirus en el verano⁶. Por lo tanto, los enterovirus constituyen la principal causa de meningitis víricas tanto en patrones epidémicos como endémicos. Su incidencia está infradiagnosticada porque gran parte de los casos presenta una clínica leve y no acuden al hospital⁷. En climas templados como en España las infecciones por enterovirus son más comunes durante los meses de verano y otoño y el mecanismo de transmisión es feco-oral.

Otros virus que producían hace años gran cantidad de cuadros de meningitis, como el de la parotiditis, han disminuido de forma radical tras la aparición de una vacuna efectiva, sin embargo, están volviéndose a ver en pacientes inmigrantes que no han sido vacunados⁸.

Nuestro estudio pretende identificar las características clínicas y epidemiológicas de las meningitis víricas en nuestro medio, así como ver las diferencias existentes con la edad. El conocimiento de las diferencias existentes entre niños y adultos podría tener implicaciones diagnósticas y pronósticas en función de los datos analíticos encontrados. Por otro lado, nos permitiría aumentar la rentabilidad de las pruebas de búsqueda etiológica.

Material y métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo que incluye los pacientes ingresados con el diagnóstico de meningitis vírica en el Complejo Hospitalario de Toledo entre los años 2000 y 2008.

Se han recogido de la base de datos CMBD (conjunto mínimo básico de datos) de nuestro hospital los casos codificados con el GRD (grupos relacionados con el diagnóstico) número 21: meningitis víricas (GRD-21). Se han descartado los cuadros de meningitis vírica en afectación encefalopatía principal, así como las meningitis en pacientes inmunodeprimidos.

Los siguientes parámetros han sido recogidos: sexo, edad, mes y año del ingreso hospitalario, estancia media, días de evolución del cuadro hasta el ingreso, existencia de pró-dromos (artralgias, mialgias, malestar general y náuseas), sintomatología y posible fallecimiento. También se han recogido los siguientes datos analíticos: leucocitos en sangre, porcentaje de neutrófilos en sangre, proteinorraquia, glucorraquia, porcentaje glucorraquia-glucemia, leucocitos en LCR, porcentaje de linfocitos en LCR. Finalmente se han recogido datos del estudio etiológico del virus realizándose estudios de reacción en cadena de la polimerasa para virus de las familias herpes y enterovirus en LCR, y serológicos para el virus de la parotiditis en sangre.

Por la edad los pacientes se han dividido en dos grupos: niños cuando la edad era menor de 15 años y adultos los que tenían 15 o más años. Esta división de edades ha sido utilizada, ya que es la edad empleada en nuestro hospital para decidir el ingreso en Pediatría frente al ingreso en Neurología o Medicina Interna.

En cuanto a la clínica de la meningitis la sintomatología se ha dividido en varios grupos:

1. Sólo tienen cefalea.
2. Tienen cefalea y fiebre.
3. Tienen cefalea, fiebre y vómitos.

El paquete estadístico utilizado ha sido el SPSS versión 15.0. La descripción de los datos se ha expresado mediante medias y desviación estándar, considerándose la existencia de una diferencia estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

La verificación de la normalidad de las variables se ha llevado a cabo mediante el test de Kolmogorov Smirnov. Para la comparación de las medias se ha utilizado el test de la "t" de Student, o test no paramétricos para muestras independientes si la variable no sigue la normalidad. En la correlación entre las diferentes variables analíticas y demográficas se han utilizado el test de Pearson o Spearman, según la normalidad o no de las mismas.

Se compararon los diferentes variables demográficas y analíticas de los sujetos con meningitis víricas entre los dos grupos de edad: niños y adultos.

Resultados

En los 9 años analizados se identificaron en la base de datos 136 pacientes con meningitis víricas. La edad media fue de 22,01 años y predominan en los varones 69,8%. No hubo ningún fallecimiento por meningitis víricas.

Los casos de meningitis víricas en niños < 15 años fueron 46, lo que supone el 33,8%, mientras que en mayores de esa edad hubo 90 pacientes, lo que supone el 66,1%. La edad media entre los niños fue de 5,9 años, mientras que entre los adultos fue de 30,2 años. En ambos grupos de edad se sigue manteniendo el predominio masculino —niños 76,0% y adultos 66,6%—; estas diferencias son estadísticamente significativas. La estancia media fue claramente inferior en el grupo de los niños (3,67 días) frente a los adultos (6,59 días) con unas diferencias claramente significativas ($p < 0,000$).

La agrupación de los casos de meningitis en función del mes permite ver cómo hay más incidencia en los meses de verano frente al invierno (fig. 1). No se ha analizado por separado la incidencia en niños y adultos. De igual modo existen diferencias significativas en el parámetro de días de evolución del cuadro meníngeo previo al ingreso, niños 1,83 días y adultos 2,93 con una $p < 0,0$. La presencia de pródromos previo a la meningitis también fue mayor en adultos (18,8%) que en niños (13,0%), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas. La clínica fue similar entre niños y adultos, la mayoría en ambos grupos presentaban cefalea,

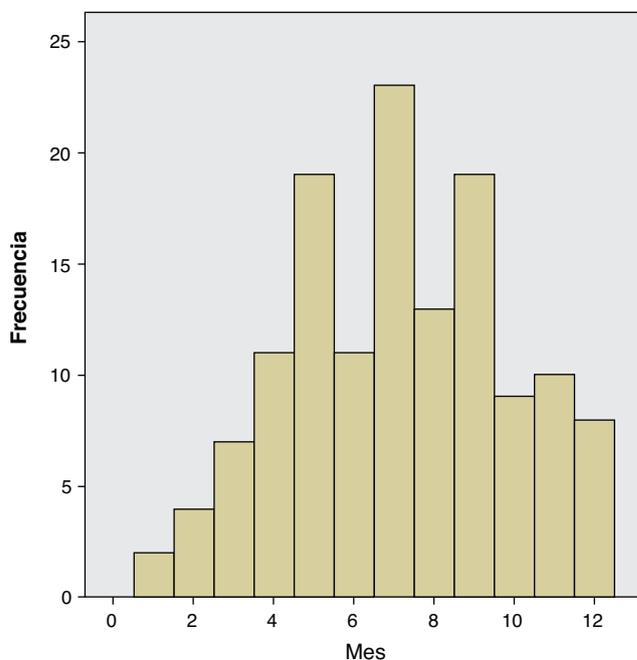


Figura 1 Histograma donde se demuestra la distribución por meses de los ingresos hospitalarios por meningitis vírica.

fiebre y vómitos con un 54,3% en niños y un 52,2% en adultos, sin encontrarse diferencias significativas. La presencia aislada de cefalea sin fiebre solo apareció en un paciente adulto.

La comparación de las medias en las variables analíticas entre niños y adultos ha puesto de manifiesto que en los niños existe una mayor leucocitosis en sangre, así como el porcentaje glucorraquia-glucemia; sin embargo la proteinorraquia y el porcentaje de linfocitos en el LCR son menores, como se expresa en la tabla 1.

Si nos centramos en las alteraciones analíticas consideradas como típicas en la meningitis vírica encontramos los siguientes resultados:

La proteinorraquia ha variado entre 14 y 1185 mg/dl. Los niveles de proteinorraquia considerados como normales (< 40 mg/ dl) han aparecido en 20 niños y 8 adultos, lo que supone un 43,4 y un 8,8%. Por lo tanto los niños tienen en mayor proporción una proteinorraquia dentro de la normalidad.

Tabla 1 Se muestran las medias, desviaciones estándar y significación estadística entre las diferentes variables analíticas de los niños frente a los adultos.

Analítica	Niños		Adultos		p
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Leucocitos sangre (mm ³)	13.084,28	4.918,25	8.179,11	2.824,25	0,000
Porcentaje neutrófilos sangre	71,97	15,72	68,02	12,67	0,114
Proteinorraquia (mg/ dl)	55,20	40,31	104,76	123,10	0,001
Glucorraquia (mg/ dl)	56,17	13,11	55,30	8,58	0,684
Porcentaje glucemia/ glucorraquia	60,85	11,89	55,83	10,03	0,017
Leucocitos en LCR (mm ³)	181,13	209,83	260,24	473,96	0,181
Porcentaje de linfocitos en LCR	53,56	33,81	85,01	97,28	0,007

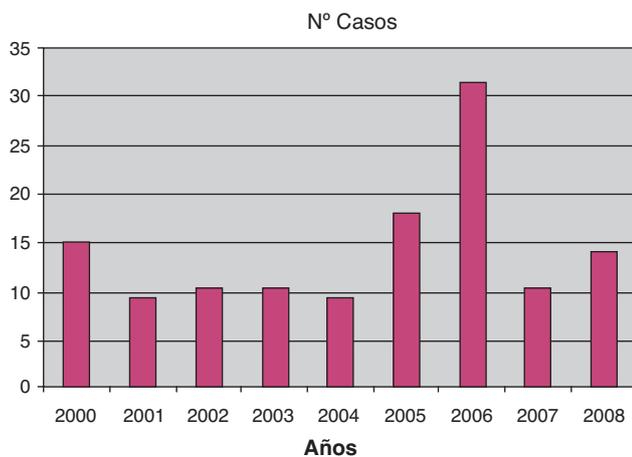


Figura 2 Histograma donde se ve la evolución de casos ingresados por meningitis vírica entre los años 2000 y 2008.

La relación glucorraquia-glucemia ha oscilado entre 34,7 y 94,2%. Considerando como dato inusual en las meningitis víricas un porcentaje inferior al 50%, vemos que 6 niños y 27 adultos lo presentan, lo que corresponde al 13 y 30% respectivamente. Por lo tanto, un mayor porcentaje de adultos presentan este porcentaje disminuido.

Los leucocitos en el LCR han oscilado entre 20 y 4320/mm³. Considerando como dato atípico la presencia de más de 1.000 leucocitos por mm³ en el LCR hemos encontrado un niño y dos adultos, lo que corresponde al 2,1 y 2,2% respectivamente. Por último, el porcentaje de linfocitos en el LCR ha oscilado entre 0 y 100%. Considerándose anormal encontrar un porcentaje inferior al 50% hemos encontrado que 22 niños y 18 adultos lo presentan, lo que supone un 47,8 y 20% respectivamente; es decir, que los niños tienen un mayor porcentaje de casos de meningitis vírica con predominio de polimorfonucleares.

Respecto a la distribución de los casos de meningitis víricas por años tenemos que en 2001 y 2004 hubo sólo 10 casos, mientras que en 2006 se obtuvo el mayor número de casos, con 33 (fig. 2).

El análisis del germen causal en las meningitis víricas se ha realizado en 81 sujetos, lo que supone el 59,5% de los casos. En los casos estudiados ha sido negativo en el 55,5% de ellos. Los virus más frecuentemente identificados han sido los enterovirus con 18 casos, lo que supone el 22,2% de los estudiados, seguido del virus del herpes simple tipo 2 y virus del herpes humano tipo 6 con 4 casos cada uno, lo que supone el 4,9%, el virus de la varicela con 3 casos, lo que supone un 3,7% y por último el virus de Epstein Barr y el de la parotiditis se ha demostrado en dos sujetos cada uno, lo que supone el 2,4% (fig. 3). Respecto a las diferencias entre niños y adultos hemos comprobado que no existen diferencias respecto a los enterovirus, que siguen siendo los más frecuentes en ambos grupos. Del resto de virus, debido a su escaso número, no se han podido realizar estudios analíticos; sin embargo, los dos casos de parotiditis y los 4 casos de herpes humano tipo 6 han sido en niños, mientras que los herpes virus tipo 2 se han encontrado en adultos.

Discusión

Existe un predominio del sexo masculino en las meningitis víricas. El mayor número de varones probablemente esté en relación con la predisposición de los enterovirus por afectar al sexo masculino de los demostros en otros estudios⁵. Este predominio se mantiene en edades adultas, lo que explicaría por qué los enterovirus son los virus más frecuentemente implicados también a estas edades, como hemos demostrado en nuestro estudio.

La estancia media en los niños es inferior a la de los adultos, lo que implica que el curso clínico en edades inferiores es más benigno, con resolución de la sintomatología antes que en los adultos. Sin embargo, no se han estudiado otro tipo de causas que pudieran contradecir esta afirmación, como la presión asistencial a la hora de dar el alta por los diferentes especialistas que tratan a los adultos.

La incidencia de meningitis víricas es mayor en los meses de verano que en invierno, lo que podría explicarse por

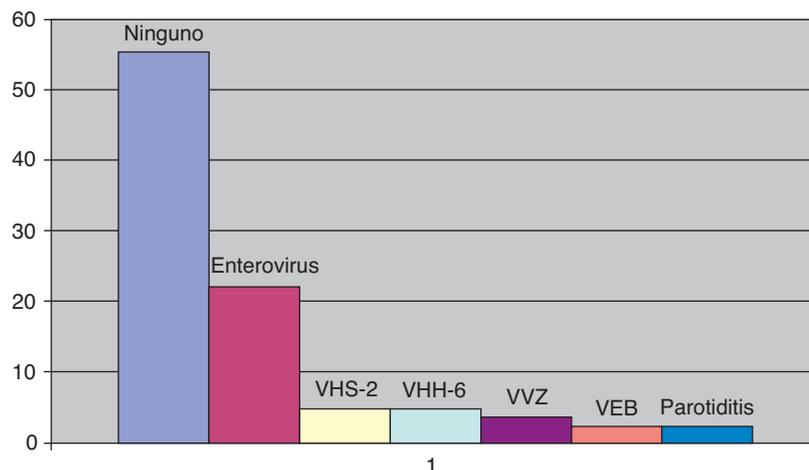


Figura 3 Histograma donde se expresan las etiologías del estudio de las meningitis víricas. CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH-6: virus del herpes humano tipo 6; VHS: virus herpes simple tipo 2; VVZ: virus varicela-zoster.

la predisposición que tienen los enterovirus por producir meningitis en estas fechas. Igualmente se ha visto que la incidencia es muy dispar de año a otro. Estudios más específicos han evidenciado que las epidemias se producen por enterovirus⁹.

En los niños, pese a presentar una clínica de presentación y unos pródromos similares a los adultos, los días de evolución hasta el ingreso hospitalario son menores probablemente porque la sintomatología en niños preocupa más y consulten antes a los servicios médicos.

El análisis de nuestros datos pone de manifiesto que los niños respecto a los adultos presentan mayor número de leucocitos en sangre y de porcentaje glucorraquia-glucemia en el LCR, mientras que la proteinorraquia y el porcentaje de linfocitos en el LCR es menor. Esto implica que en los niños hay una mayor respuesta sistémica, mientras que a nivel del LCR la respuesta inflamatoria es menor. La forma de reaccionar frente a la infección meníngea podría ser diferente, aunque también podría explicarse porque el análisis del LCR se realiza en una fase más temprana, ya que como hemos descrito previamente acuden a urgencias con un cuadro de menos tiempo de evolución.

En nuestro estudio la aparición de datos atípicos para una meningitis vírica varían según el grupo de edad. En un estudio reciente la diferenciación entre meningitis víricas y bacterianas se estableció en los siguientes parámetros: leucocitos en sangre > 15.000/mm³, leucocitos en LCR > 1.800/mm³, porcentaje de neutrófilos > 80%, proteinorraquia > 2,3 g/l en adultos y 1,2 g/l en niños y un porcentaje de glucorraquia-glucemia < 0,33¹⁰. Este estudio concuerda con el nuestro, aunque de una forma indirecta, en que los niños presentan menos proteinorraquia.

El porcentaje de linfocitos en el LCR es menor en niños y está en relación con la duración de los síntomas antes de realizar la punción lumbar, ya que, como sabemos, en las meningitis víricas las primeras horas pueden presentar un predominio de polimorfonucleares. Otros autores han descrito datos similares con un porcentaje de linfocitos mayor del 50% en aquellos con clínica de más de 48 horas de evolución¹¹.

En más del 50% de los casos estudiados buscando la etiología de la meningitis vírica no se ha encontrado el agente causal. En otros estudios esta cifra es incluso mayor⁵. Sin embargo, el bajo porcentaje de los enterovirus en nuestra serie respecto a otras^{2,12} puede explicarse porque no se ha llevado a cabo un estudio sistemático de este virus y la clínica acompañante (inflamación parotídea, exantema, elevación de transaminasas o presencia de linfocitos activados) nos han incitado a buscar un virus distinto al enterovirus. El empleo de técnicas inmunológicas ayudaría al diagnóstico de procesos virales como la parotiditis¹¹. Hemos encontrado que los enterovirus son los patógenos más frecuentes tanto en adultos como en niños. Por otro lado el herpes virus tipo 2 es más frecuente en adultos, como se ha demostrado en otros estudios con mayor número de casos. En niños parece existir un predominio del virus de la parotiditis y del herpes virus humano tipo 6, aunque el escaso número de la muestra no ha permitido llevar a cabo análisis estadísticos complejos.

Como se ha demostrado en recientes estudios, la presencia de un neurólogo de guardia da mayor calidad asistencial tanto a nivel de los pacientes que proceden de urgencias¹³

como de los ingresados en otros servicios¹⁴, aunque esta calidad a veces no sea percibida por los propios pacientes¹⁵.

También debemos estar atentos a la presencia de nuevas enfermedades importadas¹⁶, que dan lugar a cuadros de meningitis víricas debido al aumento de la población inmigrante de zonas endémicas, así como desarrollar técnicas diagnósticas para identificar estos virus¹⁷.

El estudio que hemos llevado a cabo presenta diversas limitaciones, en principio por el carácter retrospectivo del mismo, lo que ha hecho que no se estudiara la etiología en todos los casos, no se hayan recogido algunos parámetros que nos hubieran proporcionado más información y la realización de estudios analíticos más extensos. También, aunque la casi totalidad de los pacientes adultos han sido ingresados en neurología, un porcentaje mínimo han sido ingresados en geriatría y medicina interna.

En conclusión, podemos decir que las meningitis víricas en nuestro medio son más frecuentes en varones y en los meses de verano. La clínica de presentación y los pródromos son similares en niños y adultos, aunque la estancia media es menor en niños, probablemente porque en estas edades la clínica tenga una evolución más recortada. Los datos analíticos reflejan que los niños presentan una mayor inflamación sistémica, pero menor a nivel del LCR probablemente porque la punción lumbar se lleve a cabo más precozmente que en adultos. Los enterovirus son los patógenos más frecuentes, tanto en niños como en adultos, sin poder extraer conclusiones en el resto de virus por el escaso porcentaje de los mismos.

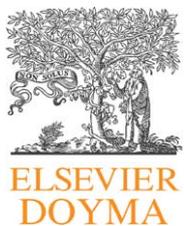
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

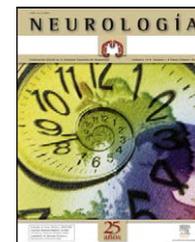
- Zarranz JJ. Enfermedades infecciosas del sistema nervioso central. En: Zarranz JJ, editor. Neurología. Harcourt Brace: Madrid; 1998. p. 269–329.
- Kupila L, Vuorinen T, Vaininpa R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in adult population. *Neurology*. 2006;66:75–80.
- Rotbart HA. Viral meningitis. *Semin Neurol*. 2000;20:277–92.
- Reintjes R, Pohle M, Vieth U, Lyytikäinen O, Timm H, Schreier E, et al. Community-wide outbreak of enteroviral illness caused by echovirus 30: a cross-sectional survey and a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:104–8.
- Ihekwa UK, Kudesia G, Mc Kendrick W. Clinical features of viral meningitis in adults: significant differences in cerebrospinal fluid finding among Herpes Simplex Virus, Varicella Zoster virus, and Enterovirus infections. *Clin Infect Dis*. 2008;47:783–9.
- Antona D, Chomel JJ. Enterovirus surveillance laboratory network. Increase in viral meningitis cases reported in France. *Summer 2005. Euro Surveill*. 2005;10:2787.
- Chadwick DR. Viral meningitis. *Br Med Bull*. 2005;75:1–14.
- Chavanet P, Schaller C, Levy C, Flores-Cordero J, Arens M, Piroth L, et al. Performance of a predictive rule to distinguish bacterial and viral meningitis. *J Infect*. 2007;54:328–36.
- de la Loma A, Trallero G, de Ory F, Tenorio A, Sanz M, Echeverría JM. Meningitis linfocitaria en España: posible situación epidémica en el año 2000. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:694–5.

10. Khetsuriani N, Quiroz ES, Holman RC, Anderson LJ. Viral meningitis-associated hospitalizations in the United States. 1988-1999. *Neuroepidemiology*. 2003;22:345-52.
11. Dorta Contreras AJ. Diagnóstico neuroinmunológico de encefalitis por virus de parotiditis. *Rev Neurol*. 2009;48:55-6.
12. Trallero G, Casas I, Tenorio A, Echevarria JE, Castellanos A, Lozano A, et al. Enterovirus in Spain: virological and epidemiological studies over 10 years (1988-97). *Epidemiol Infect*. 2000;124:497-506.
13. Olazarán J, Navarro E, Galiano M, Vaquero A, Guillem A, Villaverde F, et al. Calidad de la asistencia neurológica en urgencias: un estudio desde el área. *Neurología*. 2009;24:249-54.
14. García-Ramos R, García-Morales I, Vela A, Galán L, Serna C, Matías Guiú J. Análisis de la interconsulta hospitalaria a neurología en un hospital de tercer nivel. *Neurología*. 2009;24:835-40.
15. Ara JR, García-Mata JR, Capablo JL, Martín J, López-Gastón JI, Bertol V, et al. La calidad como herramienta de gestión. Actuaciones para mejorar la eficacia en la atención neurológica. *Neurología*. 2009;24:292-6.
16. de Ory Manchón F. Diagnóstico de las enfermedades importadas. Etiología de las meningitis víricas importadas en España. *Neurología*. 2008;23 Suppl 2:12-7.
17. Sánchez-Seco Fariñas MP. Técnicas directas de diagnóstico y detección de nuevos virus. *Neurología*. 2008;23 Suppl 2:18-23.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

El empleo de un formulario estructurado mejora la calidad de la historia clínica de urgencias de pacientes con ictus agudos[☆]

A. García Pastor*, C. Alarcón Morcillo, F. Cordido Henriquez, F. Díaz Otero, P. Vázquez Alén, J.A. Villanueva y A. Gil Núñez

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 27 de agosto de 2010; aceptado el 7 de enero de 2011

Accesible en línea el 17 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Ictus agudo;
Historia clínica;
Urgencias;
Calidad asistencial

Resumen

Introducción: La información obtenida mediante la historia clínica de urgencias (HCU) resulta determinante para el correcto manejo del paciente con ictus agudo. Pretendemos determinar si el empleo de un formulario estructurado (FE) para la elaboración de la HCU mejora la calidad de la información clínica.

Material y métodos: Elaboramos un listado de 26 variables que consideramos importantes en el manejo del ictus agudo. Comparamos el número de variables recogidas en las HCU de pacientes ingresados en la unidad de ictus (UI) en enero-febrero 2009, antes de la implantación del FE (FE-), con los datos recogidos con el FE (FE+) (abril-mayo de 2009). Asimismo, analizamos la coincidencia con el diagnóstico definitivo al alta de la UI.

Resultados: Analizamos 128 HCU, 80 FE-, 48 FE+. En las FE+, se recogió una media de 20,5 variables frente a 13,7 en las FE- ($p < 0,001$); 16 variables se recogieron con frecuencia significativamente mayor ($p < 0,05$) en las historias con FE+. Entre ellas destacaron: vida basal (100% vs 51%), escala Rankin previo al ictus (94% vs 1%), fecha y hora de inicio del ictus (100% vs 85%), fecha y hora de atención neurológica (100% vs 39%), NIHSS (92% vs 30%), resultado ECG (88% vs 59%), fecha y hora de realización de TC craneal (60% vs 1%). Coincidencia diagnóstica: diagnóstico nosológico/sindrómico: FE+: 94%, FE-: 60% ($p < 0,001$), diagnóstico topográfico: FE+: 71%, FE-: 53% ($p = 0,03$), diagnóstico etiológico: FE+: 25%, FE-: 9% ($p = 0,01$).

Conclusiones: El empleo de un FE permite mejorar cuantitativa y cualitativamente la información recogida en la HCU y aporta una mayor precisión diagnóstica.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Este trabajo fue presentado como póster en la pasada LXI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, en el mes de noviembre de 2009.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angarpas@yahoo.es (A. García Pastor).

KEYWORDS

Acute stroke;
 Medical chart;
 Emergency;
 Medical care quality;
 Diagnosis

The use of a pro-forma improves the quality of the emergency medical charts of patients with acute stroke

Abstract

Introduction: The information obtained from the Emergency Medical Chart (EMC) is a key factor for the correct management of acute stroke. Our aim is to determine if the use of a pro-forma (PF) for filling in the EMC improves the quality of the clinical information.

Material and methods: A PF was created from a list of 26 key-items considered important to be recorded in an EMC. We compared the number of items recorded in the EMC of patients admitted to our Stroke Unit (SU) in January-February 2009 (before PF was introduced) with the data obtained with the PF (April-May, 2009). We also analysed the agreement with the final diagnosis on discharge from the SU.

Results: A total of 128 EMC were analysed, and the PF was used in 48 cases. The mean number of recorded items was 20.5 for the PF group and 13.7 for the non-PF charts ($P < .001$). Sixteen of the 26 items were recorded significantly more frequently ($P < .05$) in the PF Group. The most notable scores being: previous baseline situation (100% vs 51%), previous Modified Rankin scale score (94% vs 1%), time of symptom onset (100% vs 85%), time of neurological evaluation (100% vs 39%), NIHSS score (92% vs 30%), ECG results (88% vs 59%), time of perform brain scan (60% vs 1%). Diagnostic agreement: nosological/syndromic diagnosis: PF group: 94%, Non-PF group: 60% ($P < .001$), topographic diagnosis: PF: 71%, Non-PF: 53% ($P = .03$), aetiological diagnosis: PF: 25%, Non-PF: 9% ($P = .01$).

Conclusions: The use of a PF improves the quantity and quality of the information, and offers a better diagnostic accuracy.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El ictus constituye un problema socio sanitario de primer orden en nuestro medio: su prevalencia e incidencia es elevada y representa la principal causa de discapacidad del adulto. Las consecuencias de esta enfermedad pueden ser paliadas, en consecuencia, gracias a los tratamientos empleados en la fase aguda del ictus.

Entre estos tratamientos destacan las unidades de ictus (UI), que reducen la morbimortalidad, complicaciones y grado de dependencia de estos pacientes^{1,2} y la administración de rt-PA por vía intravenosa en ictus isquémicos de menos de 3h de evolución que ha mostrado ser eficaz y segura^{3,4}. Recientemente se ha observado que el tratamiento con rt-PA intravenosa sigue siendo beneficioso cuando se administra entre las 3 y las 4,5h desde el inicio de los síntomas⁵. Además, en los últimos años se están desarrollando tratamientos de intervencionismo neurovascular en la fase aguda del ictus isquémico, con resultados muy prometedores⁶.

La eficacia y la seguridad de estos tratamientos dependen, en gran medida, de su administración precoz y de la adecuada selección de los pacientes a los que se decide tratar. Existe un gran número de criterios de exclusión que deben ser tenidos en cuenta antes de la indicación de un tratamiento determinado. Además, esta selección debe realizarse en el menor tiempo posible, respetando siempre las ventanas temporales establecidas para cada tratamiento.

En este sentido, la información obtenida mediante la llegada del paciente al servicio de urgencias resulta crucial. Se obtienen de ella datos fundamentales para el diagnóstico del ictus y para indicar o contraindicar diferentes tratamientos en la fase aguda.

Desgraciadamente, el personal médico encargado de atender al paciente con ictus en el servicio de urgencias dispone habitualmente de escaso tiempo, la información aportada por el paciente, su familia o el equipo sanitario que lo atendió en el domicilio resulta en ocasiones incompleta, confusa y a veces contradictoria. Como consecuencia de estos hechos, la información obtenida a partir de la historia clínica de urgencias (HCU) es a veces insuficiente y puede conllevar a errores diagnósticos y/o terapéuticos.

El objetivo del presente trabajo es determinar si el empleo de un formulario estructurado (FE) para la elaboración de la HCU en pacientes con ictus agudo mejora la calidad de la información clínica obtenida.

Pacientes y métodos

Se elaboró un listado de 26 variables que consideramos debían recogerse en la HCU para el adecuado diagnóstico y manejo del ictus agudo (tabla 1).

A partir de esas 26 variables, se confeccionó un FE, consistente en una hoja de recogida de datos en formato DIN A4 (fig. 1). A partir del 1 de abril de 2009, se implantó el FE en el servicio de urgencias de nuestro centro y fue empleado por los neurólogos de guardia, para la elaboración de la HCU de pacientes con ictus.

En junio de 2009 se revisó la información contenida en las HCU de pacientes ingresados en la UI de nuestro hospital. Se analizaron dos periodos: enero y febrero de 2009, antes de la implantación del FE, y abril y mayo de 2009 (tras la implantación del FE).

Se compararon las HCU realizadas empleando el FE (grupo FE+) con las HCU que se obtuvieron sin cumplimentar el FE (grupo FE-).

Tabla 1 Listado de 26 variables incluidas en el formulario estructurado

Antecedentes personales
Vida basal
Escala de Rankin modificada previa al ictus
Tratamiento previo
Medio de transporte empleado
Fecha y hora del inicio de los síntomas
Fecha y hora atención neurológica
Enfermedad actual
Exploración física
Exploración general
Exploración neurológica
Puntuación escala NIHSS
Constantes vitales
Análítica
Hemograma
Bioquímica
Coagulación
Otras analíticas
ECG
RX tórax
TC craneal
Fecha y hora realización TC craneal
Otras pruebas
Diagnóstico nosológico/sindrómico
Diagnóstico topográfico
Diagnóstico etiopatogénico

comparación de las variables cuantitativas se empleó la prueba de la t para muestras independientes. Se consideró que las diferencias detectadas entre grupos alcanzaban la significación estadística cuando los valores de p fueron menores de 0,05.

Resultados

Se revisaron un total 128 HCU. Durante el periodo de enero a febrero 2009 se estudiaron 62 HCU y durante los meses de abril y mayo 2009 se analizaron 66 HCU, de las cuales 48 (73%) habían sido elaboradas empleando el FE. Por lo tanto,

80 HCU se realizaron sin utilizar el FE (FE-) y 48 fueron obtenidas mediante el FE (FE+) (fig. 2).

En la tabla 2 se resumen las principales características de la población estudiada.

En el grupo FE+ se recogió un número significativamente mayor de variables (media \pm desviación estándar: $20,5 \pm 2,8$ frente a $13,7 \pm 4,2$ en el grupo FE-; $p < 0,001$). Todas las variables estudiadas se recogieron con mayor frecuencia en el grupo FE+ (tabla 3). De esas 26 variables, 16 se recogieron con frecuencia significativamente mayor en el grupo FE+. Llama especialmente la atención que en el 16% de las HCU del grupo FE- no figuraba ningún tipo de juicio diagnóstico, mientras que en la totalidad de las FE+ constaba al menos un diagnóstico nosológico/sindrómico.

La coincidencia en el diagnóstico realizado en el servicio de urgencias y el diagnóstico definitivo al alta de la UI fue significativamente mayor para el grupo FE+ en todos los niveles de diagnóstico (nosológico/sindrómico, topográfico y etiológico) (tabla 4).

Discusión

El ictus es considerado en la actualidad una emergencia médica. Los pacientes con ictus agudos requieren una evaluación inmediata, con la misma prioridad que el paciente con infarto agudo de miocardio o con politraumatismo. Por dicha razón, estamos asistiendo en los últimos años a un importante cambio en la organización de los cuidados de los pacientes con ictus agudo, con el objetivo de mejorar su asistencia precoz. La puesta en marcha de códigos red extra e intrahospitalarios ha permitido establecer una red asistencial integrada, desde el momento en el que el paciente sufre el ictus en su domicilio, hasta que recibe la atención especializada en el hospital. Este esquema organizativo ha demostrado reducir las demoras en la atención y mejorar el pronóstico de los pacientes⁸⁻¹⁰.

La HCU constituye una de las actuaciones fundamentales del código ictus intrahospitalario y debe realizarse de forma organizada, sistemática, y en el menor tiempo posible. Las principales guías de manejo del ictus agudo recomiendan el empleo de protocolos diagnósticos específicos en los servicios de urgencias, que permitan identificar a los pacientes con ictus y seleccionar candidatos para

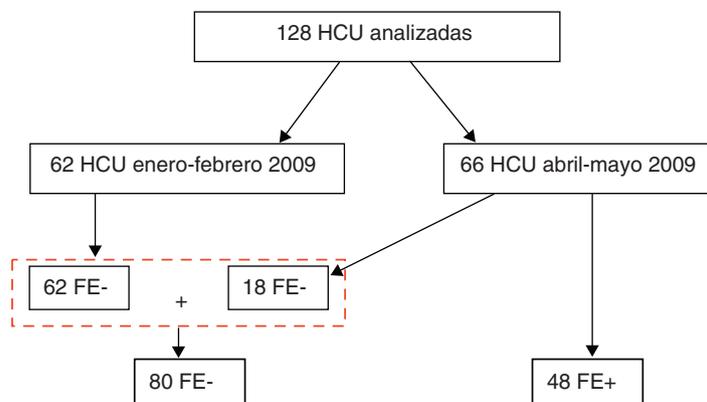


Figura 2 HCU estudiadas y distribución en grupos FE+ y FE-.

Tabla 2 Características de la población estudiada

	Total	FE-	FE+	p
Sexo varón, n (%)	75 (58,6)	47 (58,7)	28 (58,3)	0,73
Edad, media (DE)	68,9 (12,9)	69 (13,2)	68,8 (12,5)	0,94
HTA, n (%)	79 (61,7)	49 (61,2)	30 (62,5)	1
DM, n (%)	29 (22,6)	19 (23,7)	10 (20,8)	0,83
DL, n (%)	45 (35,1)	30 (37,5)	15 (31,2)	0,57
Tabaquismo, n (%)	35 (27,3)	23 (28,7)	12 (25)	0,69
Fibrilación Auricular, n (%)	21 (16,4)	10 (12,5)	11 (22,9)	0,14
Cardiopatía isquémica, n (%)	17 (13,3)	11 (13,7)	6 (12,5)	1
Otras cardiopatías, n (%)	16 (12,5)	13 (16,2)	3 (6,2)	0,17
Ictus previos, n (%)	19 (14,8)	13 (16,2)	6 (12,5)	0,62
Puntuación en escala NIHSS en Urgencias, media (DE)	6,9 (6,9)	7,3 (7,2)	6,5 (6,8)	0,59
Ataque isquémico transitorio, n (%)	24 (18,7)	13 (16,2)	11 (22,9)	0,27
Ictus isquémico, n (%)	77 (60,1)	51 (63,7)	26 (54,2)	
Hemorragia cerebral, n (%)	14 (10,9)	6 (7,5)	8 (16,7)	
No ictus/dudoso, n (%)	6 (4,7)	4 (5)	2 (4,2)	
Número de pacientes con una puntuación en la escala modificada de Rankin al alta ≤ 2 , n (%)	75 (70,7)	42 (67,7)	33 (75)	0,52
Estancia hospitalaria (días), media (DE)	9,2 (12,5)	9,7 (12)	8,3 (13,4)	0,56

FE+: HCU realizada empleando el formulario estructurado; FE-: HCU realizada sin utilizar el formulario estructurado.

tratamientos trombolíticos. La valoración clínica en el servicio de urgencias (historia clínica, exploración general y neurológica) es, sin duda, la piedra angular en la evaluación del paciente con ictus agudo. La anamnesis debe recoger datos fundamentales como la hora de inicio de los síntomas, factores de riesgo y antecedentes que puedan contraindicar el empleo de tratamientos trombolíticos. Asimismo, se considera esencial una adecuada exploración física, el empleo de escalas que permitan cuantificar el déficit neurológico, como la escala NIHSS, y la realización de pruebas complementarias básicas (tomografía computadorizada o resonancia magnética cerebral, analítica de sangre con estudio bioquímico, hemograma y coagulación, radiografía de tórax y un electrocardiograma)¹¹⁻¹³.

La HCU desempeña, por tanto, un papel crucial en la asistencia intrahospitalaria del paciente con ictus agudo. Es el instrumento que nos aporta la información más determinante para el adecuado diagnóstico y tratamiento del paciente en la fase aguda. No obstante, la calidad de las historias clínicas, y en especial de las HCU, no es siempre la deseada. Varios estudios han señalado la escasa calidad de la documentación médica, tanto en su contenido como en su legibilidad, e insisten en la necesidad de mejorar este aspecto¹⁴. En el estudio DIAPRESIC se analizaron 1448 historias clínicas de pacientes con ictus ingresados en 30 hospitales españoles y se observó una calidad insuficiente del proceso diagnóstico y de las medidas de prevención secundaria¹⁵. Para paliar este problema existen varias alternativas, como el empleo de FE u hojas de historia clínica prediseñadas, o la utilización de aplicaciones informáticas (historia clínica electrónica)¹⁶. La utilización de un FE es un recurso ampliamente empleado en la práctica clínica. Diversos estudios han demostrado que dicha herramienta mejora la cantidad y calidad de la información recogida en las historias clínicas y estandariza la actuación médica¹⁷⁻²¹. Los beneficios son especialmente evidentes en el caso de las

HCU. Un estudio comparó las HCU «estándar», escritas a mano, de pacientes atendidos por traumatismo craneoencefálico frente a las realizadas mediante un FE, y mostró una mejoría en el contenido de la HCU y una homogeneización de la actuación médica ante este problema. Además, el FE fue bien acogido por el personal sanitario y se cumplimentó en una elevada proporción de pacientes atendidos¹⁴. Otro trabajo reciente que realizó el impacto de la implantación de un FE para la realización de la HCU de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica mostró asimismo una franca mejoría en los diagnósticos realizados y en el manejo del paciente en el servicio de urgencias²⁰. Por último, un trabajo que comparó las HCU realizadas a partir de una hoja «en blanco» frente a una hoja preconfigurada mostró que las HCU cumplimentadas mediante el formulario, presentaban una cantidad de información (relativa a la historia clínica, exploración física y resultados de laboratorio) significativamente mayor, y que los pacientes atendidos mediante el formulario expresaron una mayor satisfacción de la atención recibida. No obstante, no se pudo demostrar una mejor evolución de los pacientes cuyas HCU fueron realizadas mediante la hoja prediseñada²¹.

Los resultados de nuestro trabajo muestran que el empleo de un FE en la realización de la HCU de pacientes con ictus agudo aumenta el número de variables recogidas y ofrece mayor coincidencia entre el diagnóstico realizado en el servicio de urgencias y el diagnóstico definitivo al alta de la UI. Dicha herramienta ha permitido obtener con mayor frecuencia datos cruciales en el manejo del ictus agudo, además ha facilitado una recogida más organizada y sistemática de la información, y en consecuencia ha mejorado el proceso diagnóstico en urgencias. El grado de utilización del FE fue aceptable (73% de las HCU analizadas en el periodo abril-mayo 2009) y en la actualidad (transcurrido más de un año desde su puesta en marcha) el FE se emplea de forma rutinaria en nuestro centro,

Tabla 3 Frecuencia con la que se recogió cada variable en cada grupo analizado

	FE- (n = 80)	FE+ (n = 48)	p	FE- (n = 80)	FE+ (n = 48)	p
Antecedentes personales, n(%)	78 (98)	48 (100)	0,39	Hemograma, n (%)	30 (63)	0,22
Vida basal, n (%)	41 (51)	48 (100)	< 0,001	Bioquímica, n (%)	29 (60)	0,34
Escala de Rankin modificada previo, n (%)	1 (1)	45 (94)	< 0,001	Coagulación, n (%)	31 (65)	0,23
Tratamiento previo, n (%)	67 (84)	47 (98)	0,01	Otras analíticas, n (%)	9 (19)	0,01
Medio de transporte empleado, n (%)	5 (6)	47 (98)	< 0,001	ECG, n (%)	42 (88)	< 0,001
Día y hora del inicio de los síntomas, n (%)	68 (85)	48 (100)	0,003	RX tórax, n (%)	25 (52)	0,032
Día y hora atención neurológica, n (%)	31 (39)	48 (100)	< 0,001	TC craneal, n (%)	47 (98)	0,06
Enfermedad actual, n (%)	76 (95)	48 (100)	0,001	Día y hora realización TC craneal, n (%)	29 (60)	< 0,001
Exploración física, n (%)	65 (81)	46 (96)	0,014	Otras pruebas, n (%)	4 (8)	0,34
Exploración general, n (%)	38 (48)	42 (88)	< 0,001	Diagnóstico nosológico/sindrómico, n (%)	48 (100)	0,01
Exploración neurológica, n (%)	73 (91)	46 (96)	0,27	Diagnóstico topográfico, n (%)	41 (85)	0,2
Puntuación escala NIHSS, n (%)	24 (30)	44 (92)	< 0,001	Diagnóstico etiológico, n (%)	15 (31)	0,06
Constantes vitales, n (%)	53 (66)	46 (96)	< 0,001	Total variables recogidas, media (DE)	20,5 (2,8)	< 0,001
Analítica, n (%)	46 (57)	31 (65)	0,27			

FE+: HCU realizada empleando el formulario estructurado; FE-: HCU realizada sin utilizar el formulario estructurado.

Tabla 4 Coincidencia entre el diagnóstico realizado en urgencias y el diagnóstico definitivo al alta de la unidad de ictus

	FE- (n = 80)	FE+ (n = 48)	p
Coincidencia con diagnóstico nosológico/sindrómico al alta, n (%)	48 (60)	45 (94)	< 0,001
Coincidencia con diagnóstico topográfico al alta, n (%)	42 (53)	34 (71)	0,03
Coincidencia con diagnóstico etiológico al alta, n (%)	7 (9)	12 (25)	0,01

FE+: HCU realizada empleando el formulario estructurado; FE-: HCU realizada sin utilizar el formulario estructurado.

manteniéndose excelentes niveles de calidad en la información recogida.

Nuestros resultados confirman por tanto que la implantación de un FE ha supuesto una mejora evidente de la calidad de las HCU realizadas a los pacientes con ictus agudos. Recomendamos por ello su incorporación en los protocolos diagnósticos y terapéuticos del ictus agudo, y su empleo rutinario para la realización de la HCU de estos pacientes.

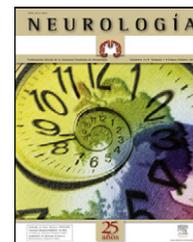
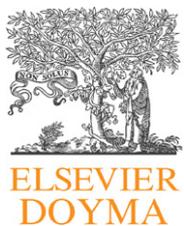
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Fuentes B, Díez-Tejedor E. Unidades de Ictus: una necesidad asistencial coste efectiva. *Neurología*. 2007;22:456–66.
- Masjuan J. Unidades de ictus: el mejor tratamiento para los pacientes con ictus. *Neurología*. 2009;24:285–7.
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581–7.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke WH, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275–82.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359:1317–29.
- Cruz Culebras A, García-Pastor A, Reig G, Fuentes B, Simal P, Méndez-Cendón JC, et al. Intervencionismo neurovascular en la fase aguda, Díaz J, Perez-Sempere A, Álvarez Sabin J. por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, editor. *Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus*. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 1–23.
- Álvarez-Sabin J, Vila Moriente N, Gil Peralta A. La cadena asistencial al ictus. En: Gil Núñez A, coordinador. *Organización de*

- la asistencia en fase aguda del ictus. Recomendaciones 2003 del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Emisa; 2003. p. 27-34.
9. Dávalos A, Rubio F, Navarro R. Código ictus (extra/intrahospitalarios). En: Gil Núñez A, coordinador. Organización del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Madrid: Emisa; 2003. p. 35-39.
 10. Alonso de Leciana-Cases M, Gil-Núñez A, Díez-Tejedor E. relevance of stroke code, stroke unit and stroke networks in organization of acute stroke care –The Madrid acute stroke care program. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl1:140–7.
 11. Adams Jr HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007;38:1655–711.
 12. Egido JA, Alonso de Leciana M, Martínez Vila E, Díez Tejedor E, et al. por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. En: Díez Tejedor, editor. Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología: Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 97–132.
 13. El European Stroke Organization (ESO) Executive Committee y el ESO Writing comité. Guías Clínicas para el Tratamiento del Ictus Isquémico y del Accidente Isquémico Transitorio 2008. Disponible en: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_Spanish.pdf.
 14. Wallace SA, Gullan RW, Byrne PO, Bennett J, Pérez-Avila CA. Use of a pro-forma for head injuries in the accident and emergency department – The way forward. *J Accid Emerg Med.* 1994;11:33–42.
 15. Gil-Núñez A, Vivancos J, Gabriel R, en nombre del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Diagnóstico y prevención secundaria del infarto cerebral en España. *Estudio DIAPRESIC. Med Clin (Barc).* 2008;131:765–9.
 16. Häyrynen K, Saranto K, Nykänen P. Definition, structure, content, use and impacts of electronics health records: a review of the research literature. *Int J Med Inform.* 2008;77:291–304.
 17. Schmidt M, Rizvi N, Lee DM, Wood V, Amisano S, Fairley CK. An audit of completeness of clinical histories: before and after introduction of a pro forma. *Int J STD AIDS.* 2005;16:822–4.
 18. Thomas K, Emberton M, Reeves B. The use of a structured form during urology out-patient consultations- a randomised controlled trial. *Methods Inf Med.* 2005;44:609–15.
 19. O'Connor AE, Fimmel L, Reid J. Do preformatted charts improve doctors' documentation in a rural hospital department? A prospective trial. *N Z Med J.* 2001;114:443–4.
 20. Sen B, Woollard M, Desira NL. Does the introduction of a COPD pro-forma improve the standards of care delivered by junior doctors in the emergency department? *COPD.* 2010;7:199–203.
 21. Humphreys T, Shofer FS, Jacobson S, Coutifaris C, Stenhagen A. Preformatted charts improve documentation in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1992;21:534–40.



ORIGINAL

Propiedades métricas de la versión española del Cuestionario de Mal de Altura del Lago Louise

F.J. Carod-Artal^{a,*}, D. Ezpeleta Echávarri^b y A.L. Guerrero Peral^c

^a Servicio de Neurología, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

^b Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 30 de julio de 2010; aceptado el 13 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 26 febrero 2011

PALABRAS CLAVE

Atributos métricos;
Cefalea;
Consistencia interna;
Cuestionario Lago
Louise;
Mal de altura;
Validez

Resumen

Objetivos: Evaluar las propiedades métricas de la versión española del Cuestionario de Mal de Altura del Lago Louise (CMALL) autoaplicado de 5 ítems.

Métodos: Tras el curso-seminario «Neurociencia en las culturas andinas precolombinas» (Perú, 2009), se entregó una encuesta a los participantes que incluía el CMALL. Se evaluó la aceptabilidad de los ítems (puntuaciones observadas vs valores posibles, efectos techo y suelo), asunciones escalares (correlación ítem-total > 0,30), consistencia interna (alfa de Cronbach), precisión (error estándar de la medida) y validez de convergencia y discriminante. Esta última se evaluó calculando el valor medio del CMALL entre aquellos neurólogos que creían haber presentado mal de altura frente a quienes no lo habían presentado.

Resultados: Estancia por días en altura: Cuzco 3.400 m sobre el nivel del mar (msnm), Valle Sagrado (2.850 msnm) y Machu Picchu (2.450 msnm). Se incluyeron 70 sujetos (60% varones, edad media 50 ± 8 años, 88,6% neurólogos). El valor medio del CMALL fue 3,36 ± 2,02 (mediana 3, asimetría 0,61). Los efectos techo y suelo fueron 7,3 y 1,4%. El alfa de Cronbach fue 0,61 y el error estándar de la medida 1,26. El CMALL se correlacionó significativamente ($r=0,41$, $p=0,002$) con los ítems de exploración física (ataxia, disnea, temblor, síntomas mentales). Las puntuaciones del CMALL fueron significativamente mayores (peores) en quienes presentaron mal de altura (5,8 vs 3,0; Mann-Whitney, $p < 0,0001$).

Conclusiones: Las propiedades métricas de la versión española del CMALL parecen ser adecuadas. Este cuestionario puede ser útil en la detección precoz del mal de altura.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fjcarod-artal@hotmail.com (F.J. Carod-Artal).

KEYWORDS

Metric attributes;
Migraine;
Internal consistency;
Lake Louise
Questionnaire;
Mountain sickness;
Validity

Metric properties of the Spanish version of the Lake Louise Acute Mountain Sickness Questionnaire

Abstract

Objectives: To assess the metric properties of the Lake Louise Acute Mountain Sickness (LLAMSQ) five-item questionnaire.

Methods: At the end of the course “Neuroscience in pre-Columbian Andean cultures” (Peru, 2009), the participants answered the self-reported version of the LLAMSQ. The following psychometric attributes were explored: acceptability (observed versus possible scores; floor and ceiling effects), scaling assumptions (item-total correlation > 0.30), internal consistency (Cronbach’s alpha), precision (standard error of measurement), and convergent and discriminative validity. Differences in mean score of LLAMSQ between symptomatic acute mountain sickness subjects and asymptomatic ones were calculated.

Results: The participants stayed for days at Cuzco (3,400 meters above sea level, MASL), Sacred valley (2,850 MASL) and Machu Picchu (2,450 MASL). Seventy people (60% males; mean age 50 ± 8 years; 88.6% neurologists) were included in the study. LLAMSQ mean score was 3.36 ± 2.02 (median 3; skewness 0.61). Ceiling and floor effects were 7.3% and 1.4%, respectively. Cronbach’s alpha was 0.61, and standard error of measurement 1.26. LLAMSQ mean score significantly correlated ($r=0.41$, $P=.002$) with physical items (ataxia, dyspnoea, tremor, mental symptoms). LLAMSQ mean scores were significantly higher (worse) in those subjects who presented with acute mountain sickness (5.8 vs 3.0; Mann-Whitney, $P<.0001$).

Conclusions: Metric properties of the LLAMSQ Spanish version are adequate. This questionnaire seems to be useful in the early detection of high-altitude illness.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La exposición a la altura en sujetos no aclimatados puede provocar el síndrome de mal de altura, caracterizado por un conjunto de signos y síntomas, muchos de ellos de índole neurológica, en los que la cefalea es el síntoma cardinal¹. También son comunes el insomnio, la fatiga, la sensación de mareo e inestabilidad, la anorexia y las náuseas^{2,3}. Las formas más graves de mal de altura pueden provocar el edema cerebral de altura. En sujetos sintomáticos suele existir cierta susceptibilidad individual, así como una falta de aclimatación previa⁴.

En ocasiones, algunas personas pueden presentar exclusivamente la cefalea de grandes alturas, en la que el dolor de cabeza surge a partir de los 2.500 m y no es atribuible a otra causa⁵. Los criterios diagnósticos de la cefalea de altura según la segunda edición de la clasificación de la *International Headache Society*⁶ se resumen en la tabla 1.

En la actualidad no existen cuestionarios adaptados en España que evalúen el mal de altura. El objetivo de este estudio es analizar las propiedades métricas de la versión española del Cuestionario de Mal de Altura del Lago Louise (CMALL) autoaplicado de 5 ítems, que es el cuestionario más ampliamente difundido y empleado en la detección del mal de altura⁷. La aplicación directa de la versión inglesa del cuestionario, sin adaptación previa a otras lenguas o contextos culturales, puede inducir fallos en el diagnóstico⁸.

A diferencia de otros cuestionarios más complejos que evalúan el mal de altura, como el Cuestionario de Síntomas del Entorno de 67 ítems (ESQ, del inglés *Environmental Symptoms Questionnaire*; subescalas Mal de altura y Síntomas Respiratorios)^{9,10}, el CMALL puede aplicarse rápidamente en la práctica clínica. Las puntuaciones obtenidas

son útiles para hacer un cribado por personal sanitario en el proceso de rescate o para tomar decisiones terapéuticas y de evacuación en casos de emergencia en la alta montaña.

Métodos**Sujetos**

Los sujetos incluidos en el estudio fueron los participantes en el curso-seminario de Neurohistoria «Neurociencia en las culturas andinas precolombinas», celebrado en Perú en febrero de 2009. Al finalizar el curso se entregó una encuesta a los participantes que recogía datos sociodemográficos, antecedentes patológicos, así como el CMALL y el Cuestionario de Cefalea de Grandes Alturas.

Cuestionario de Mal de Altura del Lago Louise

El sistema de puntuación de mal de altura del Lago Louise (*Lake Louise AMS scoring system*) consta de 2 secciones, un cuestionario de síntomas y una sección de examen clínico⁷.

El cuestionario de síntomas consta de 5 ítems sobre los que el propio sujeto puede responder: Cefalea, Náuseas y vómitos, Fatiga/cansancio, Mareo/aturdimiento y Trastornos del sueño (tabla 2). La puntuación total del cuestionario es de 15 puntos, y puede tener una utilidad clínica a la hora de diagnóstico y monitorizar los síntomas de mal de altura en sujetos expuestos.

El diagnóstico de mal de altura se fundamenta en la presencia de un síntoma cardinal, la cefalea —aunque sea de intensidad leve—, asociada a una estancia en altura en los

Tabla 1 Criterios diagnósticos de la cefalea de altura

A. Cefalea con al menos 2 de las siguientes características y que cumple los criterios C y D:
1. Bilateral
2. Frontal o fronto-temporal
3. Calidad sorda u opresiva
4. Intensidad leve o moderada
5. Se agrava por el ejercicio, el movimiento, el esfuerzo, la tos, o al doblarse
B. Ascenso a una altitud por encima de 2.500 m
C. La cefalea se desarrolla en las primeras 24 h del ascenso
D. La cefalea se resuelve en las primeras 8 h tras el descenso

últimos días más la presencia de al menos un síntoma adicional y una puntuación de 3 o más en el cuestionario. Una puntuación de 3 a 5 indica mal de altura leve y una puntuación de 6 o más señala mal de altura grave.

El cuestionario de síntomas puede ser realizado mediante entrevista clínica o, más habitualmente, en forma autoadministrada. La versión autoaplicada del CMALL fue objeto de adaptación al español en este estudio, con posterior análisis psicométrico. La escala fue adaptada y traducida (inglés-español) por los autores en busca de la mejor adecuación semántica sin la finalidad de hacer una correcta aplicación de la misma sin inducir errores de comprensión en los ítems empleados.

Tabla 2 Ítems individuales del Cuestionario autoaplicado de Mal de Altura del Lago Louise

Cefalea	
Sin cefalea	0
Cefalea leve	1
Cefalea moderada	2
Cefalea grave, incapacitante	3
Náuseas y vómitos	
Sin náuseas ni vómitos	0
Anorexia o náuseas leves	1
Náuseas y/o vómitos de intensidad moderada	2
Náuseas y/o vómitos de intensidad grave	3
Fatiga/cansancio	
Sin fatiga ni cansancio	0
Fatiga o cansancio de intensidad leve	1
Fatiga o cansancio de intensidad moderada	2
Fatiga o cansancio de intensidad grave	3
Mareo/aturdimiento	
Sin mareo	0
Mareo leve	1
Mareo moderado	2
Mareo grave, incapacitante	3
Trastornos del sueño	
Ninguno	0
No he dormido tan bien como de costumbre	1
Me he despertado varias veces, he dormido mal	2
No he podido dormir prácticamente nada	3

Tabla 3 Sistema de valoración del Cuestionario autoaplicado de Mal de Altura del Lago Louise: sección de examen clínico**Evaluación clínica****A. Cambios en el estado mental**

Sin cambios del estado mental	0
Letargia	1
Desorientado o confuso	2
Estupor o inconsciente	3

B. Ataxia

Sin ataxia	0
Realiza maniobras para mantener el equilibrio	1
Caídas al suelo	2
No puede permanecer en pie	3

C. Edema periférico

Sin edema periférico	0
Edema periférico en una localización	1
Edema periférico en dos o más localizaciones	2
Edema periférico en tres o más localizaciones	3

Puntuación funcional**En conjunto, si ha tenido algún síntoma, ¿cuánto afectó a su actividad?**

Ninguna reducción en la actividad	0
Leve reducción en la actividad	1
Moderada reducción en la actividad	2
Reducción grave en la actividad	3

La segunda parte del sistema de evaluación (examen clínico que puede ser realizado por el propio sujeto, pero que habitualmente lo realizaba personal sanitario entrenado) es útil para identificar la progresión del mal de altura hacia edema cerebral de altura pues evalúa estado mental, ataxia y presencia de edema periférico, e incluye una puntuación funcional que evalúa el impacto de cualquier síntoma en las actividades de la vida diaria (tabla 3).

Análisis psicométrico

Se evaluaron los siguientes atributos métricos para el CMALL: calidad de los datos y aceptabilidad de los ítems, asunciones escalares, fiabilidad, precisión y validez¹¹. A continuación, explicaremos brevemente en qué consisten estos atributos métricos.

Aceptabilidad es la propiedad métrica que analiza si la distribución de las puntuaciones de una escala representa la verdadera distribución del estado de salud o enfermedad de la muestra. La aceptabilidad se evaluó mediante el análisis de la distribución y rango de puntuación, puntuaciones observadas vs valores posibles del CMALL, y efectos suelo y techo. Estos últimos se refieren al porcentaje de individuos que puntúan en los valores extremos del CMALL (mínima y máxima puntuación obtenida, respectivamente, que deberían ser inferiores al 15%)¹².

Las asunciones escalares se refieren a la comprobación del correcto agrupamiento de los ítems en el CMALL; también evalúan si resulta apropiado la suma de los 5 ítems para producir la puntuación total del constructo «padecer mal de altura» que se pretende medir. Las asunciones escalares se comprobaron mediante la correlación ítem-puntuación total corregida, evitando la inclusión del propio ítem en el total. La correlación ítem-puntuación total del CMALL corregida debería ser mayor o igual de 0,30¹³ (coeficiente de correlación de Spearman).

La fiabilidad es la propiedad por la que un cuestionario está libre del error aleatorio. La consistencia interna es, junto a la reproducibilidad, un aspecto fundamental de este atributo métrico. La consistencia interna del CMALL se evaluó mediante alfa de Cronbach. Se considera una consistencia interna aceptable valores superiores a 0,7¹⁴.

La precisión se refiere a la capacidad del cuestionario para detectar pequeñas diferencias. Este atributo métrico se expresa en forma del error estándar de la medida, que se calcula con la siguiente fórmula: error estándar de la medida = desviación estándar $\times \sqrt{(1-\text{coeficiente de fiabilidad})}$ ¹⁵.

La validez de constructo externa se refiere al conjunto de estrategias usadas para establecer la validez de un instrumento de medida mediante una serie de procedimientos que analizan la relación de la puntuación obtenida con otras similares. Para ello se debe determinar a su vez la validez de convergencia y la validez discriminante¹⁶.

La validez de convergencia es el grado al cual una escala se correlaciona con los resultados obtenidos con otras medidas para el mismo constructo¹⁷. Para ello se calculó el coeficiente de correlación de Spearman (r_s) entre la puntuación media del CMALL con un conjunto de ítems de autoexploración elaborada por los autores (tabla 4: síntomas mentales, ataxia, disnea, temblor), que fueron evaluados en el mismo momento de aplicar la escala de mal de altura. Se estableció la hipótesis a priori de que dichas correlaciones serían moderadas ($r_s = 0,30 - 0,59$) con los ítems de autoexploración neurológica.

La validez discriminante se refiere a la capacidad del instrumento de medida (CMALL) para detectar diferencias en un punto en el tiempo entre grupos que son diferentes en otras medidas. La validez discriminante se evaluó calculando el valor medio del CMALL entre aquellos neurólogos que creían haber presentado mal de altura frente a quienes respondieron no haberlo tenido. Las cuestiones empleadas fueron las 2 siguientes: ¿Cree usted que ha padecido mal de altura? ¿Cree usted que ha padecido una forma parcial de mal de altura? Las puntuaciones medias obtenidas en el CMALL en ambos grupos se compararon mediante la prueba de «U» de Mann-Whitney.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 13.0 (SPSS, Chicago, IL).

Resultados

Setenta sujetos españoles de origen caucásico, no residentes previamente en regiones geográficas de altitud, participaron en el estudio. La altura media en la que vivían habitualmente era de 409,7 m por encima del nivel del mar. El 60% eran

Tabla 4 Ítems de valoración externa clínica usados para medir la validez convergente con el Cuestionario autoaplicado de Mal de Altura del Lago Louise

<i>Síntomas mentales</i>	
Ninguno	0
Leve trastorno de la atención, ligera lentitud de pensamiento	1
Bradipsiquia moderada, desorientación frecuente	2
Incapacidad para retener información, confusión, alucinaciones	3
<i>Ataxia</i>	
Ninguna	0
Ligera, con algún traspie u ocasional torpeza manual	1
Moderada, con evidente torpeza para caminar o manejar las manos	2
Grave, necesita ayuda para caminar o para comer	3
<i>Disnea</i>	
Ninguna dificultad respiratoria	0
Disnea con el ejercicio moderado (subir una cuesta)	1
Disnea con el ejercicio suave (caminar en llano)	2
Disnea de reposo	3
<i>Temblor</i>	
Ninguno	0
Temblor leve (dificulta o condiciona la firma)	1
Temblor moderado (dificulta el uso de los cubiertos)	2
Temblor grave (incapacitante)	3

varones, edad media 50 ± 8 años, y el 88,6% de los participantes eran neurólogos. Su peso medio era $74,4 \pm 15,2$ kg, y la talla media $170,3 \pm 8,7$ cm. El 31% de los sujetos presentaba migraña y el 15,7% fumaba. No existían personas con enfermedad pulmonar activa o sintomática.

El cuestionario fue realizado al término del curso. El 16% de los sujetos reconoció haber padecido mal de altura y un 36,2% una forma parcial del mismo. Los primeros 2 días del curso tuvieron lugar en Lima, a nivel del mar. La estancia en altura durante los días siguientes fue la siguiente: Cuzco (2 días y 2 noches), 3.400 metros sobre el nivel del mar (msnm); Valle Sagrado (un día y una noche), 2.850 msnm; Machu Picchu (un día), 2.450 msnm. La actividad física realizada durante la estancia en el curso de Neurohistoria fue moderada, no se hicieron travesías de montaña y no existía experiencia previa de exposición en alturas moderadas o grandes.

El valor medio del CMALL fue $3,36 \pm 2,02$ (mediana 3, asimetría 0,61). El rango de valores observado osciló entre 0 y 10 (rango posible: 0-15). Los efectos de techo y suelo fueron 7,3 y 1,4%, respectivamente.

La correlación ítem corregida (coeficiente de Spearman) fue: 0,27 (ítem sueño), 0,33 (ítem mareos), 0,34 (ítem náuseas), 0,39 (ítem cefalea) y 0,57 (ítem fatiga). El valor del alfa de Cronbach fue 0,61 y el error estándar de

la medida 1,26. La eliminación del ítem 5 (sueño) mejoró el valor del alfa de Cronbach para 0,63.

En relación con la validez convergente, el CMALL se correlacionó significativamente con los ítems de autoexploración física: ataxia, disnea, temblor, síntomas mentales ($r=0,41$, $p=0,002$). La correlación entre los ítems disnea y fatiga fue significativa ($r=0,39$).

La validez discriminante fue adecuada. Las puntuaciones obtenidas en el CMALL fueron significativamente mayores (peores) en el grupo de neurólogos que respondieron haber padecido mal de altura (5,8 puntos vs 3,0 puntos; «U» de Man-Whitney, $p < 0,0001$).

Discusión

Se presentan las propiedades métricas de la versión española del CMALL. Los autores no han encontrado en la literatura médica un proceso de análisis psicométrico y de validación estandarizados, de acuerdo con las modernas teorías psicométricas, de la versión original en lengua inglesa. La adaptación del CMALL se realizó en un grupo de neurólogos expuestos a altura sin aclimatación previa. La muestra puede ser representativa de un grupo de personas de edad media que viajan a zonas de altura sin aclimatación previa y sin propósitos deportivos. La aplicación del CMALL en niños y adolescentes puede infraestimar los síntomas del mal de altura¹⁸.

El porcentaje de puntuaciones en los valores extremos de la escala (efectos techo y cielo) fue pequeño en el CMALL. No se obtuvieron valores elevados en la escala pues no hubo casos graves de mal de altura, ni tampoco exposición a altitudes superiores a 4.000 m.

La consistencia interna hallada, según el alfa de Cronbach, fue moderada (0,63). Ello se explica, en parte, porque el valor del alfa de Cronbach es dependiente del número de ítems que integran una escala, y disminuye conforme se reduce su número en la escala o en la categoría. En un estudio con mineros expuestos a altitud en Chile, el valor del alfa de Cronbach del CMALL fue de 0,70¹⁹.

Las asunciones escalares de los ítems fueron adecuadas, y tan sólo el ítem sueño puntuó por debajo del valor 0,30. El ítem fatiga presentó la mejor correlación ítem-cuestionario. El hecho de tratarse de una población de edad media, que no practica actividades físicas en altura de modo regular, puede haber influido en este resultado. Sin embargo, la fatiga puede ser un síntoma clínico sensible que se asocia frecuentemente con el mal de altura. Un hecho importante del sistema de puntuación es que enfatiza la importancia de la cefalea en la definición del mal de altura. La correlación ítem-total para el ítem cefalea fue mayor que el criterio establecido (0,39).

El error estándar de la medida fue pequeño. Por tanto, la diferencia en un punto que se pudiese obtener en 2 mediciones diferentes de la escala podría deberse al propio error de medición del cuestionario.

El CMALL tiene además una validez discriminante adecuada, ya que las puntuaciones que han obtenido evidencian que los sujetos de la muestra que presentaban síntomas de mal de altura puntuaban peor en dicho cuestionario. La validez de convergencia de la versión española del CMALL parece ser igualmente correcta.

Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones. Fue realizado en una muestra de sujetos de edad media expuestos a altura sin aclimatación, la mayor parte neurólogos, por lo que la generalización de sus hallazgos a otros grupos de población podría ser limitada. El análisis de la validez convergente con los ítems de autoexploración física podría no ser extrapolable pues se trata de una muestra entrenada, ya que la valoración clínica fue realizada por los propios neurólogos sujetos de experimentación. A pesar de estar capacitados para valorar si han presentado síntomas de mal de altura, habría sido conveniente una evaluación clínica externa para establecer el diagnóstico de mal de altura. Ya que los síntomas de mal de altura no fueron muy intensos, no se emplearon variables no autorreferidas, como por ejemplo el porcentaje de saturación de oxígeno o la presencia de cianosis. Sin embargo, el análisis de grupos conocidos sugiere la validez de la escala.

Por otro lado, la variabilidad de los datos obtenidos en nuestra muestra es limitada, ya que la mayor parte de los individuos puntuaron en los dos tercios inferiores del rango de la escala. Probablemente se deba a que la exposición a altura fue moderada. Este hecho podría impedir valorar el comportamiento de la escala en personas que presentan mal de altura de mayor intensidad. Sin embargo, los sujetos de nuestro estudio pasaron de una altura a nivel del mal sin aclimatación previa, a una altura superior a 3.500 m. Creemos que este cambio en altitud sí tiene valor, fundamentalmente porque la escala va dirigida a personas que con mayor frecuencia se exponen a una altitud media sin aclimatación y no a una altitud extrema.

Este estudio sugiere que la versión española del CMALL puede ser un cuestionario adecuado para evaluar los síntomas de mal de altura. La población en la que se evaluaron las propiedades métricas por neurólogos, por ello se recomendarían nuevos estudios psicométricos que analicen otras propiedades métricas (reproducibilidad, sensibilidad al cambio), así como su aplicación en otros grupos seleccionados de referencia (deportistas, montañeros, grupos jóvenes y de edad avanzada), mediante el uso combinado de otros instrumentos que evalúen mal de altura^{20,21}. En este tipo de estudios sería recomendable un diagnóstico clínico externo de mal de altura que permitiese realizar un análisis de sensibilidad y especificidad. En conclusión, las propiedades métricas del CMALL parecen ser adecuadas. Este cuestionario auto-aplicado puede ser útil en la detección precoz del mal de altura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Agradecimientos

A todas aquellas personas que participaron en el curso de Neurohistoria «Neurociencia en las culturas andinas precolombinas», celebrado en Perú en 2009.

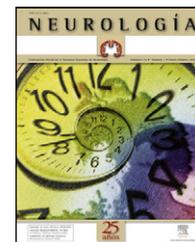
Bibliografía

1. Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001;345:107–14.
2. Silber E, Sonnenberg P, Collier DJ, Pollar AJ, Murdoch DR, Goadsby PJ. Clinical features of headache at altitude. A prospective study. *Neurology*. 2003;60:1167–71.
3. Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol*. 2009;8:175–91.
4. Pesce C, Leal C, Pinto H, González G, Maggiorini M, Schneider M, et al. Determinants of acute mountain sickness and success on Mount Aconcagua (6,962 m). *High Alt Med Biol*. 2005;6:158–66.
5. Serrano Dueñas M. High altitude headache. A prospective study of its clinical characteristics. *Cephalalgia*. 2005;25:1110–6.
6. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:S1–160.
7. Roach RC, Bartsch P, Hackett PH, Oelz O, the Lake Louise AMS Sickness Consensus committee. The Lake Louise Acute Mountain Sickness scoring system. En: Sutton JR, Houston CS, Coates G, editores. *Hypoxia and Molecular Medicine*. Burlington: Queen City Press; 1993. p. 273–4.
8. Dellasanta P, Gaillard S, Loutan L, Kayser B. Comparing questionnaires for the assessment of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2007;8:184–91.
9. Sampson JB, Kobrick JL. The environmental symptoms questionnaire: revisions and new field data. *Aviat Space Environ Med*. 1980;51:872–7.
10. Sampson JB, Cymerman A, Burse RL, Maher JT, Rock PB. Procedures for the measurement of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*. 1983;54:1063–73.
11. Martínez-Martín P, Frades Payo B. Desarrollo de un instrumento de valoración de calidad de vida desarrollada con la salud. En: Martínez-Martín P, editor. *Calidad de vida en Neurología*. Barcelona: Ars Medica; 2006. p. 33–48.
12. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health surveys adequate? *Qual Life Res*. 1995;4:293–307.
13. Fayers PM, Machin D, editors. *Quality of Life: Assessment, Analysis and Interpretation*. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.
14. Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*. 1951;16:297–334.
15. Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality-of-life instruments: Attributes and review criteria. *Qual Life Res*. 2002;11:193–205.
16. Carod-Artal FJ, González-Gutiérrez JL, Egado-Herrero JA, Varela de Seijas E. Propiedades métricas de la versión española del perfil de las consecuencias de la enfermedad de 30 ítems adaptado al ictus (SIP30-AI). *Rev Neurol*. 2007;45:647–54.
17. Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric theory*. New York: McGraw-Hill; 1994.
18. Southard A, Niermeyer S, Yaron M. Language used in Lake Louise Scoring System underestimates symptoms of acute mountain sickness in 4- to 11-year-old children. *High Alt Med Biol*. 2007;8:124–30.
19. Vera A, Sepúlveda R, Contreras G. Auto-Reporte de Síntomas Físicos y Correlatos Psicosociales en Trabajadores de la Minería. *Ciencia y Trabajo*. 2006;8:74–8.
20. Wagner DR, Tatsugawa K, Parker D, Young TA. Reliability and utility of a visual analog scale for the assessment of acute mountain sickness. *High Alt Med Biol*. 2007;8:27–31.
21. Maggiorini M, Müller A, Hofstetter D, Bärtsch P, Oelz O. Assessment of acute mountain sickness by different score protocols in the Swiss Alps. *Aviat Space Environ Med*. 1998;69:1186–92.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Funcionamiento diferencial de los ítems del test Mini-mental en función de la patología

G. Prieto, A.R. Delgado*, M.V. Perea y V. Ladera

Departamento de Psicología Básica, Psicobiología y Metodología, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Recibido el 27 de julio de 2010; aceptado el 7 de enero de 2011
Accesible en línea el 16 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Prueba de cribado;
Test Mini-mental;
Psicometría;
Funcionamiento diferencial de los ítems;
Enfermedad de Parkinson;
Demencia tipo Alzheimer

Resumen

Introducción: Sería imposible comparar la estatura de los varones y las mujeres si el metro no tuviese las mismas propiedades en ambas poblaciones. De forma similar, no se debería comparar el test de los cognitos de sujetos con distintas patologías si el test empleado no tuviese las mismas propiedades métricas en los grupos analizados. La ausencia de funcionamiento diferencial de los ítems (DIF) es una condición de la invarianza métrica entre poblaciones.

Material y métodos: Este artículo analiza el test de cribado de la demencia más utilizado internacionalmente, el Mini-mental State Examination (MMSE), mediante un modelo psicométrico avanzado, el modelo de Rasch, con el objetivo de poner a prueba la invarianza de las medidas obtenidas en distintos grupos: pacientes con enfermedad de Parkinson, pacientes con demencia tipo Alzheimer y sujetos normales. Para ello, se ha contrastado la hipótesis de que el MMSE no muestra DIF contra ninguno de estos grupos en una muestra total de 400 sujetos.

Resultados: Los resultados del análisis indican que existen diferencias significativas entre los grupos; sin embargo, la comparación cuantitativa sólo tiene sentido si no existe evidencia en contra de la invarianza métrica: dado el tipo de ítems que muestran DIF contra el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson, cabe pensar que el MMSE podría estar sobreestimando el nivel de deterioro cognitivo de estos pacientes.

Conclusiones: Pese a lo extendido del uso del MMSE, el funcionamiento de 11 de sus 30 ítems no es igual para los distintos grupos por lo que la comparación de las puntuaciones no estaría justificada.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: adelgado@usal.es (A.R. Delgado).

KEYWORDS

Screening test;
Mini-mental State
Examination;
Testing;
DIF;
Parkinson's disease;
Alzheimer's type
dementia

Differential functioning of mini-mental test items according to disease**Abstract**

Introduction: Comparing the height of males and females would be impossible if the measuring device did not have the same properties for both populations. In a similar way, the cognitive level of diverse groups of patients should not be compared if the test has different measurement properties for these groups. Lack of Differential Item Functioning (DIF) is a condition for measurement invariance between populations.

Material and methods: The most internationally used screening test for dementia, the MMSE (or Mini-mental State Examination), has been analysed using an advanced psychometric technique, the Rasch Model. The objective was to determine the invariance of mini-mental measurements from diverse groups: Parkinson's disease patients, Alzheimer's type dementia and normal subjects. The hypothesis was that the scores would not show DIF against any of these groups. The total sample was composed of 400 subjects.

Results: Significant differences between groups were found. However, the quantitative comparison only makes sense if no evidence against measurement invariance was found: given the kind of items showing DIF against Parkinson's disease patients, the MMSE seems to underestimate the cognitive level of these patients.

Conclusions: Despite the extended use of this test, 11 items out of 30 show DIF and consequently score comparisons between groups are not justified.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El Mini-Mental State Examination (MMSE) es la prueba de cribado de la demencia más utilizado internacionalmente. Los 30 ítems de la prueba se clasifican en 6 dominios cognitivos: orientación temporal, orientación espacial, registro de información, atención y cálculo, memoria y lenguaje. La versión original¹ ha sido adaptada a distintos países y traducida a distintos idiomas, entre los que se encuentran el español², portugués³, japonés⁴, chino⁵, turco⁶, italiano⁷ y hebreo⁸.

Las pruebas de cribado se emplean en poblaciones diversas. Una condición esencial de la equivalencia métrica de las puntuaciones de una prueba en distintos grupos es la ausencia de funcionamiento diferencial de los ítems (DIF, acrónimo inglés que emplearemos por hallarse muy extendido). Un ítem presenta DIF asociado a la pertenencia a un grupo cuando sujetos con el mismo valor en la variable medida, pero procedentes de grupos distintos, tienen distinta probabilidad de resolver dicho ítem correctamente. Los primeros procedimientos para detectar el DIF se aplicaron a las puntuaciones obtenidas mediante la teoría clásica de los tests (TCT)⁹. Aunque la TCT ha sido el principal modelo psicométrico empleado en el análisis de las puntuaciones de las pruebas, sus limitaciones han llevado a la propuesta de modelos alternativos, de los cuales el más parsimonioso es el modelo de Rasch¹⁰, que permite, dado un buen ajuste, la medición conjunta de personas e ítems en una misma variable latente con propiedades de intervalo. Es importante hacer constar que este modelo no requiere muestras representativas, ya que una de sus propiedades, la objetividad específica, garantiza que, dado un ajuste suficiente de los datos, los parámetros de las pruebas sean independientes de la muestra de sujetos y los parámetros de los sujetos, de la muestra de ítems. Sí es necesario contar con un número suficiente de sujetos en todos los niveles de la variable latente.

El modelo de Rasch, estadísticamente incluido en la teoría de la respuesta a los ítems (TRI), permite poner a prueba fácilmente la invarianza de las medidas que una prueba proporciona en distintos grupos, además de contar con otras propiedades que hacen su uso particularmente recomendable^{11,12}. En especial, el modelo de Rasch resulta muy sencillo de aplicar en su versión más básica, cuando se trata de analizar datos dicotómicos tales como las respuestas a los 30 ítems del MMSE, es decir, cuando hay una sola respuesta correcta y los datos pueden codificarse binariamente (1/0). En estos casos, puede modelarse la probabilidad de que el sujeto n dé una respuesta correcta al ítem i , p_{ni} , con la siguiente fórmula:

$$p_{ni} = \exp(\beta_n - \delta_i) / (1 + \exp[\beta_n - \delta_i])$$

β_n : nivel del sujeto n en la variable latente

δ_i : valor del ítem i en la variable latente

El ajuste de los datos obtenidos en la aplicación de la prueba al modelo de Rasch se calcula mediante estadísticos basados en los residuos, *Infit* y *Outfit*, cuya distribución se asemeja a χ^2 . En cuanto al DIF, su existencia se pone a prueba calculando la diferencia estandarizada entre los estimadores del parámetro de dificultad del ítem en cada grupo controlando las posibles diferencias entre grupos en la variable latente y utilizando la corrección de Bonferroni¹³. Suele recomendarse la eliminación de los ítems con DIF por su falta de validez generalizada, especialmente cuando las puntuaciones en una prueba van a servir para tomar decisiones de importancia¹⁴. Sin embargo, dependiendo de los objetivos de la medición, también podrían servir como fuente de hipótesis la causa de la diferencia observada.

El objetivo de este artículo es analizar el MMSE mediante el modelo de Rasch con el fin de poner a prueba la invarianza de las medidas obtenidas mediante el MMSE en distintos grupos: pacientes con enfermedad de Parkinson, pacientes con

demencia tipo Alzheimer y sujetos normales. Para ello, se someterá a contraste la hipótesis de que el MMSE no muestra DIF contra alguno de los grupos.

Sujetos y métodos

El MMSE² se administró mediante entrevistas individuales a 400 sujetos españoles residentes en Castilla y León, con el castellano como lengua materna, de los cuales 121 presentaban la enfermedad de Parkinson (grupo EP), 110 demencia tipo Alzheimer (grupo DTA) y 169 eran sujetos normales (grupo N). El rango de niveles en el constructo obtenido por estos tres grupos es muy amplio y garantiza que el error de estimación no varíe mucho a lo largo de la variable latente. Por otra parte, es conveniente recordar que la propiedad de objetividad específica nos permite obtener estimadores de los parámetros en muestras no representativas. El grupo EP está formado por 59 mujeres y 62 varones con diagnóstico de EP sin demencia. La EP fue diagnosticada por un neurólogo sobre la base de la acinesia asociada con uno de los otros dos signos cardinales (temblor, rigidez) y la capacidad de respuesta a la terapia con levodopa. Todos los pacientes cumplen los criterios del UK Parkinson's Disease Brain Bank para el diagnóstico de EP idiopática¹⁵.

El grupo DTA se compone de 62 mujeres y 48 varones diagnosticados de DTA probable, de acuerdo con los criterios de la NINCDS-ADRDA¹⁶, confirmado por especialistas. El grado de severidad de la demencia según la escala clínica de demencia (CDR)¹⁷ era leve en 59 casos, moderada en 42 y severo en 9. Los sujetos con historia conocida o con sospecha de episodios de isquemia cerebral transitoria, alcoholismo, traumatismo craneoencefálico o enfermedades como cáncer, disfunción tiroidea y depresión mayor fueron excluidos. En cuanto al grupo de comparación (N), se trata de 90 mujeres y 79 varones de edades comprendidas entre los 15 y los 65 años y sin ningún tipo de alteración neurológica, psicopatológica y/o neuropsicológica en su historia clínica. Se excluyó de la muestra inicial a 77 sujetos con puntuación perfecta ($X = 30$) en el MMSE, ya que el modelo no estima sus parámetros y no es apto para el análisis. De éstos, 75 eran sujetos normales y 2 con diagnóstico de EP.

Resultados

En principio, el ajuste de los datos al modelo resulta suficiente: únicamente un ítem y un 10% de los sujetos desajustan severamente y de éstos solo uno pertenece al grupo DTA, cinco al grupo de EP y el resto son sujetos normales. El coeficiente de consistencia interna α de Cronbach es de 0,93 y la fiabilidad de las personas, estimada siguiendo el modelo de Rasch es 0,86, un nivel aceptable. La fiabilidad de los ítems es muy alta, de 0,99, en términos del modelo.

Las estimaciones del parámetro de dificultad de los ítems pueden verse en la [tabla 1](#), junto con los errores y los indicadores de ajuste *Infit* y *Outfit*. Hay que señalar que el único ítem severamente desajustado, el número 25 (orden 1), tiene una discriminación de 0,17 que lo separa del resto de los ítems, cuya discriminación varía entre el 0,37 de los

ítems 28 (reloj) y 29 (repetición-frase) y el 0,77 del ítem 10 (piso). Es también reseñable el hecho de que el indicador *Outfit* detecte la dependencia de la función de cálculo, mediante valores excesivamente bajos que señalan un patrón determinista en las respuestas. En cuanto al orden de dificultad de los ítems, puede apreciarse fácilmente en la [figura 1](#) en la que se escalan conjuntamente sujetos e ítems a lo largo de la variable latente (el cero de la escala corresponde, convencionalmente, a la media de dificultad de los ítems). En la parte superior de este mapa, se encuentran los tres últimos ítems de cálculo seguidos de los tres de memoria, los que resultan más difíciles. En la parte inferior pueden verse, empezando por los más fáciles: los ítems de denominación por vía visual «reloj» y «bolígrafo», un ítem de registro, «lápiz», un ítem de orientación espacial, «ciudad» y los dos ítems de registro restantes. Como cabía esperar, los ítems relacionados con la función de denominación visual señalan el extremo inferior de la variable y los ítems de memoria y cálculo, el superior.

La comparación entre las medias de los tres grupos en las puntuaciones Rasch indica que existen diferencias grandes y significativas entre los tres grupos, $F(2,397) = 654,41$, $p > 0,001$, cuyas medias son, de mayor a menor: 3,56 (N), 2,20 (EP) y $-0,37$ (DTA).

El escalamiento conjunto de sujetos e ítems representado en la [figura 1](#) y las comparaciones entre grupos basadas en dicho escalamiento se han llevado a cabo a partir de la muestra total, lo que implica partir del supuesto de que la medida es invariante en los tres grupos. De no ser así, ni las medidas Rasch ni la suma de puntos habitualmente empleada (y que es el estadístico suficiente a partir del que se han estimado las puntuaciones de los sujetos y los ítems) reflejarían adecuadamente la aptitud de los grupos. De ahí nuestro objetivo de poner a prueba la invarianza de las medidas obtenidas mediante el MMSE en pacientes con enfermedad de Parkinson, pacientes con demencia tipo Alzheimer y sujetos normales.

Los resultados del análisis del DIF indican que son varios los ítems que funcionan diferencialmente en uno o más grupos. La [figura 2](#) muestra los indicadores de dificultad estimados separadamente para cada grupo controlando las diferencias entre grupos en la variable latente. Tomemos el ítem de orientación espacial «piso», un ítem con DIF contra el grupo DTA: no se trata de que haya una diferencia entre los grupos en la variable latente, que las hay, es que esa comparación cuantitativa sólo podrá hacerse legítimamente si previamente se ha rechazado la hipótesis del DIF entre los grupos. Es decir, el ítem ha de tener la misma dificultad para las personas que tienen el mismo nivel en el constructo sea cuál sea el grupo al que pertenezcan. Si, por el contrario, la dificultad de ese ítem para el grupo DTA fuera mayor que para los otros dos grupos (como se ve en la [fig. 2](#)), la comparación cuantitativa entre ellos se vería comprometida.

La [tabla 2](#) resume los resultados del análisis del DIF, comenzando por las cinco comparaciones que perjudican al grupo DTA en 4 ítems, de los cuales 3 son de orientación espacial y sólo 1 de cálculo (en éste la comparación es con el grupo N, no con el EP). A continuación, pueden verse los ítems con DIF contra el grupo EP, 5 ítems y un total de seis comparaciones: 1 ítem de cálculo, la repetición de la frase y el dibujo resultan más difíciles para los pacientes

Tabla 1 Dificultad, error de estimación e indicadores del ajuste de los ítems

Ítem	Dificultad	Error	Infit	Outfit	Etiqueta
1	-0,07	0,16	0,85	0,61	Orientación temporal: año
2	-0,18	0,16	1,01	1,24	Orientación temporal: estación
3	0,95	0,14	0,83	1,08	Orientación temporal: día-mes
4	-0,02	0,16	0,85	0,78	Orientación temporal: día-semana
5	-0,34	0,17	0,91	0,51	Orientación temporal: mes
6	-0,31	0,17	0,90	1,47	Orientación espacial: región
7	-0,34	0,17	0,74	0,93	Orientación espacial: provincia
8	-1,65	0,21	0,89	0,35	Orientación espacial: ciudad
9	-0,82	0,18	0,85	0,34	Orientación espacial: edificio
10	0,17	0,15	0,54	0,37	Orientación espacial: piso
11	-2,18	0,25	1,02	0,29	Registro: lápiz
12	-1,52	0,21	0,69	0,23	Registro: naranja
13	-1,52	0,21	0,69	0,24	Registro: zapato
14	0,10	0,16	1,26	1,59	Cálculo: 93
15	1,31	0,14	1,15	1,06	Cálculo: 86
16	2,40	0,13	0,72	0,64	Cálculo: 79
17	2,86	0,13	0,56	0,41	Cálculo: 72
18	2,99	0,13	0,61	0,45	Cálculo: 65
19	1,60	0,13	1,35	1,60	Memoria: lápiz
20	2,05	0,13	1,31	1,44	Memoria: naranja
21	2,13	0,13	1,06	1,01	Memoria: zapato
22	-2,44	0,27	0,75	0,17	Denominación visual: bolígrafo
23	-2,75	0,29	0,91	0,33	Denominación visual: reloj
24	-0,66	0,17	1,45	1,89	Repetición frase
25	-0,10	0,16	1,82	5,10	Comprensión verbal: orden 1
26	-0,63	0,17	1,10	1,27	Comprensión verbal: orden 2
27	-0,54	0,17	1,24	2,00	Comprensión verbal: orden 3
28	-1,02	0,19	1,02	0,93	Comprensión escrita: leer-ejecutar
29	-0,31	0,17	0,98	0,68	Escribir-frase
30	0,83	0,14	1,32	1,25	Dibujo

Tabla 2 DIF: comparación, contraste, ítem, etiqueta y grupo perjudicado

Comparación	t	Ítem	Etiqueta	Difícil
EP-DTA	-4,26	6	Orientación espacial: región	DTA
EP-DTA	-4,09	7	Orientación espacial: provincia	DTA
EP-DTA	-6,01	10	Orientación espacial: piso	DTA
N-DTA	-3,62	10	Orientación espacial: PISO	DTA
N-DTA	-3,69	17	Cálculo: 72	DTA
EP-DTA	6,25	15	Cálculo: 86	EP
EP-DTA	4,46	24	Repetición frase	EP
EP-DTA	5,98	30	Dibujo	EP
N-EP	-4,06	17	Cálculo: 72	EP
N-EP	-3,72	18	Cálculo: 65	EP
N-EP	-4,76	30	Dibujo	EP
N-DTA	3,94	14	Cálculo: 93	N
N-DTA	3,87	19	Memoria: lápiz	N
N-DTA	8,56	25	Comprensión verbal: orden 1	N
N-EP	4,76	6	Orientación espacial: región	N
N-EP	6,09	19	Memoria: lápiz	N
N-EP	7,29	25	Comprensión verbal: orden 1	N

p < 0,00055 en todas las comparaciones ($\alpha/n.^\circ$ de comparaciones).



Nota: cada "#" representa 6 sujetos; cada "." de 1 a 5 sujetos.

Figura 1 Mapa de la variable: personas e ítems escalados conjuntamente. Cada «#» representa 6 sujetos; cada «.» de 1 a 5 sujetos.

con EP que para los DTA aun cuando tengan el mismo nivel en la variable latente; 2 ítems de cálculo y el dibujo son más difíciles para los pacientes con EP que para los sujetos normales con el mismo nivel en la variable latente. Finalmente, seis comparaciones centradas en 4 ítems muestran DIF para los sujetos del grupo uno, aunque de discriminación severa y tiene un bajo índice de discriminación. Todas las diferencias señaladas son estadísticamente significativas tras la corrección de Bonferroni, que corrige

el nivel α para tener en cuenta el número de comparaciones realizadas, que en este estudio han sido noventa (30 ítems x 3 grupos). En total, 17 de las 90 comparaciones arrojan resultados estadísticamente significativos, que afectan a 11 ítems. Hay también un patrón claro en el tipo de ítems que perjudican a cada uno de los grupos con patología: los ítems de orientación espacial perjudican más al grupo DTA, los ítems de cálculo y dibujo perjudican más al grupo EP.

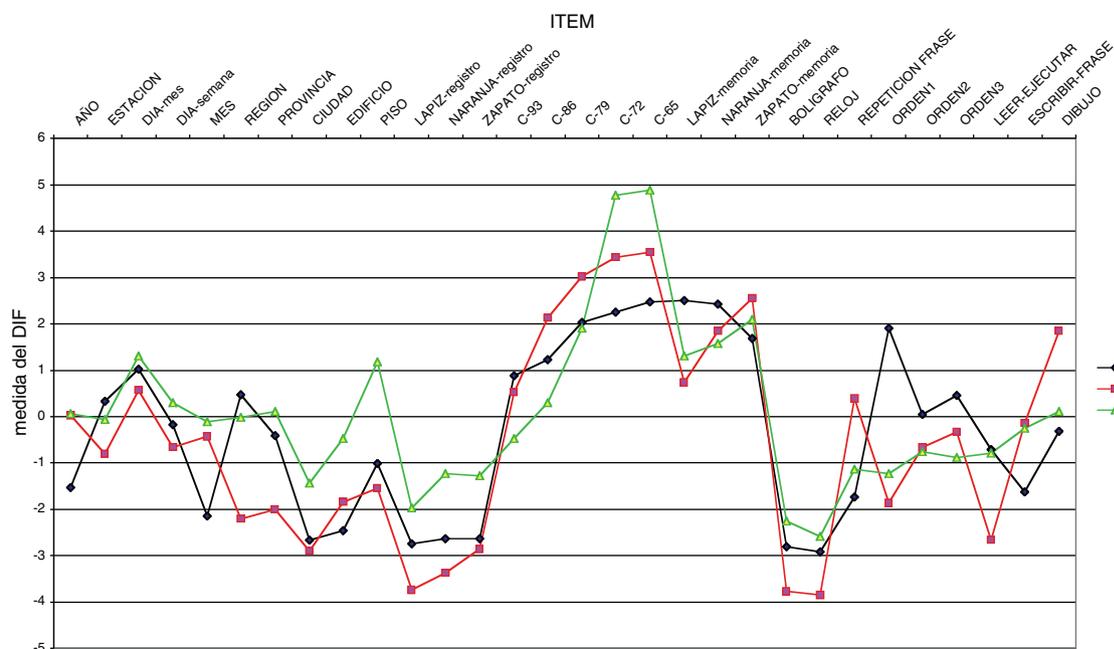


Figura 2 Estimadores de dificultad de los ítems para cada grupo controlando el nivel en la variable latente. Los valores 1, 2 y 3 corresponden a N, EP y DTA, respectivamente.

Discusión

A diferencia de la TCT, todos los modelos de la TRI permiten cuantificar en la misma métrica el nivel de los ítems y de las personas. Los resultados de este estudio muestran que los ítems del MMSE presentan una alta variabilidad como indicadores de deterioro cognitivo, siendo los ítems más difíciles los de cálculo y memoria, y los más fáciles los de registro y denominación visual. Es decir, la respuesta incorrecta a estos últimos indica un mayor grado de deterioro que a los primeros. Las personas estudiadas presentan asimismo una alta variabilidad, existiendo diferencias grandes y significativas entre sujetos normales, EP y DTA. Aunque el interés diagnóstico de estos datos parezca indudable, se ha de tener en cuenta que, tanto las diferencias entre los ítems como entre los grupos de personas pueden estar distorsionadas por los ítems de funcionamiento diferencial. Las pruebas de cribado se emplean para clasificar a las personas en categorías «patológicas» en función de la comparación de la puntuación de la persona con puntos de corte determinados empíricamente. En el caso del MMSE, el procedimiento de clasificación sólo tendría una validez generalizable si las personas con la misma puntuación tuviesen el mismo nivel de deterioro cognitivo independientemente de su pertenencia a grupos afectados por distintas patologías. Es decir, el MMSE debería funcionar de forma similar (tener las mismas propiedades métricas) de distintos grupos de sujetos en caso contrario, las medidas de distintos grupos no serían comparables. Este sería el caso de la imposible comparación de la estatura de varones y mujeres si el metro no tuviese las mismas propiedades (funcionase diferencialmente) en ambas poblaciones.

Uno de los procedimientos más usuales para analizar la invarianza métrica de un instrumento entre poblaciones es

el que se ha empleado en este trabajo: el análisis del funcionamiento diferencial de los ítems (DIF) entre sujetos normales y diferenciales con DTA y EP. Los resultados indican que 11 de los 30 ítems del MMSE presentan algún tipo de DIF, lo que implica que una determinada puntuación en la prueba puede no ser indicadora del mismo grado de deterioro cognitivo en sujetos de DTA y EP. La comparación cuantitativa sólo tiene sentido si no existe evidencia en contra de la invarianza métrica. Dado el tipo de ítems que muestran DIF contra el grupo EP (repetición de una frase, expresión verbal de cálculos y dibujo), cabe pensar en factores que limitan la ejecución de esos ítems concretos, que no indican sólo deterioro cognitivo. Una explicación alternativa plausible podría ser la opacación, que ha comenzado a reconocerse como uno de los síntomas más relevantes en el diagnóstico diferencial¹⁸. De ser así, el MMSE podría estar sobreestimando el nivel de deterioro cognitivo de estos pacientes, por lo que no sería el instrumento más indicado para el cribado de la demencia en pacientes con la enfermedad de Parkinson o en personas en las que se sospeche su existencia. Pese a lo extendido del uso del MMSE, el funcionamiento de 11 de sus 30 ítems no es igual para los distintos grupos por lo que la comparación de las puntuaciones en distintos grupos no estaría justificada.

Aunque se ha propuesto el uso de otros tests basados en la TCT para el cribado de la demencia en los pacientes de EP¹⁹, esta solución dificulta aún más la comparación entre puntuaciones. La solución psicométricamente más satisfactoria pasa por emplear una prueba con validez generalizada, en la que no existan ítems que perjudiquen a los sujetos de un grupo por razones ajenas a la variable latente. El modelo de Rasch es la herramienta adecuada para construir y validar una prueba con tales características.

Financiación

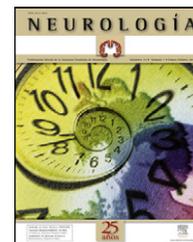
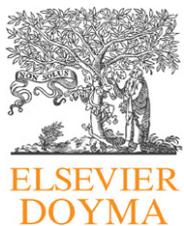
Este proyecto ha sido financiado por la Junta de Castilla y León (ref.: SA057A08).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr Res.* 1975;12:189–98.
2. Lobo A, Ezquerro J, Gómez F, Sala F, Seva A. El mini-examen cognoscitivo. Un test sencillito, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines.* 1976;7:189–202.
3. Guerreiro M, Silva AP, Botelho M, Leitão O, Castro-Caldas A, Garcia C. Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini Mental State Examination (MMSE). *Rev Port Neurol.* 1994;1:9.
4. Ishizaki J, Meguro K, Ambo H, Shimada M, Yamaguchi S, Hayasaka C, et al. A normative, community based study of Mini-Mental State in elderly adults: the effect of age and educational level. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 1998;53:359–63.
5. Sahadevan S, Lim P, Tan J, Chan S. Diagnosis performance of two mental status tests in the older Chinese: influence of education and age on cutoff values. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:234–41.
6. Gungen C, Ertan T, Eker E, Yasar R, Engin F. Reliability and validity of the standardized Mini-Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg.* 2002;13:273–81.
7. Noale M, Limongi F, Minicuci N. Identification of factorial structure of MMSE based on elderly cognitive destiny: the Italian Longitudinal Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21:233–41.
8. Werner P, Heinik J, Mendel A, Reicher B, Bleich A. Examining the reliability and validity of the hebrew version of the Mini-Mental State Examination. *Aging.* 1999;11:329–34.
9. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Ins.* 1959;22:719–48.
10. Rasch G. Probabilistic models for some intelligence and attainment tests. Copenhagen: Danish Institute for Educational Research; 1960.
11. Prieto G, Delgado AR, Perea MV, Ladera V. Scoring Neuropsychological Tests Using the Rasch Model: an illustrative example with the rey-osterrieth complex figure. *Clin Psychol.* 2009;24:45–56.
12. Cadavid N, Delgado AR, Prieto G. Construcción de una escala de depresión con el modelo de Rasch. *Psicothema.* 2007;19:515–21.
13. Linacre JM. A user's guide to WINSTEPS & MINISTEPS: Rasch Model computer programs. Chicago: Winsteps.com; 2006.
14. Prieto G, Delgado AR. Fiabilidad y validez. *Pap Psicol.* 2010;31:67–74.
15. Gibbs WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51:745–52.
16. Mchann G, Drachan D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADR Work group under the auspice of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology.* 1984;34:939–44.
17. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 1988;43:2412–3.
18. García-Ramos R, Villanueva C, Del Val J, Matías-Guío J. Apatía en la enfermedad de Parkinson. *Neurología.* 2010;25:40–50.
19. Parrao-Díaz T, Chaná-Cuevas P, Juri-Claverías C, Kunstmann C, Tapia-Núñez J. Evaluación del deterioro cognitivo en una población de pacientes con enfermedad de Parkinson mediante el test minimental Parkinson. *Rev Neurol.* 2005;40:339–44.



ORIGINAL

Movimientos anormales identificados en pacientes con tuberculomas intracraneales

F. Alarcón^{a,*}, J.C. Maldonado^b y J.W. Rivera^a

^a Departamento de Neurología Clínica, Hospital Eugenio Espejo, Quito, Ecuador

^b Centro de Biomedicina, Universidad Central de Ecuador, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Recibido el 25 de abril de 2010; aceptado el 6 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 22 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Tuberculomas intracraneales;
Trastornos del movimiento;
Patogénesis;
Enfermedades del sistema nervioso central

Resumen

Introducción: los movimientos involuntarios anormales (MIA) se han asociado con lesiones en estructuras profundas del cerebro. El objetivo del estudio fue describir la frecuencia y características de MIA en pacientes con tuberculomas intracraneales.

Métodos: se incluyeron los pacientes ingresados consecutivamente en el Servicio de Neurología del Hospital Eugenio Espejo (Quito-Ecuador) entre 1989 y 2004 con diagnóstico de tuberculomas intracraneales. Todos los pacientes fueron examinados clínicamente, se realizaron exámenes de laboratorio y estudios de imagen. El período de seguimiento se prolongó hasta un año después del tratamiento antituberculoso. Dentro de la cohorte se diferenció dos grupos: casos incidentes con MIA y controles. Se compararon las características clínicas, número y localización de los tuberculomas.

Resultados: se estudiaron 49 pacientes (edad media $31,7 \pm 20,5$ años; sexo masculino 53,1%). Hubo 16 casos incidentes (32,6%; IC 95% = 19,9% - 47,5%) de MIA: corea (n=7; 43,8%), temblor (n=5; 31,3%), distonía (n=3; 18,8%) y mioclonías (n=1; 6,3%). La mayoría de casos (87,6%) se desarrollaron tempranamente ($10,4 \pm 5,2$ días de hospitalización). Al ingreso los pacientes con MIA mostraron mayor severidad de la enfermedad que los controles (68,7 vs. 30,3%; $p=0,01$), tuvieron mayor déficit motor (75,4% vs. 39,4%; $p=0,01$) y sensitivo (43,8 vs. 9,1%; $p=0,01$). En los casos fueron más frecuentes los tuberculomas múltiples (68,7 vs. 36,4%), la localización supratentorial profunda (31,3 vs. 21,2%) y las secuelas motoras (25,0 vs. 12,1%).

Conclusiones: los resultados sugieren una relación causal entre tuberculomas y MIA. La localización profunda y la presencia de tuberculomas múltiples incrementarían el riesgo para desarrollar MIA.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: falarcon@ramt.com, alyosha@access.net.ec (F. Alarcón).

KEYWORDS

Intracranial
tuberculomas;
Movement disorders;
Pathogenesis;
Central nervous
system diseases

Movement disorders identified in patients with intracranial tuberculomas**Abstract**

Introduction: movement disorders have been associated with deep brain lesions. This study was performed to describe the frequency and characteristics of movement disorders in patients with intracranial tuberculomas.

Methods: patients admitted consecutively between 1989 and 2004 to the Neurology Service of Eugenio Espejo Hospital (Quito, Ecuador), with a diagnosis of intracranial tuberculomas. All patients were examined clinically, and laboratory tests and imaging studies performed. Follow-up continued up to one year after the tuberculosis treatment was completed. A nested case-control analysis was performed to compare clinical characteristics, number and location of tuberculomas, between cases with movement disorders and controls.

Results: forty-nine patients with tuberculomas (31.7 ± 20.5 years; males 53.1%) were studied. We found 16 cases (32.6%; 95%CI = 19.9% - 47.5%) of movement disorders: chorea (n = 7; 43.8%), tremor (n = 5; 31.3%), dystonia (n = 3; 18.8%) and myoclonus (n = 1; 6.3%). Most cases (87.6%) developed early (10.4 ± 5.2 days of hospitalization). On admission, patients with movement disorders showed higher severity of the illness than controls (68.7 vs. 30.3%; $p = .01$), along with greater motor impairment (75.0 vs. 39.4%; $p = .01$) and sensitivity impairment (43.8 vs. 9.1%; $p = .01$). The cases showed higher frequency of multiple tuberculomas (68.7 vs. 36.4%), with deep brain deep (31.3 vs. 21.2%) and more severe motor impairment (25.0 vs. 12.1%).

Conclusions: our results suggest a causal relationship between tuberculomas and movement disorders. Deep location and multiple tuberculomas may increase the risk of develop movement disorders.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los movimientos involuntarios anormales (MIA) se han asociado con lesiones focales unilaterales o bilaterales en estructuras profundas del cerebro. Otras áreas cerebrales también se han visto implicadas en su incidencia¹⁻³.

En la meningitis tuberculosa el 18% de los pacientes pueden presentar MIA⁴. Los desórdenes del movimiento en estos pacientes se han relacionado con la presencia de lesiones isquémicas, hidrocefalia, edema y neurotoxinas bacterianas⁴.

Casos aislados de MIA se han descrito en pacientes con tuberculomas intracraneales^{2,5-10}. En los países en desarrollo estas lesiones representan del 15 al 20% de los procesos expansivos intracraneales¹¹⁻¹³. Los tuberculomas intracraneales pueden ser únicos o múltiples, tener diferentes localizaciones y manifestarse con síntomas neurológicos y curso clínico variables. Los estudios de neuroimagen desempeñan un papel importante en su diagnóstico¹⁴.

La aparición de MIA en pacientes con tuberculomas intracraneales podría deberse a varios mecanismos patogénicos. No se ha estimado la frecuencia y asociación de riesgo entre ambas condiciones. Comprender mejor la relación causal requiere de investigaciones específicas sobre el tema¹⁵. En este artículo se presentan los resultados de un estudio conducido para identificar el desarrollo de MIA en pacientes portadores de tuberculomas intracraneales y se describen algunos datos que apoyan la relación causal entre ambos trastornos.

Pacientes y métodos

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad Central del Ecuador, y se ejecutó en el Servicio de Neurología Clínica del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito. Para conformar la cohorte de estudio se consideraron todos los pacientes ingresados consecutivamente durante el período 1989 - 2004, que fueron incluidos en el "Registro de Tuberculosis del Sistema Nervioso Central" y que tuvieron diagnóstico de tuberculomas intracraneales. El diagnóstico se estableció por tomografía computarizada y/o resonancia magnética, y por uno o más de los siguientes hallazgos: cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR) o una coloración de Ziehl positivos para *Mycobacterium tuberculosis*, un LCR sugestivo de inflamación meníngea y test de ELISA positivo; hallazgos patológicos o de autopsia compatibles con tuberculosis o tuberculosis en otros tejidos o fluidos corporales.

Adicionalmente los pacientes tuvieron test de Mantoux positivo, radiografía de tórax compatible con tuberculosis pulmonar, captación basal en la tomografía computarizada o resonancia magnética, ADA positivo en el LCR, historia previa de tuberculosis y una respuesta clínica favorable al tratamiento antituberculoso. Se consideraron criterios de exclusión la presencia de otras patologías cerebrales concurrentes, como enfermedad vascular cerebral, neoplasias intracraneales, neurocisticercosis, toxoplasmosis cerebral, así como trastornos del movimiento, uso de neurolépticos e hidrocefalia previa.

Todos los pacientes recibieron diariamente tratamiento antituberculoso que comprendió dos fases: una inicial intrahospitalaria durante dos meses y posteriormente una fase extrahospitalaria que duró 4, 7, 10 o más meses según fuera necesario. Durante la hospitalización los pacientes fueron evaluados diariamente y recibieron isoniazida, rifampicina y pirazinamida a dosis habituales. En algunos casos se requirió añadir etambutol o estreptomina. En la fase extrahospitalaria la evaluación fue semanal y el tratamiento consistió en isoniazida y rifampicina. En aquellos pacientes con deterioro de conciencia o con hipertensión intracraneal y déficit focal se administró terapia esteroidea con prednisona. Se consideró concluido el tratamiento cuando el paciente estuvo asintomático, con estudios de imagen normales y un LCR dentro de los límites normales.

El período de seguimiento en los pacientes se inició el primer día de hospitalización y se prolongó hasta un año después de haber concluido el tratamiento, o en su lugar en el momento del fallecimiento. Dentro de la cohorte se identificaron todos los casos incidentes de los siguientes MIA: corea-balismo, distonía, temblor y mioclonías, definidos de acuerdo a criterios previamente establecidos^{4,16-19}. En cada caso se registró el día de inicio del trastorno del movimiento y se efectuó un nuevo estudio de neuroimagen para descartar otras posibles causas etiológicas.

Considerando los hallazgos de neuroimagen se clasificó la localización de los tuberculomas en supratentorial (superficial o profunda), infratentorial y subaracnoidea. Se determinó el número de tuberculomas condensando los hallazgos en dos categorías posibles: tuberculomas únicos o múltiples. Además se registró la presencia de reforzamiento meníngeo, lesión isquémica e hidrocefalia.

En el grupo total se registraron como variables los datos demográficos, antecedentes personales, duración de síntomas y neurológicos, antecedentes de crisis convulsivas pre-ingreso y las principales características del cuadro clínico en el momento del ingreso hospitalario, incluyendo el nivel de conciencia, la presencia de edema de papila, el déficit motor, el déficit sensitivo y las características del LCR.

La gravedad de la enfermedad al ingreso fue evaluada con la escala modificada del *British Medical Research Council*¹⁻³, en tres categorías:

1. Estadio I: paciente con ausencia de síntomas neurológicos definitivos al ingreso o en la historia preingreso, con o sin hipertensión intracraneal.
2. Estadio II: paciente con leve o moderado deterioro de conciencia y/o con signos neurológicos focales como parálisis de pares craneales o hemiparesia, con o sin hipertensión intracraneal.
3. Estadio III: paciente con alteración severa de la conciencia, convulsiones, con o sin hipertensión intracraneal y signos neurológicos focales como hemiplejía y paraplejía.

El pronóstico funcional de los pacientes se estableció mediante la escala modificada de Smith^{20,21} en 4 categorías: a) paciente totalmente recuperado, sin déficit neurológico; b) paciente con secuelas leves que no necesita asistencia para ninguna actividad; c) paciente con secuelas moderadas que requiere ayuda para ciertas actividades; y d) paciente con secuelas graves que depende de otras personas para rea-

lizar las actividades de la vida diaria. La evolución de los MIA se calificó como mejoría completa, parcial o sin mejoría.

El análisis de la información se realizó principalmente con estadística descriptiva e inferencial, resumiendo los datos como medias (\pm desviación estándar) o porcentajes. Para estimar la precisión en la frecuencia de MIA se calculó el intervalo de confianza al 95% de la proporción. Con fines exploratorios de la relación causal entre tuberculomas y MIA se conformaron dos grupos anidados dentro de la cohorte: el primero con los pacientes que desarrollaron MIA (casos) y el otro con el resto de sujetos que no presentaron trastornos del movimiento hasta el final del seguimiento (controles). Entre ambos grupos se comparó las características del cuadro clínico, su gravedad al ingreso, pronóstico al alta y los hallazgos de neuroimagen, principalmente la localización y número de tuberculomas. En estos análisis se emplearon pruebas para la comparación de medias y proporciones («t» de Student y χ^2 con corrección de Yates) según correspondiera para el tipo de variable, considerando un valor $p < 0,05$ como de diferencia estadísticamente significativa.

Resultados

Se estudiaron un total de 49 pacientes con tuberculomas intracraneales (edad media $31,7 \pm 20,5$ años; sexo masculino 53,1%). Durante el período de seguimiento se identificaron 16 casos (32,6%; IC 95% = 19,9 - 47,5%) con MIA: corea (n=7; 43,8%), temblor (n=5; 31,3%), distonía (n=3; 18,8%) y mioclonías (n=1; 6,3%). La mayoría de estos pacientes fueron mujeres (n=10). Cuatro pacientes tuvieron menos de 10 años y el 37,6% entre 21 y 40 años de edad. El mayor porcentaje de casos de MIA se presentó durante la hospitalización (n=14; 87,6%) en un tiempo promedio de $10,4 \pm 5,2$ días. Dos pacientes (12,5%) desarrollaron trastornos del movimiento durante la fase de tratamiento extrahospitalario (tabla 1).

La gravedad de la enfermedad al ingreso hospitalario fue mayor (estadio II o III en la escala del BMRC modificada) en los casos que en los controles (68,7% vs. 30,3%; $p=0,01$), así como fue más frecuente el déficit motor (75,0% vs. 39,4%; $p=0,01$) y sensitivo (43,8% vs. 9,1%; $p=0,01$). El resto de características clínicas fueron similares en ambos grupos (tabla 2).

Fue más frecuente (n=39; 79,6%) la localización supratentorial de los tuberculomas, predominando a nivel superficial. Las localizaciones infratentorial y subaracnoidea fueron poco comunes (22,4 y 12,2% respectivamente) (tabla 3). El número total de tuberculomas identificados por neuroimagen tuvo un rango entre 1 y 24. La presencia de tuberculomas múltiples fue significativamente más frecuente en los casos de MIA que en el grupo control (68,8% vs. 36,4%; $p=0,03$).

El compromiso de los ganglios de la base fue más frecuente en los casos que en los controles (31,3 vs. 21,2%). En estos últimos se observó el compromiso de los ganglios supratentoriales superficiales (43,8 vs. 60,6%). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No hubo diferencias en las localizaciones infratentorial (25,0 vs. 21,2%) y subaracnoidea (12,5 vs. 12,1%).

Tabla 1 Características clínicas y pronóstico de 16 casos con tuberculomas intracraneales y movimientos involuntarios anormales

	Corea (n = 7)	Distonia (n = 3)	Tembler (n = 5)	Mioclonía (n = 1)
<i>Sexo masculino</i>	1	1	3	1
<i>Edad (años)</i>	20,2 ± 11,8	26,6 ± 19,7	53,2 ± 25,5	2,0 ± 0,0
<i>Síntomas preingreso</i>				
Entre 3 y 4 semanas	1	2	—	1
Más de 4 semanas	6	1	5	—
<i>Gravedad enfermedad BMRCm</i>				
Estadio I	1	—	4	—
Estadio II	5	3	1	1
Estadio III	1	—	—	—
<i>Localización de tuberculomas</i>				
Supratentorial superficial	2	—	4	1
Supratentorial profunda	5	—	—	—
Infratentorial	2	1	1	—
Subaracnoidea	—	1	—	1
<i>Tuberculomas múltiples</i>	5	1	4	1
<i>Aparición del MIA</i>				
Intrahospitalaria	7	3	3	1
Ambulatoria	—	—	2	—
<i>Tiempo de inicio (días)</i>	7,4 ± 4,5	16,6 ± 2,8	11,0 ± 4,9	10,0 ± 0,0
<i>Condición del MIA al alta</i>				
Mejoría completa	6	3	3	1
Mejoría parcial	1	—	1	—
Sin cambios	—	—	1	—

Los datos se presentan como número de pacientes o media ± DE.

BMRCm: Escala del *British Medical Research Council* modificada; MIA: movimiento involuntario anormal. Para detalle de categorías véase el apartado «Sujetos y métodos».

En los casos con compromiso en ganglios de la base (caso 2, figs. 1A y 1B), un paciente presentó corea generalizada con déficit focal. Cuatro tuvieron hemicorea y dos tuvieron corea focal, todos ellos con déficit ipsilateral. Un paciente con temblor bilateral en miembros superiores no tuvo déficit motor y otro tuvo déficit motor contralateral a la distonía (tabla 4).

Los esquemas de tratamiento antituberculoso fueron similares en ambos grupos de pacientes. El más utilizado (59,2%) durante la primera fase consistió en la terapia combinada de rifampicina, isoniazida y pirazinamida. La duración del tratamiento fue de 6 (12,2%), 9 (18,3%), 12 (24,5%) o más de 12 meses. En 13 casos que presentaron MIA (81,3%) el tratamiento antituberculoso se prolongó más de 12 meses y el empleo de corticoides fue más frecuente (50,0 vs. 21,2%). Hubo 6 fallecimientos (12,2%) que, una respuesta paradójica durante el tratamiento, dos de ellos con MIA (12,5%). Dos pacientes (uno de cada grupo) fueron sometidos a intervención neuroquirúrgica por hidrocefalia.

Al finalizar el tratamiento el 73,5% de los pacientes mostraron una recuperación completa de su cuadro clínico por tuberculomas (tabla 2). Secuelas cognitivas se identificaron en 3 pacientes del grupo control. La presencia de secuelas motoras fue más común en los casos con MIA (25,0 vs. 12,1%).

La evolución de los MIA fue favorable en 13 pacientes, en quienes el trastorno del movimiento desapareció al finalizar el tratamiento. Un paciente con temblor y otro con corea mostraron mejoría parcial durante el tratamiento. La paciente con corea falleció y la paciente con temblor mejoró al finalizar el tratamiento. Un paciente con temblor tuvo mejoría significativa del trastorno del movimiento; (tabla 1). Hubo un total de 6 fallecimientos (12,2%) durante el período de seguimiento, dos de los cuales pertenecían al grupo de casos.

Discusión

Se han publicado series grandes de pacientes con tuberculomas intracraneales^{22,23}, sin embargo la mayoría de casos de MIA en este tipo de patología corresponden a reportes aislados^{1,5-10}. Debido a que los pacientes con tuberculomas se han estudiado preferentemente en centros neuroquirúrgicos, ha existido dificultad y poco interés en reconocerlos. La falta de identificación y registro de un MIA cuando no es la variable principal del estudio, así como la falta de un mejor sistema de presentación de neuroimágenes y la rápida mejoría que pueden presentar algunos pacientes después de haber iniciado el tratamiento antituberculoso, son factores que pueden haber contribuido al bajo reconocimiento de estos trastornos del movimiento¹⁵.

Tabla 2 Hallazgos clínicos, de líquido cefalorraquídeo, neuroimagen y pronóstico en 49 pacientes con tuberculomas intracraneales

	Casos MIA N = 16 (%)	Controles N = 33 (%)	Total N = 49 (%)
<i>Sexo masculino</i>	6 (37,5)	20 (60,6)	26 (53,1)
<i>Edad (media ± DE)</i>	30,6 ± 23,6	32,2 ± 19,2	31,7 ± 20,5
<i>Duración de síntomas preingreso</i>			
Menos de 1 semana	—	5 (15,2)	5 (10,2)
Entre 1 y 2 semanas	1 (6,3)	5 (15,2)	6 (12,2)
Entre 3 y 4 semanas	3 (18,8)	5 (15,2)	8 (16,3)
Más de 4 semanas	12 (75,0)	18 (54,4)	30 (61,2)
<i>Crisis convulsivas en 24 horas previas</i>	1 (6,3)	9 (27,3)	10 (20,4)
<i>Episodios de confusión en 24 horas previas</i>	6 (37,5)	21 (63,6)	27 (55,1)
<i>Edema de papila</i>	8 (50,0)	9 (25,3)	17 (34,7)
<i>Gravedad enfermedad BMRCm</i>			
Estadio I*	5 (31,3)	23 (69,7)	28 (57,1)
Estadio II*	10 (62,5)	8 (24,2)	18 (36,7)
Estadio III	1 (6,2)	2 (6,1)	3 (6,1)
<i>Nivel de conciencia</i>			
Normal	9 (56,3)	19 (57,6)	28 (57,1)
Confusión	6 (37,5)	11 (33,3)	17 (34,7)
Estupor	1 (6,3)	1 (3,0)	2 (4,1)
Coma	—	2 (6,1)	2 (4,1)
<i>Déficit motor al ingreso*</i>	12 (75,0)	13 (39,4)	25 (51,0)
<i>Déficit sensitivo al ingreso*</i>	7 (43,8)	3 (9,1)	10 (20,4)
<i>Hallazgos en el líquido cefalorraquídeo</i>			
Pleocitosis	11 (68,8)	23 (69,7)	34 (69,4)
Incremento de proteínas	8 (50,0)	23 (69,7)	31 (63,3)
<i>Hallazgos de neuroimagen</i>			
Reforzamiento meníngeo	4 (25,0)	9 (27,3)	13 (26,5)
Lesión isquémica	3 (18,8)	12 (36,4)	15 (30,6)
Hidrocefalia	10 (62,5)	17 (51,5)	27 (55,1)
<i>Pronóstico funcional al alta</i>			
Totalmente recuperado	11 (68,8)	25 (75,8)	36 (73,5)
Secuelas leves	3 (18,8)	2 (6,1)	5 (10,2)
Secuelas moderadas	—	1 (3,0)	1 (2,0)
Secuelas graves	2 (12,5)	5 (15,2)	7 (14,3)
<i>Déficit cognitivo al alta</i>	—	3 (9,1)	3 (6,1)
<i>Déficit motor al alta</i>	4 (25,0)	4 (12,1)	8 (16,3)
<i>Fallecidos durante el seguimiento</i>	2 (12,5)	4 (12,1)	6 (12,2)

Los datos se presentan como número (%). BMRCm: Escala del *British Medical Research Council* modificada; MIA: movimiento involuntario anormal. Para detalle de categorías véase el apartado "Sujetos y métodos".

* $p=0,01$ en la comparación entre grupos casos y controles.

De la información disponible nuestro estudio es el primero que se ha realizado sobre una cohorte de pacientes con tuberculomas cerebrales, y con el objetivo primario de investigar la presencia de trastornos del movimiento. La frecuencia de movimientos anormales identificada (32,6%) es más alta que la encontrada previamente en pacientes con meningitis tuberculosa (18%; IC 95%: 0,5 y 18,6%)⁴. Los hallazgos permiten estimar que entre el 20 y 47% de los pacientes con estas alteraciones pueden llegar a presentar algún tipo de MIA, con una aparición generalmente temprana y favorable evolución clínica.

Estudios previos han comunicado que los tuberculomas intracraneales tienden a localizarse en la unión corticome-

dular y paraventricular, y menos frecuentemente en ganglios de la base, tronco cerebral o cerebelo^{11,13,14,24}. Los pacientes estudiados que desarrollaron algún tipo de MIA presentaron tuberculomas múltiples, generalmente comprometiendo áreas cerebrales profundas, una localización que puede predecir la aparición de MIA.

En los pacientes con corea se encontró una relación muy frecuente entre déficit motor y movimiento anormal (87,5%), esto sugiere que cuando los pacientes tienen esta relación, y muestran en la imagen una o varias lesiones expansivas, especialmente en ganglios de la base, es altamente probable que su etiología sea tuberculosa.

Tabla 3 Localización de tuberculomas intracraneales en 49 pacientes con y sin movimientos involuntarios anormales

	Casos de MIA N = 16 (%)	Controles N = 33 (%)	Total N = 49 (%)
Tuberculomas múltiples*	11 (68,8)	12 (36,4)	23 (46,9)
Localización de tuberculomas			
<i>Supratentorial</i>	12 (75,0)	27 (81,8)	39 (79,6)
Superficial	7 (43,8)	20 (60,6)	27 (55,1)
Profunda	5 (31,3)	7 (21,2)	12 (24,5)
<i>Infratentorial</i>	4 (25,0)	7 (21,2)	11 (22,4)
Subaracnoidea	2 (12,5)	4 (12,1)	6 (12,2)

Los datos se presentan como número (%). Los pacientes podían tener tuberculomas con más de una localización simultánea. MIA: movimiento involuntario anormal.

* $p = 0,03$ en la comparación entre grupos de casos y controles.

La patogénesis de los trastornos del movimiento causados por tuberculomas intracraneales estaría relacionada con un mecanismo de presión-distorsión. Si el tuberculoma cursa simultáneamente con edema o isquemia, los efectos de distorsión sobre los ganglios basales serían mayores^{1,5}.

Adicionalmente factores tóxicos bacterianos e hidrocefalia secundaria a la presencia de tuberculomas podrían contribuir a la aparición de movimientos anormales². Debido a que el cerebelo y el tronco cerebral son estructuras relacionadas con los ganglios de la base, una localización infratentorial

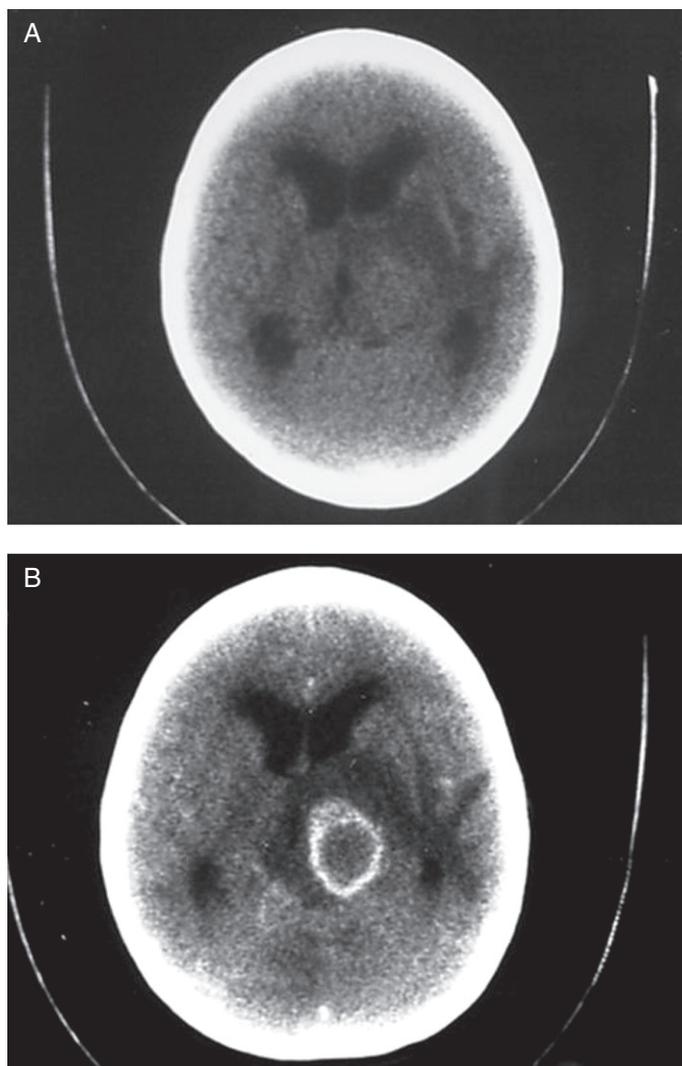


Figura 1 A. Tomografía sin contraste que muestra lesión isodensa talámica izquierda que se acompaña de importante edema vasogénico perifocal, efecto de masa y dilatación de los ventrículos laterales. B. Tomografía con contraste que muestra reforzamiento anular algo irregular a nivel talámico izquierdo, con un núcleo isodenso con el parénquima cerebral.

Tabla 4 Características clínicas, de imagen y pronóstico en 16 pacientes con tuberculomas intracraneales y trastornos del movimiento

Nº.	Edad	Sexo	BMRC Inicio MIA	Tipo MIA	Déficit motor	TC o IRM	Pronóstico
1	9	F	1	Hemicorea izquierda	Hemiparesia I	Granuloma frontal y talámico derecho, hidrocefalia	1
2	16	F	2	Corea generalizada	Hemiparesia D	Hidrocefalia, granuloma talámico izquierdo	1
3	28	F	2	Hemicorea derecha	Hemiparesia D	Hidrocefalia, granuloma frontoparietal y talámico izquierdo	1
4	22	M	2	Hemicorea derecha	Hemiparesia D	Hidrocefalia, granuloma caudo cápsulo talámico izquierdo	2
5	8	F	2	Hemicorea derecha	Hemiparesia D	Granuloma parietal y talámico izquierdo y cerebeloso derecho	1
6	17	F	2	Corea MSD	-	Granuloma y absceso frontotemporal izquierdo	2
7	42	F	1	Corea MSD	-	Granuloma hemisferio cerebeloso derecho	Fallecido
8	27	F	2	Hemicorea derecha	Hemiparesia D	Granulomas en tálamo y frontotemporal izquierdos	2
9	31	F	1	Temblores MSD	Hemiparesia D	Granulomas supratentoriales superficiales en número de ocho	1
10	25	F	2	Temblores MSI	Hemiparesia I	Granuloma parietal derecho	1
11	79	M	2	Temblores MsSs	-	Granuloma parietal derecho y frontal izquierdo	1
12	40	F	1	Temblores MSD	Hemiparesia I	Granuloma silviano derecho, hidrocefalia	1
13	79	M	1	Temblores MSD	-	Granuloma frontoparietal y talámico izquierdo	0
14	36	M	2	Distonía y temblor MsIs	Tetraparesia	Hidrocefalia, infartos talámicos bilaterales, granulomas silvianos bilaterales	1
15	42	F	2	Distonía MsIs	Hemiparesia D	Granuloma vermiano y en hemisferio cerebeloso izquierdo, hidrocefalia	1
16	20	F	2	Mioclonus cortical MsSs y MsIs	-	Absceso frontal derecho y subdural frontotemporal derecho	2

-.: ausente; BMRC: *British Medical Research Council*; IRM: imagen por resonancia magnética; MIA: movimientos involuntarios anormales; MSD: miembro superior derecho; MSI: miembro superior izquierdo; MsIs: miembros inferiores; MsSs: miembros superiores; TC: tomografía computarizada.

de los tuberculomas también estaría relacionada con la presencia de trastornos del movimiento^{1,7,9}.

La probabilidad de que un paciente con tuberculomas cerebrales desarrolle MIA se encontraría relacionada fundamentalmente con la localización de la lesión y sus efectos^{1,2,5}, comprometiendo las vías excitatorias o inhibitorias de los ganglios de la base o de sus conexiones con el tálamo, subtálamo, tronco cerebral, cerebelo y corteza cerebral. La localización profunda y la presencia de tuberculomas múltiples incrementarían el riesgo de los pacientes para desarrollar MIA^{1,4}. La alta incidencia de MIA en los pacientes con tuberculomas sugiere que hay factores no identificados que podrían incrementar el riesgo de desarrollar movimientos anormales.

El tratamiento de elección para los tuberculomas es farmacológico. Un 85% de los pacientes responde bien a la terapia antituberculosa^{11,13,25}. Este hallazgo se confirma por la recuperación total en la mayoría de los pacientes investigados, incluyendo la resolución de los MIA en prácticamente todos los casos. Sin embargo, cuando el paciente presenta hipertensión intracraneal progresiva o una falta de respuesta al tratamiento farmacológico, como en dos de nuestros pacientes, está indicada la descompresión quirúrgica^{13,25,26}.

Como en este trabajo, se han descrito durante el tratamiento antituberculoso casos de respuesta paradójica con el desarrollo de tuberculomas cerebrales o incremento del tamaño de los mismos^{12,26,27}. La razón para este comportamiento no está bien explicada, pero probablemente se relaciona con una respuesta inmune mediada por linfocitos y macrófagos^{6,27}.

La presencia de trastornos del movimiento asociados a tuberculomas cerebrales puede complicar el diagnóstico y el manejo del paciente. Un movimiento anormal de inicio agudo puede ser la primera manifestación clínica de un tuberculoma. En un paciente con MIA que muestra en los estudios de neuroimagen lesiones expansivas, especialmente si tienen localización profunda y son múltiples, hay una fuerte posibilidad diagnóstica de tuberculoma intracraneal.

Los resultados de este estudio sugieren fuertemente una relación causal entre tuberculomas y MIA, sin embargo es necesario confirmar los hallazgos con nuevas investigaciones. Aunque la influencia de sesgos de selección y medición se habría reducido debido a que los grupos que se compararon procedían de la misma cohorte y en la evaluación de los pacientes se siguió un procedimiento uniforme, el hecho de que todos los pacientes fueran portadores de tuberculomas imposibilitó determinar la asociación real con esa exposición de riesgo. Además, la precisión de los resultados se encuentra condicionada por el número de sujetos, lo cual también limitó contar con un poder estadístico suficiente para realizar pruebas de asociación causal.

Debido a que en los pacientes con tuberculosis del SNC la aparición de MIA puede ser un desenlace poco frecuente, la asociación de causalidad merecería evaluarse mediante un diseño característico de casos y controles²⁸⁻³⁰. Un estudio con estas características fue recientemente formulado por nuestro equipo, y se espera que sus hallazgos permitan comprender mejor el riesgo de MIA en los pacientes con tuberculomas¹⁵.

Conflicto de intereses

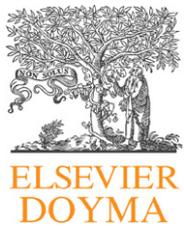
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Robert Salinas por su participación en la revisión de versiones previas de este manuscrito.

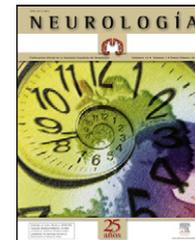
Bibliografía

- Alarcón F, Tolosa E, Muñoz E. Focal limb dystonia in a patient with a cerebellar mass. *Arch Neurol*. 2001;58:1125–7.
- Alarcón F, Calderón L, Bara ME. Manejo médico de la hidrocefalia tuberculosa. *Arch Neurol*. 1985;48:133–6.
- Alarcón F, Cevallos N, Narváez B. Meningitis Tuberculosa: Un viejo y nuevo problema. *Rev Ecuat Neurol*. 1994;3:39–54.
- Alarcón F, Dueñas G, Cevallos N, Lees AJ. Movement disorders in 30 patients with tuberculous meningitis. *Mov Disord*. 2000;15:561–9.
- Ozer F, Meral H, Aydemir T, Ozturk O. Hemiballism-Hemichorea in presentation of cranial tuberculoma. *Mov Disord*. 2006;21:1293–4.
- Kalita J, Ranjan P, Misra UK, Das BK. Hemichorea: a rare presentation of tuberculoma. *J Neurol Sci*. 2003;208:109–11.
- Tey HL, Seet RC, Lim EC. Tuberculomas causing cervical dystonia. *Intern Med J*. 2005;35:261–2.
- Kumar N, Sanchette PC, Singh KK. Clinical and etiological profile of ataxic hemiparesis. *J Assoc Physicians India*. 1996;44:383–4.
- Winkel M, Pagano MA, Allievi A, Kartin D, Lera G. Dystonia focal y temblor secundario a tuberculoma del tronco encefálico. *Neurología*. 1998;13:250–3.
- al Deeb SM, Sharif H, al Moutaery K, Biary N. Intractable hiccup induced by brainstem lesion. *J Neurol Sci*. 1991;103:144–50.
- Pagnoux C, Genereau T, Lafitte F, Congy F, Chiras J, Herson S. Brain tuberculomas. *Ann Med Intern (Paris)*. 2000;151:448–55.
- Lees AJ, Macleod AF, Marshall J. Cerebral tuberculomas developing during treatment of tuberculous meningitis. *Lancet*. 1980;1:1208–11.
- Wasay M, Moolani MK, Zaheer J, Kheleani BA, Smego RA, Sarwari RA. Prognostic indicators in patients with intracranial tuberculoma: a review of 102 cases. *J Pak Med Assoc*. 2004;54:87–93.
- Wasay M, Kheleani BA, Moolani MK, Zaheer J, Pui M, Hasan S, et al. Brain CT and MRI findings in 100 consecutive patients with intracranial tuberculoma. *J Neuroimaging*. 2003;13:240–7.
- Alarcón F, Maldonado JC, Rivera JW. Estudio de casos y controles para evaluar el riesgo asociado de movimientos anormales con la presencia de tuberculomas intracraneales. *Rev Fac Cien Med (Quito)*. 2006;31:64–9.
- Jankovic J, Tolosa E, editors. *Advances in Neurology*. Vol. 49. Facial Dyskinesias. New York: Raven Press; 1988.
- Fahn S. Concept and classification of dystonia. En: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, editors. *Advances in Neurology*. Vol. 50. Dystonia 2. New York: Raven Press; 1988.
- Findley LJ. Tremors: differential diagnosis and pharmacology. En: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Munich: Urban & Schwarzenberg; 1988.
- Marsden CD, Hallett M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. En: Marsden CD, Fahn S, editors. *Movement Disorders*. London: Butterworths; 1982.
- Alarcón F, Escalante L, Pérez Y, Banda H, Chacón G, Dueñas G. Tuberculoma meningitis: short course of chemotherapy. *Arch Neurol*. 1990;47:1313–7.
- Osontokun BD, Adeuja AOG, Fumilusi JB. Tuberculous meningitis in Nigerians: a study of 194 patients. *Trop Geogr Med*. 1971;25:225–31.
- Asenjo A, Valladares H, Fierro J. Tuberculomas of the brain: Report of one hundred and fifty-nine cases. *Arch Neurol Psychiatry (Chicago)*. 1951;65:146–60.
- Dastur HM, Desai AD. A comparative study of brain tuberculomas and gliomas based upon 107 case records of each. *Brain*. 1965;88:375–96.
- Nicols DJ, King M, Holland D, Bala J, del Río C. Intracranial tuberculomas developing while on therapy for pulmonary tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:795–801.
- Argimon JM, Jiménez J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 2ª ed Barcelona: Ediciones Harcourt; 2000.
- Choi BC, Noseworthy AL. Classification, direction, and prevention of bias in epidemiologic research. *J Occup Med*. 1992;34:265–71.
- Ernst VL. Nested case-control studies. *Prev Med*. 1994;23:587–90.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Encefalopatías prenatales. Nuestra experiencia diagnóstica de 19 años. ¿Hasta dónde con los estudios bioquímicos y genéticos?☆

J. López Pisón^{a,b,c,*}, M.C. García Jiménez^{b,d}, M. Lafuente Hidalgo^{a,b},
R. Pérez Delgado^{a,b}, L. Monge Galindo^{a,b}, R. Cabrerizo de Diago^{a,b}, V. Rebage Moisés^{b,e},
J.L. Peña Segura^{a,b} y A. Baldellou Vázquez^{b,d}

^a Sección Neuropediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Grupo de Investigación Neurometabólico Pediátrico, Instituto Aragonés Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

^c Representante institución del Gobierno de Aragón en la Estrategia de enfermedades raras del Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid, España

^d Sección Metabolismo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Sección Neonatal, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 9 de agosto de 2010; aceptado el 7 de enero de 2011

Accesible en línea el 4 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico
etiológico;
Diagnóstico precoz;
Encefalopatías
prenatales;
Enfermedades raras;
Estudios bioquímicos;
Estudios genéticos;
Neuroimagen

Resumen

Introducción: Consideramos encefalopatías prenatales las que tienen datos clínicos o prenatales de encefalopatía antes del nacimiento. Afectan a un número importante de niños controlados en las consultas de neuropediatría. Pueden ser disruptivas (por problemas vasculares durante el embarazo, drogas, tóxicos o infecciones congénitas), y genéticamente determinadas. Incluimos casos de trastorno del espectro autista y retardo mental sin historia de sufrimiento perinatal o postnatal.

Material y métodos: Se revisa nuestra experiencia en el diagnóstico etiológico de las encefalopatías prenatales durante los últimos 19 años. Se analizan los estudios realizados en los casos sin diagnóstico etiológico.

Resultados: En el periodo de estudio de 19 años y 5 meses, en la base de datos de neuropediatría figuran 11.910 niños. Tienen establecido el diagnóstico de encefalopatía prenatal 1596 (13,5%). De ellos no tienen diagnóstico etiológico preciso 1.307 niños (81,4%) pese a haberseles realizado múltiples estudios complementarios, fundamentalmente bioquímicos, genéticos y de neuroimagen.

Discusión: Muchos de los niños incluidos en este estudio presentan enfermedades raras, estén o no identificadas, que demandan crecientemente un diagnóstico precoz. Enfermedades peroxisomales, lisosomales, mitocondriales, defectos congénitos de la glucosilación, entre otras enfermedades metabólicas hereditarias, infecciones

☆ Presentado en el VII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Bilbao, 22-23 de octubre de 2009.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlopezpi@salud.aragon.es (J. López Pisón).

KEYWORDS

Biochemical studies;
 Early diagnosis;
 aetiological
 diagnosis;
 Genetic;
 studies;
 Neuroimaging;
 Prenatal
 encephalopathies;
 Rare diseases

congénitas, cromosomopatías y genopatías, pueden ser indistinguibles clínicamente y necesitan estudios específicos para su identificación. Un diagnóstico precoz precisa estrategias de estudios sistemáticos de forma escalonada, priorizando las enfermedades que tienen posibilidades terapéuticas y en muchos casos es necesaria también una aproximación individualizada. Creemos que las ventajas potenciales del diagnóstico precoz, incluido el ahorro de más pruebas, y la prevención, probablemente sobrepasan el gasto financiero.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prenatal encephalopathies of unknown origin. Our 19-years experience. To what extent must genetic and biochemical studies be carried out?

Abstract

Introduction: We examine those prenatal encephalopathies with clinical or neuroimaging data of encephalopathy before the birth. They affect a significant number of children seen by paediatric neurologists. They can be of disruptive origin (due to vascular problems, drugs, toxins or congenital infections), and genetically determined. We include cases of autism spectrum disorder and mental retardation with no history of perinatal or postnatal damages.

Material and methods: We analysed our 19 year neuro-paediatric data base in search of prenatal encephalopathies and their diagnostic origin. We also analyse the studies made in the cases with a diagnosis of unknown origin.

Results: The 19 year period of study in the data base included 11,910 children, and 1596 (13.5%) were considered as prenatal encephalopathies; 1307 children (81.4%) had a diagnosis of unknown origin, despite many investigations being done in a large number of them.

Discussion: Most of the children included in this study suffer a rare disease, and whether they are identified or not, they increasingly require an early diagnosis. Peroxisomal, mitochondrial, lysosomal diseases, carbohydrate glycosylation deficiency syndrome and other inborn error of metabolism, congenital infections and genetic encephalopathies, can be clinically indistinguishable in early life and require specific studies to identify them. Early diagnosis requires strategies using step-wise systematic studies, giving priority to those diseases that could be treated, and in many cases using an individualised approach. We believe that the potential benefits of early diagnosis, including savings on further studies, genetic counselling and prenatal diagnosis, overcome the financial costs.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El proceso asistencial más frecuente del neuropediatría empieza con un motivo de consulta, a partir del cual trata de establecer un diagnóstico que puede tener hasta cuatro diferentes niveles:

1. Ubicación topográfica del problema: encefalopatía (que, a su vez, puede ser con afectación exclusiva o asociada de hemisferios cerebrales, cerebelo, línea media, etc.); debe plantearse siempre la posible afectación vías visuales y auditivas; mielopatía; trastorno de la unidad neuromuscular (afectación de asta anterior, nervio periférico [axonal o mielínica]), unión neuromuscular o músculo.
2. Localización temporal del origen del problema: problemas prenatales (genéticamente determinados o disruptivos), perinatales o posnatales (accidente, infección...). Algunos problemas no tienen una localización temporal concreta: algunos casos de determinadas enfermedades metabólicas hereditarias (EMH) y síndromes neurocutáneos asocian alteraciones del sistema nervioso central que ya empiezan intraútero.
3. Diagnóstico funcional: problemas motores por disfunción a cualquier nivel del sistema nervioso central, problemas cognitivos y comportamentales, y epilepsia por disfunciones encefálicas y problemas sensoriales (visión o audición) que obedecen a encefalopatías o a trastornos de los órganos de la vista o de la audición. Los diagnósticos funcionales más frecuentes son parálisis cerebral infantil, deficiencia mental, espectro autista y epilepsia. Todos ellos son consecuencia de encefalopatías, pero pueden obedecer a diferentes etiologías, tanto prenatales como perinatales y posnatales. Un problema motor puro puede deberse tanto a una encefalopatía como a un trastorno de la médula espinal o de la unidad neuromuscular. Una encefalopatía puede manifestarse por alteraciones aisladas o asociadas motoras, cognitivas, comportamentales o sensoriales (déficit visual o hipoacusia). El déficit visual y la hipoacusia pueden deberse exclusivamente a alteraciones de los órganos de los sentidos, que a su vez pueden asociarse a encefalopatía o a alteraciones a otros niveles del sistema nervioso.
4. Diagnóstico etiológico. Es el que permite cerrar el proceso diagnóstico, valorar las posibilidades terapéuticas,

establecer un pronóstico y un riesgo de repetición en la familia. Los avances en el ámbito terapéutico y de prevención y diagnóstico prenatal se acompañan de una creciente demanda de diagnóstico precoz.

Con frecuencia no es posible identificar todos estos niveles de diagnóstico. Además, los problemas muestran grados diversos de severidad, pueden estar aislados o asociados varios de ellos, y son evolutivos, y las repercusiones pueden ser permanentes o transitorias.

Un número importante de los niños controlados en las consultas de neuropediatría presentan encefalopatías prenatales, entendidas como producidas antes del nacimiento del niño. Pueden ser disruptivas (por problemas vasculares durante el embarazo, por drogas o tóxicos o por infecciones congénitas) y genéticamente determinadas, incluidas las EMH.

Desde esta perspectiva, se revisa la experiencia en el diagnóstico etiológico de las encefalopatías prenatales de nuestra unidad de neuropediatría durante los últimos 19 años.

Material y métodos

Se analizan los casos catalogados de encefalopatía prenatal, independientemente de su gravedad, procedentes de la base de datos de neuropediatría desde su inicio el 15 de mayo de 1990 hasta el 6 de octubre de 2009¹⁻⁵.

El término encefalopatía se ha utilizado obedeciendo a su significado etimológico de padecimiento encefálico, independientemente de su carácter difuso o localizado y de las repercusiones clínicas. El diagnóstico de encefalopatía prenatal se ha establecido considerando criterios clínicos y/o de neuroimagen. Apoyan el origen prenatal de una

encefalopatía datos como la existencia de polihidramnios, rasgos dismórficos faciales y malformaciones extraneurológicas asociadas, así como la no evidencia de noxa perinatal o posnatal. Se consideran también encefalopatías prenatales los casos de deficiencia mental y de autismo criptogénicos. Es diagnóstico de encefalopatía prenatal la identificación por neuroimagen de agenesia de cuerpo caloso, de trastornos de la migración neuronal o de otras anomalías prenatales. Quedan excluidos los casos sin evidencia de encefalopatía prenatal de cuadros regresivos, síndromes neurocutáneos y enfermedades de la unidad neuromuscular.

Utilizamos el término criptogénico, de acuerdo con su significado etimológico, aplicándolo a los problemas de causa no conocida.

Se recogen los casos con diagnóstico etiológico totalmente establecido y los que entendemos no precisan estudios genéticos o bioquímicos, como en los casos de encefalopatía asociada al mielomeningocele (hidrocefalia, anomalía de Chiari II y disgenesia de cuerpo caloso entre otras) o síndromes neurocutáneos con evidencia de encefalopatía prenatal.

Por otro lado, se analizan los casos de encefalopatía prenatal de causa no aclarada, sus diagnósticos funcionales, de localización topográfica y tipo de alteración estructural en su caso, así como algunos de los estudios realizados en ellos en el proceso diagnóstico. No se han podido recoger algunas pruebas realizadas por no haberlas introducido en la base de datos hasta recientemente: serie esquelética, ecografía abdominal, estudio cardiológico, oligosacáridos y glucosaminoglucanos en orina.

Resultados

En el periodo de estudio de 19 años y 5 meses, en la base de datos de neuropediatría figuran 11.910 niños. Tienen

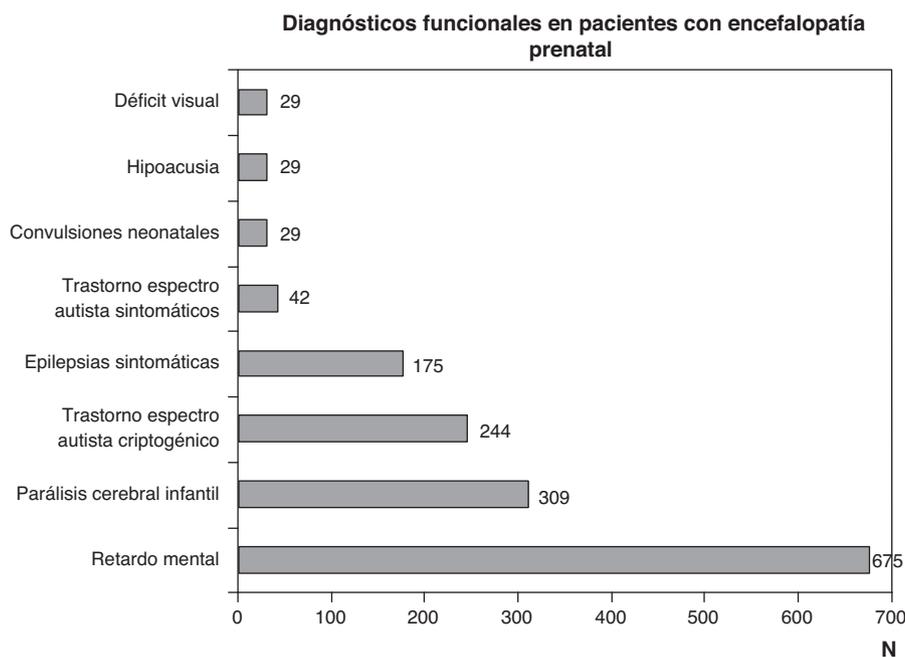


Figura 1 Algunos de los diagnósticos funcionales recogidos en los 1.307 niños con encefalopatía prenatal sin diagnóstico establecido. Hay más diagnósticos que niños pues cada niño puede tener más de un diagnóstico funcional.

Tabla 1 Diagnósticos establecidos en las encefalopatías prenatales.

Cromosomopatías (n = 107)
Síndrome de Down (n = 33)
Síndrome X- frágil (n = 15)
Síndrome de Angelman (n = 8)
Enfermedad de Prader Willi (n = 7)
Deleción subtelomérica (n = 7)
Síndrome de Edwards (n = 7)
Síndrome de Patau (n = 1)
Síndrome de Williams Beuren (n = 1)
Otras cromosomopatías (n = 28)
Malformaciones del sistema nervioso central (n = 59)
Mielomeningocele con afectación cerebral (n = 31)
Microcefalia genética (n = 15)
Síndrome/lisencefalia con mutación gen LIS1 (n = 3)
Síndrome de Joubert (n = 2)
Síndrome de Walker Warburg (n = 1)
Enfermedad metabólica hereditaria (n = 34)
Enfermedad mitocondrial* (n = 16)
Déficit congénito de la glucosilación (n = 3)
Hiperglicinemia no cetósica (n = 3)
Síndrome de Cockayne (n = 2)
Gangliosidosis GM1 (n = 1)
Enfermedad de Hurler (n = 1)
Defecto beta-oxidación mitocondrial (n = 1)
Distrofia muscular congénita deficiente en merosina (n = 1)
Enfermedad de Pelizaeus Mezbacher (n = 1)
Enfermedad peroxisomal (variante Zellweger) (n = 1)
Smith Lemli Opitz (n = 1)
Enfermedad de jarabe de arce (n = 1)
Aciduria 2-metil 3-hidroxitubiril CoA deshidrogenasa (n = 1)
Déficit de biotinidasa (n = 1)
Encefalopatía disruptiva (n = 63)
Infecciones congénitas (n = 32)
Encefalopatía teratogénica (n = 21): 16 SAF
Vascular: 9 gemelar (n = 10)
Síndrome dismórfico con retardo mental (n = 20)
Síndrome neurocutáneo (n = 10)
Distrofia miotónica congénita (n = 2)
Distrofia muscular de Duchenne con retardo mental (n = 1)

SAF: síndrome alcohólico fetal.

* Diagnóstico no de certeza pues están basados en defectos parciales de la actividad de la cadena respiratoria y clínica compatible, pero no específica.

establecido el diagnóstico de encefalopatía prenatal 1.596 (13,5%). De ellos no tienen diagnóstico etiológico preciso 1.307 niños (81,4%). Del total de la base de datos hemos considerado que tienen enfermedad rara 1.480 niños, sabedores de que muchos de los que no tienen diagnóstico establecido también tienen enfermedades raras.

En la *tabla 1* se recogen los diagnósticos etiológicos establecidos en los 289 niños en los que ello ha sido posible.

Las *figuras 1 y 2* recogen los diagnósticos más importantes funcionales, de localización topográfica y de tipo de alteración estructural asignados a los 1.307 niños con encefalopatía prenatal sin diagnóstico etiológico establecido.

La *figura 3* recoge los estudios complementarios practicados y que han resultado normales en los 1.307 niños sin diagnóstico etiológico establecido. La *figura 4* recoge los estudios genéticos, diferentes de cariotipo, normales realizados. Se obtuvieron resultados anormales que no permitieron establecer el diagnóstico etiológico al menos 1 vez en 320 niños de TC craneal, 251 niños de RM cerebral, 35 niños de fondo de ojo y 6 niños de electroneurograma.

Discusión

Admitimos que el concepto definido de encefalopatía prenatal es amplio y en él pueden tener cabida otros trastornos que implican la participación de áreas disfuncionales cerebrales, como los trastornos de la lectoescritura o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad; en ellos, la afectación es menor y se acepta, en general, la poca rentabilidad de los estudios complementarios. En este trabajo hemos pretendido analizar nuestros datos reales sobre estudios realizados y diagnósticos etiológicos establecidos en un grupo amplio y poco homogéneo de problemas. Los estudios se han realizado, por tanto, de forma no homogénea en todos los pacientes, siguiendo los criterios clínicos y disponibilidades que han evolucionado a lo largo del periodo analizado, y siguen en permanente adaptación.

Las exigencias sociosanitarias aumentan con el acceso generalizado a la información, la participación activa de los pacientes y sus familiares en el control de la enfermedad, el aumento de las posibilidades diagnósticas y de diagnóstico prenatal y con las cada vez mejores opciones presentes o futuras de tratamiento. Las posibilidades terapéuticas de algunas enfermedades lisosomiales, mitocondriales y peroxisomales (la adrenoleucodistrofia ligada a X, por ejemplo), incrementan enormemente la trascendencia de un diagnóstico precoz.

Recientemente se ha aprobado la «Estrategia de enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud»⁶, en total sintonía con la Recomendación del Consejo de Europa relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras⁷. La segunda línea estratégica es la prevención y la detección precoz.

Muchos de los niños incluidos en este estudio (*tabla 1* y *figs. 1 y 2*) están afectados de enfermedades raras, estén o no identificadas. En el momento actual, las enfermedades raras se benefician de un gran ritmo en los avances en su conocimiento y todas ellas poseen unas características generales comunes. Son muy poco frecuentes, incluso agrupadas todas ellas; en su mayoría son hereditarias, lo que implica necesidad de asesoramiento genético y estudio de familiares potencialmente afectados, así como estrategias de diagnóstico prenatal; tienen una gran complejidad diagnóstica; muchas de ellas son muy graves, crónicas y discapacitantes, y existe una gran complejidad de las opciones terapéuticas. Como consecuencia de todo ello se genera una gran exigencia a los profesionales involucrados y la necesidad de equipos multidisciplinarios en su manejo.

Destacamos el elevado porcentaje de niños con encefalopatía prenatal que no tienen un diagnóstico etiológico (81%), pese al elevado número de estudios realizados (*figs. 3 y 4*). Sin embargo, dichos estudios son necesarios para identificar

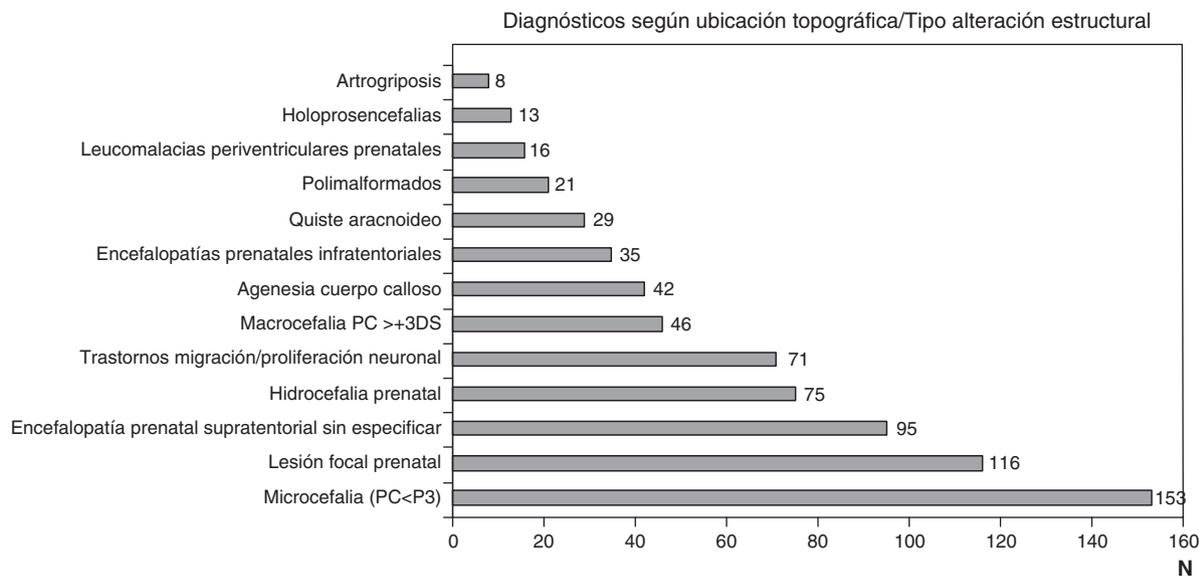


Figura 2 Diagnósticos por la ubicación topográfica o el tipo de alteración estructural cerebral recogidos en los 1.307 niños con encefalopatía prenatal sin diagnóstico establecido. Un niño puede tener más de un diagnóstico.

muchos de los casos con diagnóstico etiológico establecido. Es parte de nuestro trabajo controlar niños diagnóstico y no es fácil encontrar un equilibrio entre hacer muchos estudios para obtener pocos diagnósticos y conformarse con la ausencia de diagnóstico.

En la **tabla 1** se refleja que en 10 de 16 diagnósticos de enfermedad mitocondrial dicho diagnóstico no es de certeza, por tratarse de déficits parciales de la cadena res-

piratoria, en casos de clínica inespecífica y sin otros apoyos diagnósticos. Esa falta de certeza nos llevó a realizar menos estudios tras el auge diagnóstico de enfermedades mitocondriales que vivimos hace unos años. En 2009 nos propusimos hacer un mayor esfuerzo por diagnosticar enfermedades genéticas y EMH.

Las encefalopatías prenatales, genéticamente determinadas y disruptivas, incluidas muchas EMH de inicio prenatal, pueden ser indistinguibles clínicamente. Enfermedades peroxisomales, lisosomales, mitocondriales y defectos congénitos de la glucosilación, mitocondriales y infecciones congénitas, cromosopatías y genopatías precisan estudios específicos para su identificación^{8,10}.

Dada la inespecificidad de signos y síntomas de muchas encefalopatías prenatales y EMH de inicio prenatal o precoz, un diagnóstico precoz precisa estrategias de estudios sistemáticos de forma escalonada, que deben estar en permanente actualización⁹.

La neuroimagen es útil en el estudio de encefalopatías prenatales; la RM cerebral es la que ofrece mayor rentabilidad^{11,12}. Pese a la necesidad de anestesia, se ha impuesto a la TC craneal además por la ausencia de radiaciones ionizantes¹³, circunstancia tanto más importante cuanto menor es la edad del paciente.

En la sistemática de estudio de las encefalopatías prenatales y EMH de inicio prenatal o precoz se incluye la valoración de posibles alteraciones asociadas a nivel oftalmológico, cardiológico, abdominal, nefrourológico, esquelético, muscular y del sistema nervioso periférico. El electroencefalograma es especialmente útil en los primeros años de la vida, donde puede faltar evidencia clínica de neuropatía y en procesos que asocian afectación de primera motoneurona como algunas leucodistrofias en las que la neuropatía clínica piramidal puede prevalecer sobre la neuropatía⁹.

Las posibilidades diagnósticas aumentan con la disponibilidad de estudios, especialmente bioquímicos y genéticos^{14,15}. Además de los recogidos en las **figuras 3 y 4**,

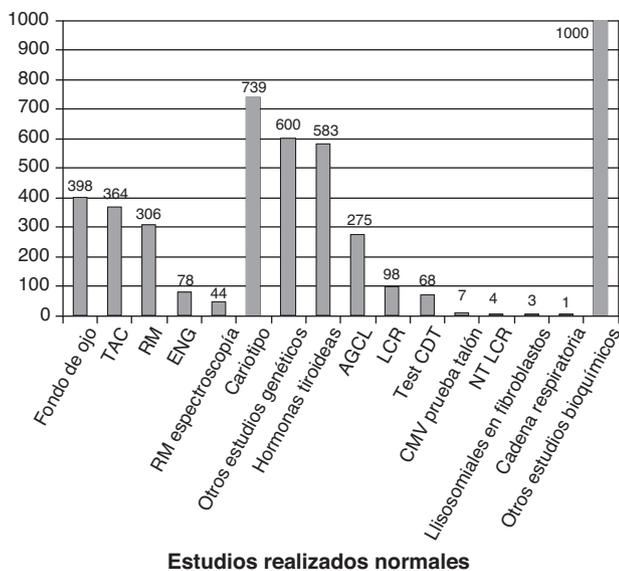


Figura 3 Estudios normales realizados a los 1307 niños sin diagnóstico etiológico establecido. Se recoge número de niños con al menos un estudio normal realizado. AGCL: ácidos grasos de cadena larga; NTLCR: neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo; test CDT: porcentaje de transferrina ligeramente carboxilada; es útil en la identificación de los defectos congénitos de la n-glucosilación (CDG). Si está alterado se determina patrón sérico de sialotransferinas.

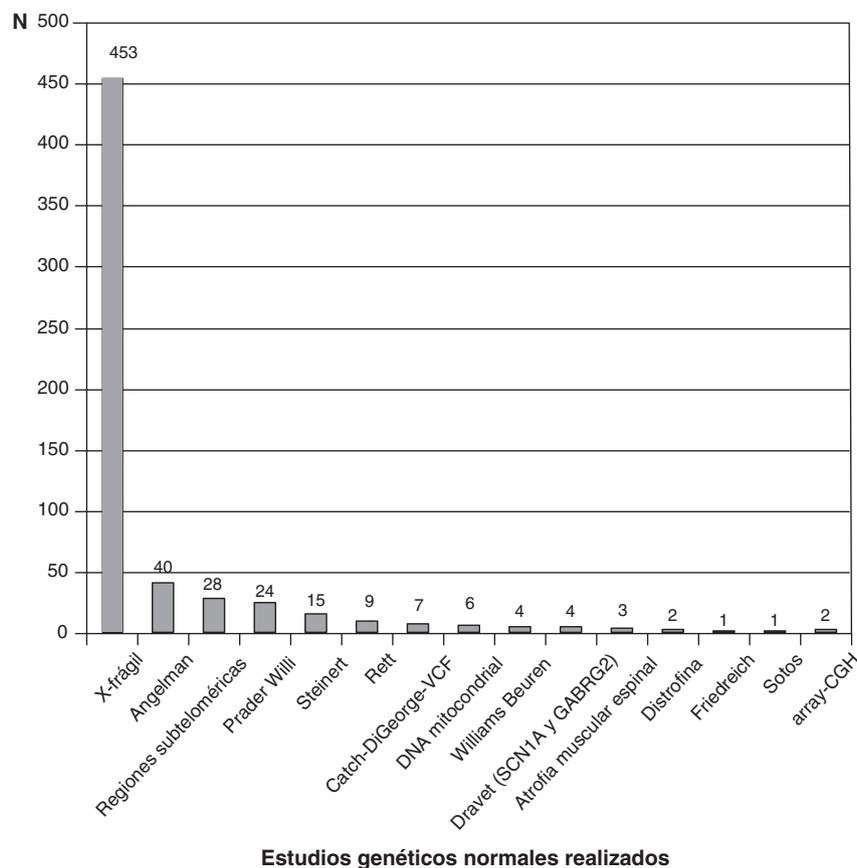


Figura 4 Estudios genéticos diferentes a cariotipo realizados a los 1.307 niños sin diagnóstico etiológico establecido. Se recoge el número de niños con al menos un estudio normal realizado.

deben hacerse en algunos casos estudios de infección congénita en periodo neonatal y determinaciones de oligosacáridos y glucosamicoglucanos, y de creatina y guanidino acetato en orina.

En esta revisión probablemente faltan estudios genéticos realizados en pacientes sin diagnóstico, presumiblemente genético en muchos casos, lo que puede obedecer en parte a la poca rentabilidad del cariotipo convencional. Los estudios genéticos están en avance permanente y a un ritmo de difícil adaptación. Apenas hemos empezado a realizar estudios *array*-CGH. La disponibilidad y la rentabilidad del cariotipo de alta resolución y del *array*-CGH, están cambiando la orientación diagnóstica. Tal vez en un futuro cercano empezaremos por los estudios genéticos y sólo ante su normalidad se plantearán otros exámenes complementarios.

Algunas EMH tienen marcadores biológicos que orientan el diagnóstico. El patrón sérico de sialotransferrinas o la prueba de CDT (porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada) identifican la mayoría de los defectos congénitos de la glucosilación. El patrón de ácidos grasos de cadenas larga se encuentra en la mayoría de las enfermedades peroxisomales. Otros datos bioquímicos permiten identificar muchas EMH, como enfermedad de Menkes, síndrome de Smith-Lemli-Opitz y síndrome de Lesh-Nyhan, entre otras. Sin embargo, hay casos en los que tras la realización de estudios complementarios seriados e incluso repetidos no es posible determinar si se trata de una EMH, y puede estar

justificado realizar el estudio ordenado, según la mayor sospecha clínica, de la cadena respiratoria mitocondrial en músculo y piel y de determinadas actividades enzimáticas lisosomales y defectos de piruvato deshidrogenasa en cultivo de fibroblastos.

Las estrategias deben atenerse al principio de justicia y deben aplicarse en todos los casos en los que estén indicadas^{16,17}. Dichas estrategias no excluyen en muchos casos el planteamiento individualizado de cada paciente.

El diagnóstico en algunos casos asocia posibilidades terapéuticas, casi siempre permite establecer el riesgo de repetición, con frecuencia asocia posibilidades de diagnóstico prenatal y preimplantacional, y siempre permite dar respuestas a los familiares y también a nosotros los médicos, incluidos el pronóstico y los planteamientos en algunos casos de medidas de prolongación de la vida, más difíciles de establecer en ausencia de un diagnóstico etiológico establecido.

Es difícil establecer límites y no disponemos de «evidencias» que justifiquen dichos estudios. Creemos que las ventajas potenciales de diagnóstico precoz, incluido el ahorro de más pruebas, y la prevención probablemente sobrepasan el gasto financiero⁹. Obviamente, en las estrategias diagnósticas deben priorizarse las enfermedades que tienen posibilidades terapéuticas^{8,9,14}.

En cualquier caso, es necesario el esfuerzo de adaptación a las crecientes exigencias de diagnóstico precoz. Lamentablemente, las posibilidades de adaptación de los

neuropediatras y expertos en EMH como colectivo son cada vez más limitadas: somos pocos y con elevada carga de trabajo asistencial y de adaptación a las crecientes demandas. La oferta pública de empleo, que prima la antigüedad, está en total confrontación con el mejor servicio público, que debe buscar los mejores profesionales con el perfil idóneo. Dichos profesionales precisan de una formación específica, remunerada, y de forma ideal con dedicación completa. Tenemos pocas posibilidades de crecimiento y de mejora por la ausencia de reconocimiento de las especialidades pediátricas y de planteamiento y planificación de las autoridades sanitarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

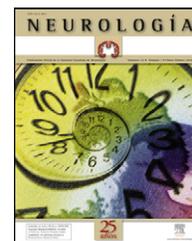
1. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Gómez-Barrena V, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de neuropediatría en un hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. I. Presentación del trabajo y resultados generales. *Rev Neurol*. 1997;25:1535–8.
2. López-Pisón J, Rebage V, Arana T, Baldellou A, Arcauz P, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de neuropediatría en un hospital de referencia regional. II. Motivos de consulta. *Rev Neurol*. 1997;25:1685–8.
3. López-Pisón J, Arana T, Baldellou A, Rebage V, García-Jiménez MC, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de neuropediatría en un hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. III. Diagnósticos. *Rev Neurol*. 1997;25:1896–905.
4. López-Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Lobera MP, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de neuropediatría en un hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. IV. Desarrollo psicomotor y examen físico. *Rev Neurol*. 1997;25:1905–7.
5. López-Pisón J, Arana T, Rebage V, Baldellou A, Alija M, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de neuropediatría en un hospital de referencia regional: Hospital Miguel Servet de Zaragoza. V. Exámenes complementarios. *Rev Neurol*. 1998;26:208–14.
6. Estrategia de enfermedades raras del Sistema Nacional de Salud. Sanidad, 2009. Ministerio de Sanidad y Política Social.
7. Comisión de las Comunidades Europeas: Propuesta de Recomendación del Consejo relativa a una acción europea en el ámbito de las enfermedades raras. Bruselas: Comisión de las Comunidades Europeas; 11 de noviembre de 2008. COM (2008) 726 final. {SEC(2008)2713}{SEC(2008)2712}. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_rec.es.pdf.
8. Aicardi J. *Diseases of the nervous system in childhood*. 3rd ed. London: Mac Keith Press; 2009.
9. Linn S, Kolodny EH. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
10. Volpe J. *Neurology of the Newborn*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2008.
11. Van der Knaap MS, Valk J. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2005.
12. Barkovich AJ. *Pediatric neuroradiology*. Salt Lake City: Amirsys; 2007.
13. Real Decreto 815/2001, de 13 de julio, sobre justificación del uso de las radiaciones ionizantes para la protección radiológica de las personas con ocasión de exposiciones médicas. BOE núm 168, de 14 de julio de 2001.
14. García Cazorla A. Enfermedades neurometabólicas. Orientación para el neuropediatra. *Rev Neurol*. 2008;47 Suppl 1:555–63.
15. Eirís Puñal JM, Gómez Lado C, Castro-Gago M. ¿Hasta dónde con los estudios genéticos en neurología pediátrica? *Rev Neurol*. 2008;47 Suppl 1:565–73.
16. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. BOE número 102 de 29 de abril de 1986.
17. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm 274, de 15 de noviembre de 2002.



ELSEVIER
DOYMA

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Validación de la versión en español del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R)

T. Torralva^{a,b,*}, M. Roca^{a,b}, E. Gleichgerrcht^{a,c}, A. Bonifacio^a,
C. Raimondi^a y F. Manes^{a,*}

^a Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), Buenos Aires, Argentina

^b Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

^c Laboratory of Neuroscience, Universidad Diego Portales, Chile

Recibido el 17 de junio de 2010; aceptado el 12 de octubre de 2010

Accesible en línea el 12 de enero de 2011

PALABRAS CLAVE

Cribado cognitivo;
Demencia;
Enfermedad de
Alzheimer;
Demencia
frontotemporal;
Neuropsicología

Resumen

Introducción: El Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R) es una actualización del test de cribado ACE, cuya versión en inglés ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para detectar disfunción cognitiva en pacientes con demencia. La versión original del ACE ya ha sido adaptada y validada en castellano. El objetivo del presente estudio fue adaptar y validar en una población argentina la versión revisada del mismo.

Métodos: Un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) y pacientes con la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT) apareados por edad, sexo y años de educación y un grupo control fueron evaluados con la versión en español del ACE-R. La severidad de la demencia fue medida con el Clinical Dementia Rating Scale (CDR), incluyéndose únicamente pacientes en los estadios tempranos de ambas afecciones. La versión en inglés del ACE-R fue traducida al español y luego retraducida al inglés por dos expertos independientes ciegos a la versión original.

Resultados: La fiabilidad interna fue alta (alfa de Cronbach=0,89). La validez concurrente, determinada por la correlación entre el ACE-R y el CDR, fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$) y la concordancia entre evaluadores fue excelente (kappa de Cohen=0,98). Los sujetos control obtuvieron puntajes estadísticamente superiores a los pacientes con EA y vcDFT en la mayoría de los subdominios del ACE-R, encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos de demencia. Con un puntaje de corte de 85 puntos, la sensibilidad fue del 97,5% y la especificidad del 88,5%, con un cociente de probabilidades de 99,3:1 para la detección de demencia. El ACE-R presentó una sensibilidad más elevada que el MMSE para la detección de demencia.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ttorralva@ineco.org.ar (T. Torralva), fmanes@ineco.org.ar (F. Manes).

KEYWORDS

Cognitive screening;
Dementia;
Alzheimer disease;
Frontotemporal
dementia;
Neuropsychology;
Bedside cognitive
assessment

Conclusiones: La versión en español del ACE-R es una herramienta breve y válida para la detección temprana del déficit cognitivo asociados a demencia y ha demostrado ser de utilidad para la diferenciación entre AD y bvFTD.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Validation of the Spanish Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R)

Abstract

Background: The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R) is an improved version of the earlier brief screening test which has been validated in English with high sensitivity and specificity to detect cognitive dysfunction. The aim of this study was to validate the Spanish version of the ACE-R in an Argentine population.

Methods: A group of patients with Alzheimer Disease (AD) and patients with behavioural variant Frontotemporal Dementia (bvFTD) paired by age, sex, and years of education with healthy controls were assessed using the ACE-R. Stage of dementia was measured with the Clinical Dementia Rating Scale (CDR). The English version of the ACE-R was first translated into Spanish and then back-translated into English by two blind independent experts.

Results: Internal reliability was very good (Cronbach's alpha = 0.89). Concurrent validity, determined by the correlation between total ACE-R and CDR was significant ($P < .001$) and inter-rater reliability was excellent (Cohen's kappa = 0.98). Controls significantly outperformed AD and bvFTD patients on most subdomains of the ACE-R, with significant differences between the dementia groups. With a cut-off score of 85 points, sensitivity was 97.5% and specificity was 88.5%, with a likelihood ratio of 99.3 for the detection of dementia. The ACE-R showed higher sensitivity than the MMSE for the detection of dementia.

Conclusions: The Spanish version of the ACE-R is a brief yet reliable screening tool for the detection of early cognitive impairment and has shown to discriminate between bvFTD and AD.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Dada la alta prevalencia de la demencia y el costo social que ella representa, su detección temprana es particularmente importante, especialmente considerando el advenimiento de nuevas terapéuticas. La validación de pruebas de cribado cognitivo que resulten ser eficientes, pero a la vez de corta duración, fácil administración y accesibles para la atención médica primaria se ha convertido en una gran necesidad en la práctica clínica.

El Mini-Mental State Examination (MMSE)¹ es la herramienta de cribado más ampliamente utilizada y validada en las demencias. Sin embargo, esta herramienta presenta importantes dificultades en la detección de la demencia en sus estados iniciales. En primer término, los cambios en la memoria y el lenguaje son los síntomas iniciales en la enfermedad de Alzheimer (EA) y el MMSE presenta una baja sensibilidad en la detección de dichos déficits. En segundo lugar, el MMSE presenta asimismo una baja sensibilidad para detectar objetivamente los déficits ejecutivos, los cuales son característicos de otras demencias de alta prevalencia, como la demencia frontotemporal (DFT). Con el objetivo de sortear las debilidades del MMSE, Mathuranath et al² desarrollaron el Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) como una herramienta de cribado cognitivo que, además de ser breve (entre 15 y 20 min) y de fácil aplicación, mostró ser sensible en la detección y diferenciación de las demencias más prevalentes. A lo largo de estos años, el ACE ha adquirido una gran popularidad en la práctica clínica y ha

sido adaptado a varios idiomas³⁻⁶, entre ellos al español por nuestro equipo^{7,8}. Esta herramienta es actualmente muy utilizada en España y América Latina. Asimismo, ha sido administrado en diferentes poblaciones clínicas mostrando ser capaz de detectar el deterioro cognitivo en la EA², en la DFT⁹, en la parálisis supranuclear progresiva (PSP), en la degeneración corticobasal, en la atrofia multisistémica y en la enfermedad de Parkinson¹⁰. Los autores del ACE proponen un coeficiente denominado VLOM; este coeficiente se ha propuesto como una herramienta dentro del ACE capaz de diferenciar la DFT de la demencia tipo Alzheimer. Dicho coeficiente se obtiene sumando los puntajes de fluencia verbal (máximo: 14) con los de lenguaje (máximo: 28) y dividiéndolos por la suma de los puntajes de orientación (máximo 10) con los del recuerdo diferido del aprendizaje de nombres y direcciones (máximo 7).

Con el objetivo de mejorar la versión original, en el 2006 fue desarrollada una nueva versión del test: el Addenbrooke Cognitive Examination-Revisado (ACE-R)¹¹. El ACE-R incorporó cambios basados en la experiencia del grupo de autores del ACE tras el uso repetido de su versión original. Los cambios en el diseño fueron realizados para facilitar la administración y las modificaciones de contenido tuvieron el objetivo de facilitar el uso transcultural de la prueba y de incrementar su nivel de sensibilidad y especificidad¹¹. Los cambios más prominentes fueron: a) el incremento del nivel de dificultad en la denominación de objetos con el objetivo de evitar el «efecto techo» y mejorar la complejidad y variedad de los estímulos visuoespaciales ya que eran escasos y

limitados; *b*) la creación de formas alternativas (versiones A, B y C) con diferentes estímulos para la evocación del nombre y la dirección para evitar el efecto del aprendizaje de evaluaciones repetidas, y *c*) finalmente, los 26 componentes individuales se combinan para producir 5 subpuntuajes, cada uno representando un dominio cognitivo específico y contribuyendo relativamente parejo al puntaje total.

En nuestro conocimiento, el ACE-R no ha sido validado en castellano. El objetivo del presente trabajo fue validar la adaptación al español del ACE-R en una población de alto nivel educativo en Buenos Aires, Argentina, para permitir su uso estandarizado como prueba de cribado cognitivo, tanto en la práctica clínica como en la investigación, para la detección del deterioro cognitivo en pacientes con dos de las demencias más prevalentes: la EA y la vcDFT. Asimismo, este estudio procura analizar la utilidad de algunos puntajes derivados del ACE-R (p. ej., el puntaje de corte, el puntaje VLOM) en su habilidad para diferenciar dichos tipos de demencia.

Métodos

Participantes

Un total de 127 participantes que asistieron consecutivamente a nuestra clínica (Instituto de Neurología Cognitiva, INECO, Buenos Aires, Argentina) fueron incluidos de manera prospectiva en este estudio, clasificados en tres grupos: *a*) pacientes diagnosticados con la variante conductual de la demencia frontotemporal (vcDFT $n=41$); *b*) pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer (EA, $n=46$), y *c*) controles sanos ($n=40$). Los controles sanos no presentaban antecedentes de desordenes neurológicos ni psiquiátricos; los pacientes diagnosticados con EA cumplían con los criterios de NINCDS-ADRDA¹², y todos los pacientes en el grupo de vcDFT obedecían a los criterios de consenso¹³. Todos los pacientes fueron evaluados con una entrevista estructurada, un examen neurológico y análisis de laboratorio y una evaluación neuropsicológica detallada. Asimismo, se realizaron estudios de imágenes con resonancia magnética a todos los pacientes. Aquellos pacientes con un puntaje de 2 puntos o más en el Clinical Dementia Rating Scale (CDR)¹⁴ fueron excluidos del estudio para asegurar la inclusión únicamente de los pacientes en estadios tempranos o leves de la afección. Ninguno de los sujetos incluidos en esta investigación presentó criterios diagnósticos de depresión. Los participantes del grupo control no presentaban quejas cognitivas ni antecedentes de desordenes neurológicos ni psiquiátricos y no consumían ninguna medicación que pudiera afectar su rendimiento cognitivo. El presente estudio fue aprobado por el comité de ética en el Instituto de Neurología Cognitiva (INECO), de acuerdo con las regulaciones establecidas por la Declaración de Helsinki para la investigación con participantes humanos.

Adaptación en Español del ACE-R

La adaptación del ACE-R al español estipuló dos procedimientos: uno apuntado a la producción de una traducción exacta de los elementos independientes del contexto

cultural (p. ej., instrucciones para el examinador) y un procedimiento complementario apuntado a la adaptación de los estímulos asociados a las valencias culturales (p. ej., nombre y dirección del ítem de memoria, ítems de lenguaje, etc.). El primero fue logrado a través de dos traducciones del inglés al español basados en el ACE-R original, seguido de dos traducciones inversas del español al inglés. La adaptación de estímulos específicos fue realizada de manera colaborativa basada en nuestra experiencia previa en la adaptación de la versión original del ACE² y mediante consultas con otros grupos de investigación realizando tareas similares en otros idiomas. La versión en español del ACE-R puede solicitarse a los autores o accederse a ella en www.ineco.org.ar.

Procedimiento

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su inclusión en la investigación. El diagnóstico de EA y vcDFT fue realizado en base a los criterios presentados anteriormente y los pacientes fueron evaluados con la versión en español del ACE-R aquí presentado. El grado de demencia fue determinado a través de la información provista por los cuidadores o familiares en el CDR, para el cual se calculó el puntaje «suma de casilleros» (CDR-sdc) como la suma de los puntajes en cada uno de los seis ítems de la escala. El CDR-sdc utilizado en los análisis de correlación con el ACE-R para contar con una escala de mayor amplitud y variabilidad que la provista por el CDR transformado (0, 0,5 y 1 punto).

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el Statistical Package for the Social Sciences 17 (SPSS Inc., Chicago, IL). Los datos demográficos fueron comparados entre los grupos utilizando ANOVA de un factor con comparaciones Bonferroni post hoc cuando fuera necesario. Para las variables categóricas (p. ej., sexo), se utilizaron tablas de contingencia 2 x 3, aplicando la extensión de Freeman-Halton del test de Fisher. La validez interna fue determinada con el coeficiente alfa de Cronbach y la validez concurrente con una correlación de Spearman entre el puntaje total de ACE-R y el CDR-sdc. Los valores de sensibilidad y especificidad fueron determinados mediante la curva analítica de ROC entre los controles sanos y los pacientes con demencia, y el análisis del puntaje de corte fue derivado a partir de los resultados discriminantes de la curva ROC. Asimismo, se calculó el cociente de probabilidades para determinar la probabilidad de que un puntaje dado del ACE-R derivara de un paciente con demencia. Se determinó así también la concordancia entre evaluadores mediante el coeficiente kappa de Cohen a través de una aplicación única simultánea con dos evaluadores ciegos a la puntuación del otro sobre un total de 30 protocolos (10 de cada grupo elegidos al azar).

Resultados

Propiedades psicométricas

La validez interna de la versión en español del ACE-R fue muy buena (alfa de Cronbach = 0,89). La validez concurrente con

Tabla 1 Datos demográficos, clínicos y neuropsicológicos de los participantes del estudio

	Control (11 H, 29 M) Media (DE)	EA (12 H, 34 M) Media (DE)	vcDFT (9 H, 32 M) Media (DE)	Control vs EA	Control vs vcDFT	EA vs vcDFT
Edad (años)	71,5 (5,6)	73,4 (5,7)	70,0 (9,3)	NS	NS	NS
Educación (años)	13,0 (3,8)	12,9 (4,6)	12,8 (5,1)	NS	NS	NS
CDR-sdc	—	5,3 (1,1)	4,9 (1,5)	—	—	NS
MMSE	29,4 (1,1)	22,0 (5,5)	25,0 (3,0)	**	**	NS
ACE-R total	94,3 (4,2)	64,2 (16)	78,1 (9,4)	**	**	**
Atención/orientación	17,9 (0,4)	13,4 (4,2)	15,6 (3,4)	**	**	**
Memoria	23,9 (2,3)	11,6 (5,3)	18,2 (2,7)	**	**	**
Fluencia	11,9 (1,5)	6,9 (2,4)	8,1 (2,7)	**	**	**
Lenguaje	25,2 (1,1)	20,3 (2,2)	23,7 (2,2)	**	NS	**
Visuoespacial	15,4 (1,1)	12,0 (3,3)	12,9 (3,7)	**	**	NS
Coefficiente VLOM	2,39 (0,3)	4,61 (2,7)	3,08 (2,1)	*	**	**

ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination Revised; CDR-sdc: Clinical Dementia Rating Scale-suma de casilleros; EA: enfermedad de Alzheimer; H: hombres; M: mujeres; MMSE: Mini Mental State Examination; NS: no significativo; vcDFT: variante conductual de la demencia frontotemporal.

* $p < 0,05$. ** $p < 0,001$.

el CDR-sdc demostró ser alta ($r = -0,58$, $p < 0,01$), con un coeficiente de correlación de signo negativo que demuestra que los valores de la totalidad del ACE-R total disminuyen a medida que la severidad de demencia medida con el CDR aumenta. La validez concurrente con una herramienta de cribado más simple como el MMSE demostró ser alta ($k = 0,93$, $p < 0,0001$). El coeficiente de concordancia entre evaluadores fue excelente (kappa de Cohen = 0,98).

Variables demográficas y neuropsicológicas

Como lo demuestra la tabla 1, no se observaron diferencias significativas respecto la edad ($F_{2,124} = 2,02$, $k = 0,23$), los años de educación ($F_{2,124} = 1,82$, $p = 0,26$) o el sexo ($\chi^2 = 0,26$, $df = 2$, $p = 0,88$) entre los grupos. No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con EA y vcDFT respecto de su severidad de demencia, de acuerdo con los valores del CDR-sdc ($t_{85} = 0,69$, $p = 0,56$). En el MMSE ($F_{2,124} = 40,8$, $p < 0,001$) se observaron diferencias significativas entre los controles y el grupo EA ($p < 0,001$) y vcDFT ($p < 0,001$), pero no entre los dos grupos de demencia ($p = 0,99$). Por el contrario, respecto el puntaje total del ACE-R ($F_{2,124} = 75,9$, $p < 0,001$), además de que ambos grupos de pacientes difirieron significativamente de los controles ($p < 0,001$, para ambos grupos), los grupos de demencia difirieron significativamente entre sí ($p < 0,001$). El mismo patrón se halló en las subescalas de orientación/atención ($F_{2,124} = 27,7$, $p < 0,001$), memoria ($F_{2,124} = 78,6$, $p < 0,001$) y fluencia ($F_{2,131} = 52,2$, $p < 0,001$). Sin embargo, en la subescala visuoespacial ($F_{2,124} = 17,2$, $p < 0,001$) se observó una diferencia significativa entre controles y el grupo EA ($p < 0,001$ en ambos casos) y vcDFT ($p < 0,001$ en ambos casos), pero no así entre los grupos de demencia ($p = 0,96$). En la subescala de lenguaje ($F_{2,124} = 23,2$, $p < 0,001$), los pacientes con EA tuvieron un desempeño significativamente peor que los controles ($p < 0,001$) y que los pacientes con vcDFT ($p < 0,001$), pero estos últimos dos grupos no difirieron entre sí ($p = 0,17$).

Propiedades diagnósticas

La sensibilidad y la especificidad fueron determinadas con un análisis discriminante mediante la curva ROC (fig. 1). Si bien los puntajes de corte sugeridos por la versión en inglés del ACE-R¹¹ eran de 82 y 88, a partir de nuestros datos con la versión en español, un puntaje de corte de 85 puntos fue identificado como el valor potencialmente más certero para el diagnóstico de demencia con esta herramienta, asociado al mejor balance entre sensibilidad y especificidad. Acorde a esto, con el puntaje de corte de 85/100, detectamos una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 88,5% en la detección de demencia (EA y vcDFT) vs controles. Al ser analizado en su totalidad, el cociente de probabilidades de demencia presentó un valor elevado: 99,3.

El coeficiente VLOM —calculado como la proporción entre los puntajes de fluencia verbal más lenguaje (FV + L) sobre

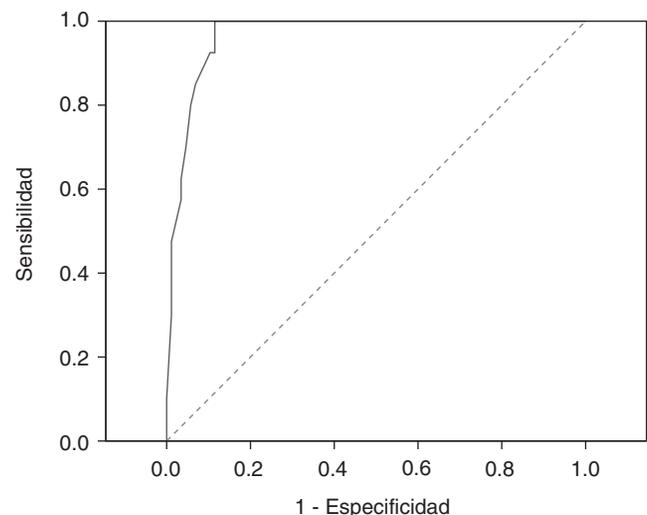


Figura 1 Curva ROC que muestra la sensibilidad y la especificidad asociadas con el puntaje de corte identificado en nuestros datos (85/100) para la detección de demencia.

los puntajes de orientación y la evocación de memoria a largo plazo de la dirección en la prueba de memoria (O + M)— ha sido propuesto como una manera para distinguir EA de DFT^{2,11}. En nuestra muestra se observaron diferencias significativas entre pacientes con ambas patologías utilizando este valor ($t_{85} = 2,21$, $p = 0,03$), sugiriendo su potencial utilidad en la distinción de ambos tipos de demencia. Un valor de VLOM de 3,5 o más unidades distinguió pacientes con EA de vcDFT con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 79%.

Discusión

El presente estudio demuestra que la versión en español del ACE-R es una herramienta útil para la detección de la disfunción cognitiva en la demencia y la válida para su uso estandarizado en la clínica y en la investigación en poblaciones de habla hispana con un nivel elevado de escolaridad.

El ACE-R evidenció ser una versión superada respecto de la publicación del ACE original, presentando mejores valores de sensibilidad y especificidad como consecuencia de las modificaciones realizadas a la versión anterior (especialmente en relación con los dominios de lenguaje y habilidades visoespaciales). Asimismo, demostró ser capaz de detectar la disfunción cognitiva tanto en DFT como en EA, incluso en sus estadios iniciales. Mientras que la versión en inglés del ACE-R propone dos puntos de corte (82 y 88 puntos), nuestro estudio muestra que el punto de corte identificado como el balance más apropiado entre la sensibilidad y especificidad fue de 85 puntos (sobre 100). La versión en español del ACE-R también presentó una muy buena consistencia interna y validez concurrente con otras herramientas de cribado cognitivo-funcional, como el CDR.

Por otro lado, la versión en español del ACE-R reveló ser, además de una herramienta sensible para la detección de disfunción cognitiva en pacientes de vcDFT y EA, capaz de discriminar ambas afecciones. Pacientes con EA y vcDFT presentaron puntajes significativamente diferentes en el ACE-R en las subescalas de atención/orientación, memoria, lenguaje y fluencia. Estas diferencias fueron todas a favor de los pacientes con vcDFT. Estos resultados pueden interpretarse teniendo en cuenta que la principal alteración cognitiva de la variable conductual de la demencia frontotemporal es un déficit insidioso y prominente específicamente en las funciones ejecutivas, debido a cambios precoces en la estructura del lóbulo frontal (para reseñas véase Hodges & Miller¹⁴). Podría esperarse, por lo tanto, que los pacientes con vcDFT presenten mejores puntajes que los pacientes con EA en las diferentes subescalas del ACE-R. Notablemente, la única subescala en donde no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de demencia fue en la subescala visoespacial; ambas diferían significativamente del grupo control. Esta falta de diferencias significativas en la escala visoespacial entre ambas afecciones podría explicarse de la siguiente manera: tanto los pacientes con EA como con vcDFT presentaron puntajes descendidos en relación con el grupo control, pero los déficits observados en los pacientes con EA podrían deberse a las fallas visoespaciales características de dicha afección, principalmente basada en una afectación parietal, mientras que los déficits en los pacientes con vcDFT podrían estar influidos mayormente por los

componentes ejecutivos inherentes a las tareas visoespaciales. Esto podría reflejarse en las tareas de copia del cubo y la construcción del reloj. Futuros estudios deberán evaluar si existen elementos sutiles de naturaleza más cualitativa en lo que respecta a las tareas visoespaciales que permitan distinguir el desempeño de pacientes con EA y vcDFT a partir del ACE-R.

Por lo dicho anteriormente, una prueba de cribado apropiado que intente diferenciar ambas patologías EA y vcDFT debería evaluar detalladamente las funciones ejecutivas, además de las restantes funciones cognitivas. Ejemplo de dicho tipo de herramienta es el FAB¹⁵ o el INECO Frontal Screening (IFS)¹⁶, que en un período breve logran capturar disfunción ejecutiva con alta sensibilidad y especificidad.

En conclusión, la versión en español del ACE-R demostró ser una herramienta sensible para la detección de la disfunción cognitiva en pacientes con demencia, demostrando ser capaz de diferenciar EA de la vcDFT. A pesar de esto, y considerando que el ACE-R le dedica poco peso relativo a las funciones ejecutivas, y con el fin último de aumentar aún más su sensibilidad en la detección de los déficits ejecutivos especialmente en las afecciones con afectación frontal tal como la vcDFT, sugerimos su combinación con una herramienta de cribado ejecutivo.

Con el objetivo de poder contribuir a esta diferenciación, el coeficiente VLOM se ha propuesto en la versión inglesa del test como una herramienta para discernir entre EA y DFT^{2,11}. En nuestro estudio, la potencialidad de dicho coeficiente revelada en los estudios previos fue replicada, demostrando su utilidad en nuestra población para diferenciar entre los dos tipos de demencia. Esta capacidad del coeficiente VLOM en la diferenciación de EA y vcDFT es consistente con los hallazgos de otros grupos en versiones previas del ACE en nuestro idioma^{7,8}.

Existen, en el presente estudio algunas limitaciones. Primero, nuestro grupo de pacientes presenta un nivel educativo alto (un promedio de 12,9 años), lo que no lo hace representativo de toda la población argentina, por lo que es probable que se necesiten futuros estudios que investiguen la utilidad del ACE-R en pacientes de habla hispana con EA y vcDFT con un nivel educacional inferior. Segundo, no se realizó en la muestra de pacientes presentados el test/retest. Esto podría explicarse en el contexto de que el estudio fue realizado como parte de la clínica, por lo que la realización de una cita extra limitaría enormemente el número de los pacientes involucrados en el presente estudio. Tercero, como ya se ha mencionado anteriormente, se pueden distinguir hoy tres grandes grupos de síndromes clínicos en la demencia frontotemporal: a) la variable conductual (vcDFT); b) la afasia primaria progresiva, que involucra variantes fluentes (demencia semántica) y no fluentes, y c) las variantes motoras y asociadas a la enfermedad de motoneurona. En el presente estudio, solamente fueron incluidos pacientes con la variable conductual de la DFT. El hecho de haber excluido a pacientes con las variantes temporales de la DFT disminuye la generalización de los resultados. Se necesitan nuevos estudios que incluyan las otras dos variantes temporales de la DFT, afasia primaria progresiva no fluente y demencia semántica, con el objetivo de conocer la utilidad de una herramienta como el ACE-R para caracterizar sus perfiles cognitivos.

Con la creciente necesidad de conocer tempranamente el perfil cognitivo de nuestros pacientes y así detectar la aparición de demencia en el contexto clínico, y considerando que no siempre se puede evaluar a los pacientes con baterías neuropsicológicas completas, ya sea por falta de recursos materiales, o humanos, o bien por limitaciones de tiempo, es de vital importancia el desarrollo y validación de herramientas de cribado tales como el ACE-R. Estas herramientas proveen a profesionales de salud con una valiosa fuente de información en un breve período.

Financiación

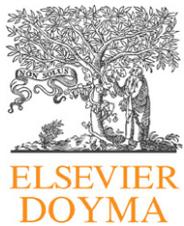
El estudio fue financiado por FINECO.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

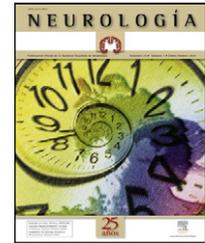
Bibliografía

- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189–98.
- Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology.* 2000;55:1613–20.
- Alexopoulos P, Greim B, Nadler K, Martens U, Krecklow B, Domes G, et al. Validation of the Addenbrooke's cognitive examination for detecting early Alzheimer's disease and mild vascular dementia in a German population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22:385–91.
- Bier J, Donckels V, Van Eyll E, Claes T, Slama H, Fery P, et al. The French Addenbrooke's cognitive examination is effective in detecting dementia in a French-speaking population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2005;19:15–7.
- Stokholm J, Vogel A, Johannsen P, Waldemar G. Validation of the Danish Addenbrooke's Cognitive Examination as a Screening Test in a Memory Clinic. *Dementia and geriatric cognitive disorders.* 2009;27:361–5.
- Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R).
- García-Caballero A, García-Lado I, González-Hermida J, Recimil M, Area R, Manes F, et al. Validation of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination in a rural community in Spain. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:239–45.
- Sarasola D, De Lujan-Calcagno M, Sabe L, Crivelli L, Torralva T, Roca M, et al. Validity of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination for the diagnosis of dementia and to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Revista de Neurologia.* 2005;41:717.
- Bier JC, Ventura M, Donckels V, Van Eyll E, Claes T, Slama H, et al. Is the Addenbrooke's cognitive examination effective to detect frontotemporal dementia? *J Neurol.* 2004;251:428–31.
- Bak TH, Rogers TT, Crawford LM, Hearn VC, Mathuranath PS, Hodges JR, et al. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2005;76:420–2.
- Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21:1078–85.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology.* 1984;34:939–44.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998;51:1546–54.
- Hodges JR, Miller B. The neuropsychology of frontal variant frontotemporal dementia and semantic dementia. Introduction to the Special Topic Papers: Part II -PB- Psychology Press. *Neurocase: The Neural Basis of Cognition.* 2001;7:113.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000;55:1621.
- Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009;15:1–10.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Natalizumab para la esclerosis múltiple remitente-recurrente

A. Horga* y M. Tintoré

Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Recibido el 4 de mayo de 2010; aceptado el 16 de junio de 2010

Accesible en línea el 28 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Natalizumab;
Anticuerpo
monoclonal;
Ensayo clínico;
Leucoencefalopatía
multifocal progresiva

Resumen

Introducción: Natalizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la migración leucocitaria a través de la barrera hematoencefálica, autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente.

Objetivo: Realizar una revisión y actualización de los aspectos farmacológicos y terapéuticos de natalizumab, con especial énfasis en los datos de eficacia, efectividad y seguridad publicados más recientemente.

Desarrollo: Varios ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple han demostrado que natalizumab reduce considerablemente la actividad clínica y radiológica de la enfermedad. El análisis *post hoc* de ensayos clínicos fase III y los resultados de estudios observacionales postautorización indican que natalizumab incrementa significativamente la proporción de pacientes con respuesta clínica y radiológica completa, y que es eficaz en aquellos con formas muy activas de esclerosis múltiple y con respuesta subóptima a otras terapias. Al igual que otros anticuerpos monoclonales, natalizumab puede causar reacciones de hipersensibilidad, siendo graves en el 1% de los pacientes. Otros efectos adversos de natalizumab son en general leves o poco frecuentes. No obstante, se han detectado varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con natalizumab en monoterapia. El riesgo de esta grave complicación parece incrementarse con el número de dosis recibidas.

Conclusión: Natalizumab ha demostrado una relación beneficio-riesgo favorable en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente. El riesgo potencial de leucoencefalopatía multifocal progresiva, sin embargo, obliga a la selección cuidadosa de los pacientes y a seguir protocolos de actuación específicos durante su administración.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ahorga@cem-cat.org (A. Horga).

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Natalizumab;
Monoclonal antibody;
Clinical trial;
Progressive
multifocal
leukoencephalopathy

Natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis**Abstract**

Introduction: Natalizumab is a monoclonal antibody that inhibits leukocyte migration across the blood-brain barrier and has been approved for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.

Objective: To provide a review and update of the pharmacological and therapeutic characteristics of natalizumab, with special emphasis on the most recently published data on the efficacy, effectiveness and safety of this drug.

Development: Several randomized clinical trials in patients with relapsing forms of multiple sclerosis have demonstrated that natalizumab substantially reduces clinical and radiological disease activity. *Post hoc* analysis of phase III clinical trials and the results of post-approval observational studies indicate that natalizumab significantly increases the proportion of patients with complete clinical and radiological response and is effective in patients with highly active forms of multiple sclerosis and suboptimal response to other treatments. Like other monoclonal antibodies, natalizumab can cause hypersensitivity reactions, which are severe in 1% of patients. Other adverse effects are generally mild or infrequent. Nevertheless, several cases of progressive multifocal leukoencephalopathy have been detected in patients treated with natalizumab monotherapy. The risk of this severe complication seems to increase with the number of doses administered.

Conclusion: Natalizumab has a favorable risk-benefit ratio in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. However, because of the potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy, patients must be carefully selected and specific protocols must be followed during the drug's administration.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que afecta a unos 2,5 millones de personas en todo el mundo¹. Su impacto socioeconómico es muy elevado, debido principalmente a la larga duración de la enfermedad, la mayor incidencia en adultos jóvenes y la consiguiente pérdida temprana de productividad, y el coste de los tratamientos y los cuidados multidisciplinares que los pacientes precisan². La EM se manifiesta habitualmente en la tercera o cuarta década de la vida con un curso clínico recurrente, evolucionando posteriormente hacia una condición crónica que se caracteriza por la progresión sostenida de la discapacidad¹. Estudios sobre la historia natural de la EM revelan que aproximadamente el 50% de los pacientes requiere asistencia para deambular 15 años después del diagnóstico, y la mediana de tiempo que tardan en alcanzar un grado elevado de discapacidad es de unos 30 años³.

El objetivo de cualquier terapia modificadora de la EM es reducir la frecuencia y gravedad de las recaídas, y prevenir o retrasar la evolución hacia una fase progresiva. La evidencia disponible sugiere que la EM es una enfermedad de etiología autoinmune y, de acuerdo con este concepto, su tratamiento se ha sustentado hasta ahora en el empleo de fármacos inmunomoduladores, como el interferón β (IFN β) o el acetato de glatirámico (AG)⁴. A pesar del importante avance terapéutico que supuso la introducción de estos fármacos a mediados de los noventa, su eficacia es sólo parcial y sus efectos sobre el pronóstico a largo plazo es una cuestión por resolver⁵. Una década más tarde, la incorporación de natalizumab (Tysabri®; Biogen

Idec, Inc., Elan Pharmaceuticals, Inc.) al arsenal terapéutico de la EM ha supuesto otro avance considerable. Natalizumab es un anticuerpo monoclonal que impide la migración leucocitaria a través de la barrera hematoencefálica. Este fármaco ha demostrado una buena relación beneficio-riesgo en pacientes con EM, reduciendo la frecuencia de brotes, la progresión de la discapacidad y las lesiones cuantificadas por métodos de neuroimagen. Esta revisión es una puesta al día de los aspectos farmacológicos y terapéuticos de natalizumab en el tratamiento de la EM, centrándose en los datos de eficacia clínica y seguridad publicados más recientemente.

Mecanismo de acción

Las hipótesis actuales sostienen que un suceso central en la patogenia de la EM es la activación de linfocitos T autorreactivos en la periferia que, tras proliferar y atravesar la barrera hematoencefálica, desencadenan una cascada de eventos inflamatorios en el SNC que causan finalmente desmielinización y daño axonal¹. La migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica requiere la interacción entre moléculas de adhesión expresadas en la superficie celular, como selectinas e integrinas, y sus receptores endoteliales. En particular, la unión de alta afinidad entre la integrina $\alpha 4\beta 1$ y la molécula de adhesión de las células vasculares-1 (VCAM-1) permite a las células detenerse sobre el endotelio vascular y comenzar la migración transendotelial⁶.

Natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado con una estructura IgG4, es un inhibidor selectivo de moléculas de adhesión que reconoce y se fija específicamente a

la subunidad $\alpha 4$ de la integrina $\alpha 4\beta 1$ ⁷. Este fármaco bloquea la unión entre la VCAM-1 endotelial y la integrina $\alpha 4\beta 1$ expresada en la superficie de linfocitos T activados y otros leucocitos mononucleares, impidiendo su adhesión al endotelio, la migración y el reclutamiento celular hacia el parénquima, y la subsiguiente actividad inflamatoria en el SNC⁸. Se ha sugerido que natalizumab también podría ejercer sus efectos inmunomoduladores al inhibir la interacción entre la integrina $\alpha 4\beta 1$ y moléculas de la matriz extracelular como la fibronectina o la osteopontina, o al reducir el número de células perivasculares y la expresión de CMH clase II en los espacios perivasculares del SNC^{7,9}.

Farmacocinética

Cuando se administran entre 1 y 3 mg/kg de natalizumab a voluntarios sanos o a pacientes con EM, las concentraciones del fármaco son detectables en sangre durante 3 a 8 semanas^{10,11}. Después de una única dosis, las concentraciones séricas máximas se alcanzan lentamente, en 1 o 2 h tras la administración, a pesar de que básicamente el fármaco se distribuye en el sistema vascular y apenas difunde a los tejidos¹². La concentración en sangre disminuye lentamente y tarda entre 1 y 2 semanas en reducirse a la mitad, manteniéndose una alta saturación de la integrina $\alpha 4$ durante ese período^{10,13,14}. La permanencia en sangre aumenta al incrementar la dosis y, por lo tanto, se justifica la pauta seleccionada en los ensayos clínicos fase III y aprobada por las agencias reguladoras de 300 mg administrados por vía intravenosa (i.v.) cada 4 semanas. Los parámetros farmacocinéticos de natalizumab son similares en pacientes con EM tras la administración en dosis repetidas de 300 mg: la vida media de eliminación sérica es de 11 ± 4 días, el aclaramiento sérico de 16 ± 5 ml/h y el volumen de distribución de $5,7 \pm 1,9$ l^{11,12}.

Aunque no hay estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con insuficiencia hepática o renal, los datos disponibles no indican que deba modificarse la dosis o la pauta de administración de natalizumab en estos casos. Tampoco parece alterarse su farmacocinética si se administra junto con otros medicamentos^{11,12,15}. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antinatalizumab sí que puede aumentar 3 veces la velocidad del aclaramiento plasmático del fármaco, disminuyendo su concentración en sangre hasta valores que comprometen su eficacia terapéutica¹².

Con la pauta habitual de tratamiento en pacientes con EM, la saturación de la integrina $\alpha 4$ es superior al 70% después de 4 semanas tras la última dosis de natalizumab. Si se suspende la administración del fármaco, sus concentraciones plasmáticas y sus efectos biológicos pueden persistir hasta 12 semanas^{14,16}. Por este motivo, si se precisa acelerar su eliminación, debe recurrirse a medidas como la plasmaféresis. Ésta reduce las concentraciones plasmáticas de natalizumab en un 92% después de 3 recambios de 1,5 volúmenes de plasma. No obstante, la saturación de la integrina $\alpha 4$ puede no reducirse de un modo paralelo. Se requerirían 5 recambios de 1,5 volúmenes de plasma en días alternos para reducir las concentraciones de natalizumab por debajo de 1 μ g/ml y la saturación de la integrina $\alpha 4$ por debajo del 50% en el 95% de los pacientes¹⁴.

Ensayos clínicos

La eficacia de natalizumab en el tratamiento de la EM se ha evaluado en 6 ensayos clínicos aleatorizados, con enmascaramiento a doble ciego, controlados con placebo, que han incluido un total de 2.688 pacientes, de los que 1.567 recibieron natalizumab^{13,17-21}. Cuatro de estos ensayos fueron fase II y 2 fueron fase III. Los pacientes evaluados estaban diagnosticados de EM remitente-recurrente (EMRR), aunque en los ensayos fase III también se aceptó el diagnóstico de EM secundariamente progresiva como criterio de inclusión.

El diseño y los resultados de los ensayos fase II se resumen en la [tabla 1](#). El principal objetivo de 3 de estos estudios fue evaluar la eficacia de natalizumab en monoterapia o en combinación con el régimen estándar de AG en la actividad de la enfermedad determinada mediante examen de resonancia magnética (RM) cerebral¹⁷⁻¹⁹. Un cuarto estudio examinó la hipótesis de que el tratamiento con natalizumab durante la fase aguda de un brote podría acelerar la recuperación clínica del paciente¹³. En conjunto, los resultados obtenidos aportaron, por primera vez, pruebas convincentes de que un anticuerpo monoclonal inhibidor selectivo de la integrina $\alpha 4$ era una alternativa potencialmente eficaz y bien tolerada en el tratamiento de la EM, lo que justificaba la realización de ensayos clínicos fase III para confirmar la eficacia clínica y seguridad de natalizumab.

Ensayos clínicos fase III

Los 2 ensayos fase III en los que natalizumab fue evaluado para el tratamiento de la EMRR, denominados con los acrónimos AFFIRM y SENTINEL, presentaban un diseño similar^{20,21}. Ambos incluyeron pacientes con una puntuación en la escala de lesión de la RM cerebral compatible (EDSS) de 0 a 5,0, expandida en el estudio de discapacidad (EDSS) de 0 a 5,0, lesiones en la RM cerebral compatibles con EM y que hubiesen presentado al menos un brote en los 12 meses previos. En el estudio SENTINEL se exigía, como criterio adicional, que los pacientes hubiesen recibido tratamiento con IFN β -1a durante al menos 12 meses antes de la aleatorización²¹. En ambos ensayos se comparó la eficacia y seguridad de natalizumab 300 mg administrado i.v. cada 4 semanas frente a placebo. En el estudio SENTINEL todos los participantes recibieron además tratamiento con IFN β -1a 30 μ g administrado por vía intramuscular cada semana²¹. Los objetivos primarios se diferenciaban en 2 tiempos preestablecidos en los 2 ensayos. El primer objetivo primario fue evaluar si, tras 1 año de tratamiento, la frecuencia de brotes en el grupo de natalizumab era menor que en el grupo placebo. A los 2 años, en el momento de finalizar el tratamiento, el objetivo primario consistió en comparar entre los grupos del estudio la probabilidad acumulada de progresión sostenida de la discapacidad, definida como un incremento de al menos 1,0 puntos en la escala EDSS mantenido durante 12 semanas para los pacientes con una puntuación basal $\geq 1,0$, o un incremento sostenido de al menos 1,5 puntos durante 12 semanas cuando la puntuación basal era igual a 0.

Los resultados de ambos ensayos se resumen en la [tabla 2](#). Se había planificado previamente un análisis intermedio del primer objetivo cuando se dispusiese de los datos de los primeros 900 pacientes-año evaluados en el estudio AFFIRM y 1.200 pacientes-año en el estudio SENTINEL^{20,21}.

Tabla 1 Ensayos clínicos aleatorizados fase II de natalizumab para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Autor (año)	Estudio	Criterios de inclusión	Tratamiento	N	Resultados para los objetivos primarios
Tubridy et al (1999) ¹⁷	Eficacia de natalizumab en la actividad de la enfermedad evaluada mediante RM en pacientes con EMRR y EMSP	Edad 18-55 años, EDSS 2-7, ≥ 2 brotes en los 18 meses previos, > 4 semanas desde el último brote	Natalizumab 3 mg/kg i.v. o placebo (1:1), 2 dosis administradas en las semanas 0 y 4	72	Media del número acumulado de nuevas lesiones activas en la RM cerebral entre las semanas 1 y 12 del estudio: 1,8 natalizumab 3 mg/kg, 3,6 placebo ($p < 0,042$)
Miller et al (2003) ¹⁸	Eficacia de natalizumab en la actividad de la enfermedad evaluada mediante RM en pacientes con EMRR y EMSP	Edad 18-65 años, EDSS 2-6,5, ≥ 2 brotes en los 2 años previos, ≥ 3 lesiones en T2 en la RM cerebral	Natalizumab 3 mg/kg i.v., natalizumab 6 mg/kg i.v. o placebo (1:1:1), cada 4 semanas durante 6 meses	213	Media del número de nuevas lesiones Gd+ en la RM cerebral durante el periodo de tratamiento: 0,7 natalizumab 3 mg/kg, 1,1 natalizumab 6 mg/kg, 9,6 placebo ($p < 0,001$)
O'Connor et al (2004) ¹³	Eficacia clínica de natalizumab en pacientes con EMRR y EMSP durante la fase aguda del brote	Edad 18-65 años, EDSS 0-5,5, estabilidad clínica durante ≥ 30 días previos, síntomas de un brote durante > 24 h pero < 96 h, EDSS > 3 durante el brote	Natalizumab 1 mg/kg i.v., natalizumab 3 mg/kg i.v. o placebo (1:1:1), dosis única	180	Comparación del cambio medio en la EDSS durante la primera semana de tratamiento entre ambos grupos del estudio: no se observaron diferencias entre natalizumab y placebo
Goodman et al (2009) ¹⁹	Eficacia de natalizumab combinado con AG en la actividad radiológica de la enfermedad en pacientes con EMRR y EMSP	Edad 18-55 años, EDSS 0-5, tratamiento con AG durante ≥ 12 meses, ≥ 1 brote en los 12 meses previos	Natalizumab 300 mg i.v. o placebo (1:1) cada 4 semanas, además de AG 20 mg s.c. diario, durante ≤ 24 semanas	110	Tasa de formación de nuevas lesiones activas durante el periodo de tratamiento: 0,03 natalizumab 300 mg y AG 20 mg, 0,11 placebo y AG ($p < 0,031$)

AG: acetato de glatirámico; EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; EMRR: esclerosis múltiple recurrente; EMSP: esclerosis múltiple secundariamente progresiva; i.v.: intravenoso; RM: resonancia magnética; s.c.: subcutáneo.

En ese momento, los pacientes tratados con natalizumab en los 2 ensayos presentaban una disminución relativa en la frecuencia anual de recaídas frente a placebo del 68 y el 54%, respectivamente ($p < 0,001$). Esta diferencia se mantuvo cuando se analizó el total de los datos del primer año (el 65 y el 53%; $p < 0,001$) y al finalizar el segundo año del estudio (el 68 y el 55%; $p \leq 0,001$). La frecuencia de recaídas fue similar en ambos ensayos, a pesar de que en el estudio SENTINEL todos los participantes recibieron IFN β -1a. La proporción de pacientes libres de brotes durante los 2 años en los estudios AFFIRM y SENTINEL fue del 67 y el 54% en los grupos de natalizumab, frente al 41 y el 32% en los grupos placebo, respectivamente ($p < 0,001$). El segundo objetivo primario, la probabilidad acumulada de progresión de la discapacidad a los 2 años, también fue significativamente

menor en los grupos de natalizumab, siendo los valores del cociente de riesgo de 0,58 y 0,76, lo que supone una disminución del riesgo de progresión de discapacidad frente a placebo del 42 y el 24%^{20,21}.

Aunque los resultados de los hallazgos de la RM cerebral constituyan un objetivo secundario, en ambos ensayos natalizumab redujo el número de lesiones nuevas o crecientes hiperintensas en secuencias ponderadas en T2 en un 83% frente a placebo ($p < 0,001$), y entre el 89 y el 92% el número de lesiones captadoras de gadolinio en secuencias ponderadas en T1 ($p < 0,001$) después de 2 años de tratamiento^{20,21}. En el estudio AFFIRM, el tratamiento con natalizumab se asoció además con una disminución del 76% en el número de lesiones nuevas hipointensas en secuencias ponderadas en T1 respecto al grupo placebo ($p < 0,001$)²². Asimismo,

Tabla 2 Ensayos clínicos aleatorizados fase III de natalizumab para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Ensayo (autor, año)	N	Criterios de inclusión	Tratamiento (duración)	Objetivos clínicos y radiológicos	Resultados	
					Natalizumab	Placebo
AFFIRM (Polman et al, 2006)	942	Edad 18-50 años, EDSS 0-5, lesiones en la RM consistentes con EM, ≥ 1 brote en los últimos 12 meses	Natalizumab 300 mg i.v. o placebo (1:1) cada 4 semanas (116 semanas)	Tasa de brotes en el primer año (IC del 95%) ^a	0,27 (0,21-0,33)	0,78 (0,64-0,94)
				Probabilidad acumulada de progresión de discapacidad a los 2 años ^b	17%	29%
				Número de lesiones nuevas/crecientes en T2 a los 2 años (media \pm DE)	1,9 \pm 9,2	11,0 \pm 15,7
				Número de lesiones Gd+ a los 2 años (media \pm DE)	0,1 \pm 1,4	1,2 \pm 3,9
SENTINEL (Rudick et al, 2006)	1.171	Edad 18-55 años, EDSS 0-5, lesiones en la RM consistentes con EM, ≥ 1 brote en los últimos 12 meses, tratamiento con IFN β -1a ≥ 12 meses	Natalizumab 300 mg i.v. o placebo (1:1) cada 4 semanas, además de IFN β -1a 30 μ g i.m. cada semana (116 semanas)	Tasa de brotes en el primer año (IC del 95%)	0,38 (0,32-0,45)	0,81 (0,72-0,92)
				Probabilidad acumulada de progresión de discapacidad a los 2 años ^b	23%	29%
				Número de lesiones nuevas/crecientes en T2 a los 2 años (media \pm DE)	0,9 \pm 2,1	5,4 \pm 8,7
				Número de lesiones Gd+ a los 2 años (media \pm DE)	0,1 \pm 0,6	0,9 \pm 3,2

DE: desviación estándar; EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente; IC: intervalo de confianza; IFN β -1a: interferón β -1a; i.v.: i.m.: intramuscular; intravenoso; RM: resonancia magnética.

$p < 0,001$ para todas las comparaciones excepto probabilidad acumulada de progresión de discapacidad a los 2 años en el estudio SENTINEL ($p = 0,02$).

^a Objetivo primario primer año.

^b Objetivo primario segundo año.

el volumen de lesiones en secuencias ponderadas en T2 se redujo en un 9,4% en el grupo de natalizumab y se incrementó en un 8,8% en el grupo placebo ($p < 0,001$)²². Estos datos sugieren un efecto sostenido y relevante del tratamiento con natalizumab en la prevención de la aparición de nuevas lesiones en pacientes con EMRR.

Un análisis *post hoc* en pacientes del estudio AFFIRM evaluó la capacidad de natalizumab para alcanzar una respuesta clínica y radiológica completa²³. La ausencia de actividad clínica de la enfermedad se definió como ausencia de brotes y de progresión de la discapacidad mantenida a las 12 semanas. La ausencia de actividad radiológica se definió como la ausencia de lesiones captadoras de gadolinio en secuencias ponderadas en T1 y de lesiones de gadolinio en secuencias ponderadas en T2 de RM. La ausencia de actividad de la enfermedad se definió como la ausencia de ambas variables. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con natalizumab se halló libre de actividad clínica (el 64 frente al 39%; $p < 0,0001$), libre de actividad radiológica (el 58 frente al 14%; $p < 0,0001$) y libre de actividad de la enfermedad (el 37 frente al 7%; $p < 0,0001$) en comparación con el grupo placebo durante los 2 años de duración del ensayo²³.

Otro estudio llevó a cabo un análisis *post hoc* de la respuesta al tratamiento con natalizumab en los pacientes de los estudios AFFIRM y SENTINEL con EMRR muy activa, definida por 2 o más brotes en el año anterior al estudio y la presencia de al menos 1 lesión captadora de gadolinio en secuencias ponderadas en T1 en una RM previa a la aleatorización²⁴. En los pacientes con EMRR muy activa del estudio AFFIRM, natalizumab redujo el riesgo acumulado de progresión de la discapacidad (p = 0,008), y la tasa anualizada de brotes en un 81% ($p < 0,001$), durante los 2 años de tratamiento. En el estudio SENTINEL, la terapia combinada con natalizumab e IFN β -1a también redujo el riesgo acumulado de progresión de la discapacidad confirmada a las 24 semanas en un 58% frente a IFN β -1a y placebo ($p = 0,038$), y la tasa anualizada de brotes en un 76% ($p < 0,001$) en el mismo tipo de pacientes²⁴. A pesar de que se trata de un análisis de subgrupos, los datos de este estudio sugieren que natalizumab es eficaz en formas de la enfermedad con elevada actividad.

Se han publicado análisis a posteriori del efecto de natalizumab sobre otros objetivos terciarios preestablecidos. La función visual, no relacionada específicamente con los episodios de neuritis óptica, es una importante medida de la discapacidad en pacientes con EM. En los estudios AFFIRM y SENTINEL se examinó la agudeza visual mediante el optotipo de Sloan cada 12 semanas. Natalizumab redujo el riesgo de pérdida clínicamente relevante de visión de bajo contraste (predefinida como una reducción de 2 líneas en el optotipo) en un 28 y un 35%, respectivamente, frente a los grupos controles²⁵.

El análisis de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) aporta una valoración subjetiva y global del efecto de un tratamiento sobre el estado de la salud del paciente. En los estudios AFFIRM y SENTINEL se llevó a cabo un análisis riguroso de la CVRS mediante el cuestionario de salud SF-36 y una escala analógica visual (EAV) de bienestar global, que se evaluaron antes de iniciar el tratamiento y en las semanas 24, 52 y 104²⁶. En el estudio AFFIRM, el tratamiento con

natalizumab se asoció con una mejoría en las dimensiones de función física y salud mental del cuestionario SF-36 en la semana 104 respecto a la situación basal, en comparación con el grupo placebo. También se observó una mejoría en la dimensión de función física en el resto de los tiempos evaluados. En el estudio SENTINEL, este parámetro también fue significativamente mejor en las semanas 52 y 104 en el grupo de natalizumab. Asimismo, los cambios en la EAV fueron favorables para natalizumab en el estudio AFFIRM. Estos datos sugieren que el tratamiento con este fármaco podría asociarse con una mejoría en la CVRS de los pacientes con EM²⁶.

Estudios observacionales

Los ensayos clínicos fase III demostraron la considerable eficacia de natalizumab en la reducción de la actividad clínica y radiológica en pacientes con EMRR. No obstante, debido a informes que notificaban la aparición de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con natalizumab, las indicaciones terapéuticas aprobadas por la European Medicines Agency (EMA) restringen su uso a pacientes con EMRR con elevada actividad a pesar del tratamiento con IFN β y con formas de EMRR grave de evolución rápida. Ningún ensayo clínico ha evaluado específicamente la eficacia de natalizumab como terapia de segunda línea en pacientes con respuesta subóptima a IFN β o AG, ni en formas agresivas de EMRR. En este sentido, los estudios observacionales postautorización realizados en varios centros europeos aportan información relevante respecto al uso de natalizumab en las condiciones autorizadas²⁷⁻³¹. Estos indican que natalizumab se utiliza como segunda línea de tratamiento entre el 88 y el 94% de los pacientes. En conjunto, y a pesar de sus limitaciones metodológicas, los datos publicados sugieren que natalizumab es efectivo en pacientes con respuesta subóptima a otros fármacos durante al menos el primer año de tratamiento, con un grado de beneficio terapéutico similar al observado en los ensayos clínicos aleatorizados (tabla 3)^{27-29,31}.

Inmunogenicidad de natalizumab

De forma similar a otros agentes terapéuticos péptidicos, natalizumab puede inducir la formación de anticuerpos antinatalizumab durante su administración. En los estudios AFFIRM y SENTINEL se determinó la presencia de anticuerpos antinatalizumab mediante ELISA cada 12 semanas durante los 2 años de tratamiento³². Se definió como paciente persistentemente positivo aquel con una concentración de anticuerpos $\geq 0,5 \mu\text{g/ml}$ en 2 o más determinaciones realizadas con un intervalo mínimo de 6 semanas. En el estudio AFFIRM, natalizumab indujo la formación de anticuerpos en el 9% de los pacientes: el 6% fue persistentemente positivo y el 3% transitoriamente positivo (una única determinación positiva). En el estudio SENTINEL, el 6% de los pacientes fue persistentemente positivo y el 5% transitoriamente positivo. En la mayor parte de los casos (88-96%), los anticuerpos se detectaron por primera vez dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. En ambos ensayos, la existencia de

Tabla 3 Estudios observacionales postautorización de natalizumab para el tratamiento de la esclerosis múltiple

	Oturai et al (2009) ²⁷	Outteryck et al (2010) ²⁸	Putzki et al (2009) ²⁹	Putzki et al (2010) ³¹
Número de pacientes	234	384	97	85
Edad media (años)	39,5	38,1	36,5	37,3
Duración de la enfermedad (años)	8	7	8	≈ 6
EDSS basal	4	4	3,5	3
TAB año previo	2,53	2,19	2,3	2,0
Primera línea (%)	6	6	6	12
Segunda línea (%)	94	94	94	88
Seguimiento medio (meses)	11,3	8,3	19,3	18,4
TAB primer año	0,68	0,59 ^a	0,2	0,3
Sin brotes (%)	63	60 ^a	80	79
Sin progresión (%)	91	—	90	93

EDSS: escala expandida del estado de discapacidad; TAB: tasa anualizada de brotes.

Primera línea: porcentaje de pacientes tratados con natalizumab como primera opción terapéutica; segunda línea: porcentaje de pacientes tratados previamente con otros fármacos modificadores de la enfermedad.

^a Porcentaje de los pacientes con al menos 12 meses de seguimiento (n = 127).

anticuerpos antinatalizumab se relacionó con una disminución en la concentración sérica de natalizumab. La presencia de anticuerpos persistentes se asoció con una reducción en la eficacia clínica y radiológica de natalizumab. En los pacientes transitoriamente positivos, la eficacia completa de natalizumab se alcanzó después de, aproximadamente, 6 meses desde el inicio del tratamiento, momento en el que los anticuerpos se negativizaron³².

Tolerancia y seguridad

En general, natalizumab fue bien tolerado en los ensayos clínicos. En 1617 pacientes con EM tratados con natalizumab en ensayos clínicos controlados con placebo, durante un máximo de dos años, se produjeron acontecimientos adversos que motivaron la retirada del tratamiento en el 5,8% de los pacientes tratados con natalizumab y en el 4,8% de los tratados con placebo. Las reacciones de hipersensibilidad fueron el motivo más frecuente de suspensión del tratamiento¹². El 43,5% de los pacientes tratados con natalizumab comunicó reacciones farmacológicas adversas (placebo 39,6%). Los acontecimientos adversos comunicados con natalizumab con una incidencia 0,5% superior a placebo fueron: cefalea, mareos, vómitos, náuseas, artralgias, infección del tracto urinario, nasofaringitis, temblores, fiebre, fatiga, urticaria y reacciones de hipersensibilidad³³.

Reacciones a la perfusión

En los ensayos clínicos controlados con placebo se definió reacción a la perfusión como cualquier acontecimiento adverso ocurrido durante la perfusión de 1 h de duración o en el curso de la hora siguiente. Estas reacciones se observaron en el 24% de los pacientes tratados con natalizumab en monoterapia y en el 18% de los que recibieron placebo (p=0,04)²⁰. La mayor parte de estas reacciones sólo requirió tratamiento sintomático y no condujo a la

discontinuación del tratamiento, siendo graves en menos del 1% de los casos^{15,20}. Las reacciones a la perfusión más frecuentes comunicadas en pacientes tratados con natalizumab fueron cefalea, mareo, náuseas, temblores y urticaria¹².

Reacciones de hipersensibilidad

En el estudio AFFIRM, los acontecimientos adversos notificados como reacciones de hipersensibilidad sucedieron en el 4% de los pacientes tratados con natalizumab. Cinco (0,8%) de las reacciones fueron consideradas como reacciones graves (reacciones anafilácticas o anafilactoides)²⁰. Las reacciones de hipersensibilidad se producen normalmente durante la perfusión de natalizumab o durante la hora siguiente, y suelen manifestarse en forma de urticaria acompañada o no de otros síntomas. El riesgo de presentar estas reacciones es mayor durante los primeros meses de tratamiento, siendo el período de mayor riesgo entre la primera y la séptima perfusiones, sobre todo durante la segunda^{33,34}. También parece incrementarse el riesgo en pacientes expuestos nuevamente a natalizumab después de una breve exposición inicial (1 o 2 dosis) y un período prolongado (3 o más meses) sin tratamiento³³. Cuando se presentan, este tipo de reacciones parecen responder adecuadamente al tratamiento con adrenalina, antihistamínicos y corticosteroides³⁴. Debe suspenderse el fármaco permanentemente en los pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad³³.

En los ensayos clínicos fase III se detectó una mayor incidencia de reacciones a la perfusión y de hipersensibilidad en pacientes con anticuerpos antinatalizumab persistentemente positivos. En el estudio AFFIRM, las reacciones de hipersensibilidad sucedieron en el 46% de los pacientes con anticuerpos persistentemente positivos, en el 15% de los pacientes con anticuerpos transitoriamente positivo y en el 0,7% de los que permanecieron negativos. Sin embargo, no puede predecirse qué pacientes con anticuerpos persistentemente positivos desarrollarán una reacción de hipersensibilidad.

Aunque la mayor parte de reacciones de hipersensibilidad sucede en las primeras 2 h tras la perfusión de

natalizumab, también pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad diferida desde algunas horas hasta varios días después de la administración³⁵⁻³⁷. Estas reacciones también suelen suceder durante los primeros meses de tratamiento, y son clínicamente similares a la enfermedad del suero, por lo que se postula un mecanismo de hipersensibilidad tipo III. Los síntomas habituales son fiebre, cefalea, cervicalgia, prurito, malestar general y artralgias. En pacientes con reacciones diferidas y anticuerpos antinatalizumab sería necesario suspender el tratamiento. En opinión de algunos autores, si no se detectan anticuerpos, el pretratamiento con antihistamínicos y corticosteroides y la reducción de la velocidad de perfusión podrían ser suficientes para controlar los síntomas^{36,38}.

Alteración de las pruebas de laboratorio

El tratamiento con natalizumab se asocia con un incremento en las concentraciones plasmáticas de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Éste es un efecto consistente con el mecanismo de acción de natalizumab, que reduce la migración celular fuera del torrente circulatorio. De hecho, no se observan incrementos de los neutrófilos, que no expresan integrina $\alpha 4$. Este efecto no parece asociarse con ninguna manifestación clínica y es reversible tras la retirada del tratamiento³³.

En los ensayos clínicos fase III no se observaron diferencias significativas en la elevación de enzimas hepáticas entre los grupos de natalizumab y el grupo placebo. Sin embargo, con posterioridad se han comunicado varios casos de daño hepático clínicamente relevante en pacientes tratados con natalizumab, apareciendo de nuevo en algunos de ellos tras la readministración. La EMA, tiene los datos de al menos 29 casos de daño hepático, de los que dos tercios se consideraron graves. Esta agencia recomienda la monitorización continuada de la función hepática y suspender el tratamiento en caso de que se presenten reacciones significativas³⁹.

Neoplasias

No se detectaron diferencias apreciables en la incidencia de neoplasias en pacientes tratados con natalizumab respecto a los que recibieron placebo en los ensayos clínicos aleatorizados. Además, la incidencia de las neoplasias observadas, como cáncer de mama o carcinoma basocelular, no excedió la esperada en la población general. En el estudio AFFIRM, un paciente con antecedente de melanoma maligno falleció debido a un melanoma metastásico²⁰. En la fase postautorización se notificaron 2 casos más de melanoma en pacientes tratados con natalizumab⁴⁰. También se ha comunicado un caso de linfoma cerebral primario en un paciente de 40 años que había sido tratado previamente de azatioprina, después de recibir 21 dosis de natalizumab⁴¹. Hay otra notificación de una paciente de 30 años en la que el crecimiento con natalizumab podría haber influido en el crecimiento de un linfoma cerebral primario⁴². No obstante, los datos disponibles actualmente son insuficientes para determinar si el fármaco puede incrementar el riesgo de melanoma o linfoma cerebral primario, o modificar su evolución.

Infecciones

Según datos provenientes de los ensayos clínicos fase III, natalizumab no incrementa el riesgo global de infecciones respecto a placebo. En estos estudios, la tasa de infecciones fue de aproximadamente 1,5 por paciente-año en ambos grupos, y la naturaleza de las infecciones fue similar. Se observó un discreto incremento, no significativo, en la incidencia de neumonía e infecciones del tracto urinario en los pacientes que recibieron natalizumab. Entre estos también se detectó un caso de diarrea por *Cryptosporidium*, una infección oportunista. Excepto la LMP, no se observaron otras infecciones oportunistas durante los ensayos clínicos en pacientes con EM. Recientemente se ha publicado un caso de toxoplasmosis ocular en un paciente de 28 años y un caso de candidiasis cutánea grave en una mujer de 61 años, ambos después de la undécima dosis de natalizumab^{43,44}.

En los ensayos clínicos se produjeron infecciones por virus varicela-zóster y virus del herpes simple con una frecuencia ligeramente mayor en pacientes tratados con natalizumab respecto a placebo. En la experiencia postautorización se han descrito casos graves, incluyendo un caso de meningitis herpética y otro caso mortal de encefalitis herpética¹². Por tanto, aunque no hay una relación demostrada entre el riesgo de infecciones oportunistas o por virus herpes y natalizumab, es recomendable vigilar cuidadosamente la aparición de estas infecciones en los pacientes tratados.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

El estudio SENTINEL se suspendió en febrero de 2005, poco tiempo antes de concluir, debido a 2 notificaciones de LMP en pacientes que habían recibido natalizumab en combinación con IFN β -1a^{45,46}. Posteriormente se comunicó otro caso de LMP en un paciente tratado con natalizumab para la enfermedad de Crohn⁴⁷. Estos hechos condujeron a la retirada del fármaco por el laboratorio responsable de su comercialización, que había sido autorizada 3 meses antes en Estados Unidos⁴⁸. Se llevó a cabo entonces una revisión exhaustiva de los pacientes tratados con natalizumab hasta ese momento, para descartar posibles casos adicionales de LMP. El análisis incluyó 3.389 participantes en ensayos clínicos, de los cuales 3.117 recibieron natalizumab y 273 placebo. También se contactó con los médicos que habían administrado natalizumab a cerca de 7.000 pacientes entre noviembre de 2004 y febrero de 2005 tras la comercialización del producto. No se detectaron nuevos casos, y se estimó que la incidencia de LMP era de 1 caso por cada 1.000 pacientes expuestos a una media de 18 dosis mensuales de natalizumab⁴⁹. Basándose en estos resultados, en junio de 2006 se autorizó la reintroducción de natalizumab para el tratamiento de la EMRR en Estados Unidos y Europa.

Desde junio de 2006 hasta enero de 2010, cerca de 66.000 pacientes han recibido al menos 1 dosis de natalizumab en todo el mundo. En ese período se han confirmados 31 nuevos casos de LMP asociada al uso de natalizumab en monoterapia en pacientes tratados durante más de 2 años^{50,51}. El análisis de los datos disponibles sugiere que el riesgo de LMP se incrementa al aumentar el número de dosis recibidas y que la tasa acumulada de LMP es de 0,8 casos por cada 1.000 pacientes

tratados con 12 o más dosis de natalizumab, y de 1,3 casos por cada 1.000 pacientes tratados con 24 o más dosis⁵¹. La magnitud del riesgo en pacientes que han recibido 36 o más dosis no puede establecerse en la actualidad.

La LMP es una enfermedad desmielinizante del SNC causada por una infección lítica de los oligodendrocitos por el virus JC, un poliovirus ubicuo en la población humana. En países desarrollados, del 70 al 90% de los adultos tiene anticuerpos detectables contra el virus JC. La primoinfección ocurre a edades tempranas y es típicamente asintomática, aunque los mecanismos de transmisión no se conocen bien^{52,53}. Posteriormente, el virus permanece quiescente en los riñones, órganos linfoides y posiblemente en el SNC^{54,55}. La LMP aparece característicamente en situaciones de compresión de la reactivación del virus JC latente o por una mutación adaptativa que favorece la infección del SNC^{53,56,57}.

La LMP se caracteriza clínicamente por déficits neurológicos de instauración subaguda, incluyendo trastornos cognitivos, visuales y motores. La RM cerebral muestra habitualmente lesiones bilaterales y asimétricas subcorticales en tronco del encéfalo y cerebelo, hipointensas en secuencias ponderadas en T2 y FLAIR, sin realce tras la administración de contraste ni efecto masa significativo. En un contexto clínico y radiológico apropiado, la detección del ADN del virus JC mediante PCR en el líquido cefalorraquídeo, con una sensibilidad aproximada del 80% y una especificidad superior al 95%, respalda claramente el diagnóstico^{54,56,58}. Esta prueba puede ser negativa inicialmente, y en caso de sospecha diagnóstica se recomienda repetir el estudio posteriormente^{53,59}.

Se desconocen las bases de la relación causal entre la exposición a natalizumab y la LMP. Por una parte, el efecto antimigratorio de natalizumab sobre los linfocitos T podría interferir con los mecanismos de vigilancia inmune en el SNC, permitiendo así la infección por el virus JC⁶⁰; por otra, natalizumab incrementa en la circulación sanguínea el número de linfocitos B y pre-B⁶¹, y de células progenitoras hematopoyéticas CD34^{62,63}, que podrían actuar como reservorio del virus JC y facilitar su diseminación hacia el SNC^{53,64-66}.

Actualmente, no hay ningún método que permita estimar el riesgo individual de LMP o predecir su desarrollo^{66,67}. Por lo tanto, es crucial una vigilancia clínica estrecha de los pacientes con EM en tratamiento con natalizumab para detectar precozmente la posible aparición de LMP. Además, se debe disponer de un estudio de RM cerebral de referencia previo al inicio del tratamiento y repetirlo anualmente^{33,50}. Por otra parte, la EM y la LMP son enfermedades que causan alteraciones clínicas y radiológicas que pueden ser similares, y se ha elaborado un algoritmo detallado que orienta en la evaluación diagnóstica de los pacientes con EM tratados con natalizumab que presentan síntomas neurológicos nuevos o un empeoramiento de los existentes (referencias 16 y 59).

No hay un tratamiento con eficacia demostrada para la LMP, y la enfermedad suele progresar hasta la muerte, siendo la supervivencia media de 6 meses⁶⁸. La existencia previa indica que la reactivación inmunitaria se asocia a un mejor pronóstico^{54,69}. Por lo tanto, éste se considera un objetivo prioritario del tratamiento de la LMP, y en pacientes que reciben natalizumab es fundamental retirar el

fármaco en caso de que se sospeche esta enfermedad. Como los efectos biológicos de natalizumab pueden prolongarse meses, un método para acelerar su eliminación prolongarse la plasmaféresis¹⁴. No obstante, como se ha explicado antes, la eficacia de este procedimiento puede verse limitada debido a la elevada afinidad de natalizumab por la integrina $\alpha 4$, que podría resultar en una inmunosupresión mantenida a pesar de eliminar el fármaco de la circulación.

Es importante señalar que la discontinuación del natalizumab en pacientes con EM y LMP puede asociarse a un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS), que puede causar un grave empeoramiento del estado del paciente^{45,51,70}. Según datos recientes, muchos pacientes que suspendieron natalizumab debido a LMP, y que fueron sometidos a plasmaféresis o inmunoadsorción, desarrollaron un IRIS de días a semanas tras el procedimiento⁵¹. En estos casos puede considerarse el tratamiento con corticosteroides para favorecer la recuperación del paciente^{70,71}.

Efecto de la interrupción del tratamiento

En el estudio AFFIRM se llevó a cabo un análisis de la actividad de la enfermedad después de la discontinuación del tratamiento en 51 pacientes tratados con natalizumab y 27 que recibieron placebo. En el grupo de natalizumab, la actividad de la enfermedad regresó a niveles equiparables al período pretratamiento, pero no hubo un efecto rebote entendido como un incremento en la actividad de la enfermedad respecto a dicho período. Además, los pacientes tratados con natalizumab no empeoraron más que los que recibieron placebo²⁰. Un estudio posterior investigó la actividad de la enfermedad tras la suspensión del tratamiento en 23 pacientes de los estudios AFFIRM y SENTINEL que habían recibido una mediana de 30 dosis de natalizumab, observando estabilidad clínica y radiológica durante 14 meses de seguimiento^{60,72}. Finalmente, datos recientes del seguimiento de 946 participantes en ensayos clínicos respaldan la idea de que, tras la suspensión del tratamiento prolongado con natalizumab, la actividad de la enfermedad regresa a niveles pretratamiento pero no superiores después de 4 meses⁷³.

Sin embargo, otro estudio ha sugerido la existencia de un efecto de rebote radiológico, definido como un incremento en el número de lesiones activas en secuencias ponderadas en T2 respecto al período pretratamiento⁷⁴. Para algunos autores, esta discrepancia podría deberse a que, en dicho estudio, el efecto rebote sucedió principalmente a expensas de los pacientes que habían recibido pautas cortas de tratamiento (media de 2 dosis)^{38,75}. No obstante, se ha descrito recientemente una serie de 7 pacientes que habían recibido entre 7 y 14 dosis de natalizumab en los que, 3 meses tras la retirada del tratamiento, se produjo una alteración del estado mental o fatiga, sin síntomas focales y múltiples lesiones captadoras de gadolinio en la RM cerebral (media: 14; rango: 8 a 21). El tratamiento con corticosteroides resultó en la resolución clínica y radiológica. Los autores sugieren que este fenómeno podría deberse a la restitución del tráfico linfocitario en el SNC, y proponen el nombre de CIRIS (CNS IRIS)⁷⁶. Por lo tanto, se requieren más estudios para establecer el riesgo de un posible efecto rebote tras la

retirada del tratamiento con natalizumab y su relación con el número de dosis administradas.

Conclusión

Natalizumab es el primer anticuerpo monoclonal y el primer inhibidor selectivo de la migración leucocitaria disponible para el tratamiento de la EM. Varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo han demostrado que natalizumab reduce de forma considerable la actividad de la enfermedad y mejora los parámetros de severidad en pacientes con EMRR. Estudios adicionales sugieren que este fármaco es efectivo en el tratamiento de los pacientes con respuesta subóptima a otros tratamientos inmunomoduladores, y en pacientes con formas muy activas de EMRR. Sería de gran interés disponer de datos comparativos de la eficacia de natalizumab frente a las otras alternativas terapéuticas disponibles, con el fin de poder valorar la eficacia y el riesgo en términos relativos. No obstante, en ausencia de estos estudios, los datos disponibles son muy favorables para natalizumab. Como sucede con otros agentes peptídicos recombinantes, natalizumab puede inducir la formación de anticuerpos específicos persistentes. Esta reacción inmunogénica se asocia con una pérdida de la eficacia del fármaco e incrementa el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. La incidencia de otros efectos adversos es baja. Sin embargo, la aparición de varios casos de LMP en pacientes tratados con natalizumab y otros anticuerpos monoclonales, indica que el desarrollo de nuevos fármacos con mecanismos de acción más selectivos, y posiblemente más eficaces, puede acompañarse también de un incremento en el riesgo de efectos adversos potencialmente graves, que obligan a la selección cuidadosa de los pacientes y a seguir protocolos de actuación específicos.

Financiación

A. Horga disfruta de una ayuda posformación sanitaria especializada del Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

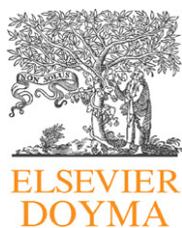
A. Horga declara no tener ningún conflicto de intereses. M. Tintoré ha participado en comités de asesoramiento científico para Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Novartis y Sanofi-Aventis, y ha recibido ayudas para viajes y honorarios por conferencias de Teva Pharmaceutical Industries Ltd., Novartis, Sanofi-Aventis, Bayer Schering Pharma, Merck Serono y Biogen Idec.

Bibliografía

- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221–31.
- Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13:700–22.
- Kantarci OH. Genetics and natural history of multiple sclerosis. *Semin Neurol*. 2008;28:7–16.
- Hemmer B, Hartung HP. Toward the development of rational therapies in multiple sclerosis: what is on the horizon? *Ann Neurol*. 2007;62:314–26.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502–17.
- Von Andrian UH, Engelhardt B. Alpha4 integrins as therapeutic targets in autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2003;348:68–72.
- Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology*. 2005;64:1336–42.
- Horga A, Horga de la Parte JF. Natalizumab en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2007;45:293–303.
- Del Pilar Martin M, Cravens PD, Winger R, Frohman EM, Racke MK, Eagar TN, et al. Decrease in the numbers of dendritic cells and CD4+ T cells in cerebral perivascular spaces due to natalizumab. *Arch Neurol*. 2008;65:1596–603.
- Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA, Willmer-Hulme AJ, Koller M. A safety and pharmacokinetic study of intravenous natalizumab in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 1999;52:1072–4.
- Hutchinson M, Natalizumab. A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:259–68.
- EMEA. EPARs for authorised medicinal products for human use. Scientific discussion. Tysabri [consultado 1-2-2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/H-603-en6.pdf>.
- O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, et al. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology*. 2004;62:2038–43.
- Khatri B, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology*. 2009;72:402–9.
- Sweet BV. Natalizumab update. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:705–16.
- Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007;6:431–41.
- Tubridy N, Behan PO, Capildeo R, Chaudhuri A, Forbes R, Hawkins CP, et al. The effect of anti-alpha4 integrin antibody on brain lesion activity in MS. The UK Antegen Study Group. *Neurology*. 1999;53:466–72.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, Blumhardt LD, Rice GP, Libonati MA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2003;348:15–23.
- Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, Miller A, Miller DH, Schmierer K, et al. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 2009;72:806–12.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899–910.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:911–23.
- Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Youstry TA, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology*. 2007;68:1390–401.
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009;8:254–60.

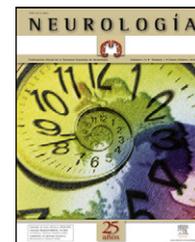
24. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol*. 2009;256:405–15.
25. Balcer LJ, Galetta SL, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Havrdova E, et al. Natalizumab reduces relapsing multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68:1299–304.
26. Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: effects of natalizumab. *Ann Neurol*. 2007;62:335–46.
27. Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, Jensen PE, Sellebjerg F, Sorensen PS. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *Eur J Neurol*. 2009;16:420–3.
28. Outteryck O, Ongagna JC, Zéphir H, Fleury MC, Lacour A, Blanc F, et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. *J Neurol*. 2010;257:207–11.
29. Putzki N, Yaldizli O, Maurer M, Cursiefen S, Kuckert S, Klawe C, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multicenter study in German speaking countries. *Eur J Neurol*. 2009;17:31–7.
30. Tedeschi G, Amato MP, D'Alessandro R, Drago F, Milanese C, Popoli P, et al. The pharmacovigilance program on natalizumab in Italy: 2 years of experience. *Neurol Sci*. 2009;30 Suppl 2:S163–5.
31. Putzki N, Yaldizli O, Buhler R, Schwegler G, Curtius D, Tettenborn B. Natalizumab reduces clinical and MRI activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: results from a multicenter study in Switzerland. *Eur Neurol*. 2010;63:101–6.
32. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, Galetta SL, Havrdova E, Hutchinson M, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007;69:1391–403.
33. EMEA. EPARs for authorised medicinal products for human use. Product information. Tysabri [consultado 1-2-2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/emea-combined-h603en.pdf>.
34. Phillips JT, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. Infusion-related hypersensitivity reactions during natalizumab treatment. *Neurology*. 2006;67:1717–8.
35. Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, Hoffmann LA, Hohlfeld R, Kumpfel T. Delayed allergic reaction to natalizumab associated with early formation of neutralizing antibodies. *Arch Neurol*. 2007;64:1331–3.
36. Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, Haghikia A, Müller T, Chan A, et al. Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy. *Arch Neurol*. 2008;65:648–56.
37. Leussink VI, Lehmann HC, Hartung HP, Gold R, Kieseier BC. Type III systemic allergic reaction to natalizumab. *Arch Neurol*. 2008;65:851–2. Author reply: 2.
38. Brown BA. Natalizumab in the treatment of multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:585–94.
39. EMEA. EMEA/CHMP/145908/2008. Questions and answers on Tysabri liver injury. [consultado 1-2-2010]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/Q&A.Tysabri.14590808en.pdf>.
40. Miller JT, Vartanian TK, Atkins MB. Melanoma complicating treatment with natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;358:647–8.
41. Schweikert A, Kremer M, Ringel F, Liebig T, Duyster J, Stüve O, et al. Primary central nervous system lymphoma in a patient treated with natalizumab. *Ann Neurol*. 2009;66:403–6.
42. Álvarez-Cermeño JC, García-Cosío M, Pérez de Oteyza J, Gasalla González T, Villar Guimerans LM, Masjuán Vallejo J. Linfoma cerebral primario y tratamiento con natalizumab [abstract]. *Neurología*. 2008;23:34–5.
43. Zecca C, Nessi F, Bernasconi E, Gobbi C. Ocular toxoplasmosis during natalizumab treatment. *Neurology*. 2009;73:1418–9.
44. Gutwinski S, Erbe S, Munch C, Janke O, Muller U, Haas J. Severe cutaneous Candida infection during natalizumab therapy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:521–3.
45. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2005;353:375–81.
46. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2005;353:369–74.
47. Van Assche G, Van Ranst M, Sciôt R, Dubois B, Vermeire S, Noman M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353:362–8.
48. Chaudhuri A. Lessons for clinical trials from natalizumab in multiple sclerosis. *BMJ*. 2006;332:416–9.
49. Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354:924–33.
50. AEMPS. Nota informativa. Natalizumab (Tysabri®) y leucoencefalopatía multifocal progresiva: actualización de la información. [consultado 1-2-2010]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2010/NI_2010-02_natalizumab_tysabri.htm.
51. FDA. Drug Safety Communication: risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (LMP) with the use of Tysabri (natalizumab). [consultado 1-2-2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199872.htm>.
52. Jiang M, Abend JR, Johnson SF, Imperiale MJ. The role of polyomaviruses in human disease. *Virology*. 2009;384:266–73.
53. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol*. 2009;10:816–24.
54. Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol*. 2006;60:162–73.
55. Pérez-Liz G, Del Valle L, Gentilella A, Croul S, Khalili K. Detection of JC virus DNA fragments but not proteins in normal brain tissue. *Ann Neurol*. 2008;64:379–87.
56. Weber T. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 2008;26:833–54, x–x10.
57. Sunyaev SR, Lugovskoy A, Simon K, Gorelik L. Adaptive mutations in the JC virus protein capsid are associated with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). *PLoS Genet*. 2009;5:e1000368.
58. Aksamit AJ. Review of progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *Neurologist*. 2006;12:293–8.
59. SEN. Información para el médico y directrices para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple en tratamiento con natalizumab. 3.ª ed [consultado 1-2-2010]. Disponible en: http://www.sen.es/neuro/aut.pdf.php?path=pdf/2008/&fichero=natalizumab_3ed.pdf.
60. Stüve O, Marra CM, Jerome KR, Cook L, Cravens PD, Cepok S, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol*. 2006;59:743–7.
61. Krumbholz M, Meinl I, Kumpfel T, Hohlfeld R, Meinl E. Natalizumab disproportionately increases circulating pre-B and B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008;71:1350–4.

62. Zohren F, Toutzaris D, Klarner V, Hartung HP, Kieseier B, Haas R. The monoclonal anti-VLA-4 antibody natalizumab mobilizes CD34+ hematopoietic progenitor cells in humans. *Blood*. 2008;111:3893–5.
63. Bonig H, Wundes A, Chang KH, Lucas S, Papayannopoulou T. Increased numbers of circulating hematopoietic stem/progenitor cells are chronically maintained in patients treated with the CD49d blocking antibody natalizumab. *Blood*. 2008;111:3439–41.
64. Sabath BF, Major EO. Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: the path to progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis*. 2002;186 Suppl 2: S180–6.
65. Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, Tornatore CS, Major EO. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: implications for viral latency. *J Virol*. 1996;70:1012–7004.
66. Hartung HP. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. *Lancet Neurol*. 2009;8:28–31.
67. Tornatore C, Clifford DB. Clinical vigilance for progressive multifocal leukoencephalopathy in the context of natalizumab use. *Mult Scler*. 2009;15:S16–25.
68. Bartt RE. Multiple sclerosis, natalizumab therapy, and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:341–9.
69. Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics*. 2008;2:189–99.
70. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, Clifford DB, Behrens PF, Chan A, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2009;361:1075–80.
71. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009;72:1458–64.
72. Stüve O, Cravens PD, Frohman EM, Phillips JT, Remington GM, Von Geldern G, et al. Immunologic, clinical, and radiologic status 14 months after cessation of natalizumab therapy. *Neurology*. 2009;72:396–401.
73. O'Connor P, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman CH, et al. Return of disease activity after cessation of natalizumab therapy in patients with multiple sclerosis (P793). Presentado en el 25th Congress of the European Committee For Treatment and Research In Multiple Sclerosis. 9 de Septiembre, 2009; Düsseldorf. 2010.
74. Vellinga MM, Castelijns JA, Barkhof F, Uitdejaag BMJ, Polman CH. Postwithdrawal rebound increase in T2 lesion activity in natalizumab treated MS patients. *Neurology*. 2008;70:1150–1.
75. Schiess N, Calabresi PA. Natalizumab: bound to rebound? *Neurology*. 2009;72:392–3.
76. Perumal J, Hreha S, Bao F, Zak I, Caon C, Tselis A, et al. Post-natalizumab associated rebound or CNS immune reconstitution syndrome: clinical and MRI findings (P418). Presentado en el 25th Congress of the European Committee For Treatment and Research In Multiple Sclerosis; 9 de Septiembre, 2009; Düsseldorf. 2010.



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Trombosis venosa cerebral: aspectos actuales del diagnóstico y tratamiento

G. Guenther^{a,*} y A. Arauz^b

^a Departamento de Medicina Interna-Neurología, Hospital Ángeles del Pedregal (GG), México DF, México

^b Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (AA), México DF, México

Recibido el 22 de marzo de 2010; aceptado el 5 de septiembre de 2010

Accesible en línea el 18 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Cefalea;
Evento vascular cerebral;
Presión intracraneal;
Seno venoso cerebral;
Sistema nervioso central;
Trombosis venosa cerebral

Resumen

Introducción: La trombosis venosa cerebral (TVC) representa hasta la fecha tanto un reto diagnóstico como terapéutico, debido principalmente a la alta variabilidad de presentación y a la falta de un consenso terapéutico claro.

Fuentes: Se realizó la búsqueda de literatura médica en PubMed con el término TVC y epidemiología (428 resultados), fisiopatología (504 resultados), etiología (2714 resultados), diagnóstico (2.802 resultados), tratamiento (2.173 resultados) y pronóstico (648 resultados). Se seleccionaron las publicaciones originales y de revisión consideradas como más útiles para la revisión. Se incluyeron también textos clásicos o históricos.

Desarrollo: En la presente revisión se destacan los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos y etiológicos fundamentales de la TVC. Se comparan las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes de acuerdo a diferentes series y se exponen las pruebas neurorradiológicas de elección actual para su diagnóstico. Asimismo, se analiza la evidencia disponible hasta el momento en lo que corresponde al tratamiento y pronóstico, con el propósito de brindar una herramienta sólida para la práctica clínica y la investigación.

Conclusiones: La TVC representa alrededor del 0,5% de todos los casos de enfermedad vascular cerebral a nivel mundial. La cefalea, los déficits focales y las crisis convulsivas constituyen las manifestaciones iniciales más comunes con el 89, 50 y 35% de frecuencia respectivamente. El diagnóstico neurorradiológico más sensible y específico es la imagen por resonancia magnética (IRM) combinada con venorresonancia. La venografía por tomografía computarizada constituye una buena alternativa debido a resultados equiparables a los de la IRM. El tratamiento con heparina es en la actualidad el más aceptado. Tiene una mortalidad del 10% y la recurrencia se sitúa en 2,8 por cada 100 casos a pesar de terapia anticoagulante.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guidogunther@hotmail.com (G. Guenther).

KEYWORDS

Headache;
Stroke;
Intracranial pressure;
Cerebral venous sinus;
Central nervous system;
Cerebral venous thrombosis

Cerebral venous thrombosis: a diagnostic and treatment update**Abstract**

Introduction: Cerebral venous thrombosis (CVT) is still a significant diagnostic and therapeutic challenge, due to its high variability of clinical manifestations and its lack of a clear therapeutic consensus.

Sources: A search of the medical literature was made through PubMed using the conjoined terms of CVT and epidemiology (428 results), pathophysiology (504 results), aetiology (2714 results), diagnosis (2802 results), treatment (2173 results) and outcome (648 results). Original and review publications deemed to be useful for this review were selected. Classical and historical works on CVT were also included.

Development: The present paper reviews the fundamental aspects of the epidemiology, pathophysiology and aetiology of CVT. There is a comparison of the most common initial clinical manifestations along with a description of the most important neuroradiological studies needed to establish a diagnosis, all based on multiple published series. Moreover, in order to serve as an important tool in both clinical practice and continuing research, there is also an analysis of recent evidence on treatment and prognosis.

Conclusions: CVT represents approximately 0.5% of all stroke cases worldwide. Headache, focal deficits and seizures are the most frequent initial clinical manifestations, representing 89%, 50%, and 35% of appearances, respectively. Magnetic resonance imaging (MRI) in combination with magnetic resonance venography has proved to have the highest sensitivity and specificity in establishing a diagnosis. An equal alternative to MRI is computed tomography venography due to similar diagnostic results. Pharmacological treatment with heparin is widely accepted today. Recurrence and mortality rates of CVT are 2.8 per 100 cases and 10%, respectively, despite of anticoagulation treatment.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los primeros casos de trombosis venosa cerebral (TVC) fueron reportados por Ribes y Abercrombie a principios del siglo XIX, incluido el primer caso asociado con el puerperio^{1,2}. Durante muchas décadas la TVC se asoció principalmente con procesos sépticos^{3,4}. Sin embargo, a partir de la utilización generalizada de antibióticos, la etiología infecciosa de la TVC ha disminuido considerablemente y hoy en día la TVC primaria o aséptica es la forma más común de este padecimiento.

La TVC se caracteriza por el polimorfismo de sus manifestaciones neurológicas, dificultad en el diagnóstico, diversidad de condiciones médicas que la originan y pronóstico variable. A pesar de ser una afección poco común a nivel mundial, la TVC es de particular interés en países pobres por su mayor frecuencia. En estos países se reporta principalmente asociada al puerperio. Aunque se carece de una explicación clara, es posible que los cuidados perinatales inapropiados, la deshidratación, la anemia ferropénica e infecciones asociadas al parto sean los factores que expliquen esta mayor frecuencia^{5,6}.

El objetivo de la presente revisión es destacar los aspectos epidemiológicos, de diagnóstico, tratamiento y pronóstico más importantes en la actualidad de la trombosis venosa cerebral.

Anatomía

El drenaje venoso del cerebro se realiza por un sistema venoso superficial y otro profundo que drena hacia los principales senos duros: seno sagital superior (SSS), seno sagital inferior (SSI), senos laterales (SL), seno cavernoso y

seno recto (fig. 1). El drenaje final se realiza a través de la vena yugular interna. Las venas del sistema venoso superficial, que drenan principalmente en el SSS y a los SL, cuentan con numerosas anastomosis y en caso de oclusión son de difícil diagnóstico. El sistema venoso profundo drena sangre desde la sustancia blanca profunda de los hemisferios y los ganglios basales en la vena de Galeno. Tanto el sistema venoso superficial como el profundo tienen múltiples anastomosis. Lo anterior permite que el drenaje venoso tome vías alternas de acuerdo con diferentes necesidades, como en el caso de una trombosis^{4,5}.

Existen dos grupos de senos duros, el posterosuperior y el anteroinferior. El grupo posterosuperior comprende el SSS, el SSI, los SL con sus porciones transversa y sigmoidea, el seno recto y el seno occipital. El grupo anteroinferior incluye los senos petrosos superior e inferior y el cavernoso. Los senos venosos duros tienen un papel importante en la absorción del líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que contienen las vellosidades aracnoideas.

El SSS drena la mayor parte de la corteza cerebral y corresponde anatómicamente al borde de la hoz del cerebro. Los SL se originan en la presa de Herófilo y se extienden hasta el bulbo de la yugular, tienen una porción transversa y una porción sigmoidea que va unida a la apófisis mastoideas y es susceptible de trombosis en paciencia con mastoiditis u otitis media. El seno lateral drena sangre del cerebelo, tallo encefálico y la parte posterior de los hemisferios cerebrales.

Los senos cavernosos se localizan en la base del cráneo, en posición superolateral a los senos esfenoidales. Por sus paredes laterales discurren los nervios motor ocular común (III), troclear (IV) y las ramas oftálmica y maxilar del trigémino (V). En su parte medial se encuentra el nervio motor ocular externo (VI) y la arteria carótida interna rodeada por su plexo simpático. Los senos cavernosos drenan a las venas yugulares internas a través de los senos petrosos⁷.

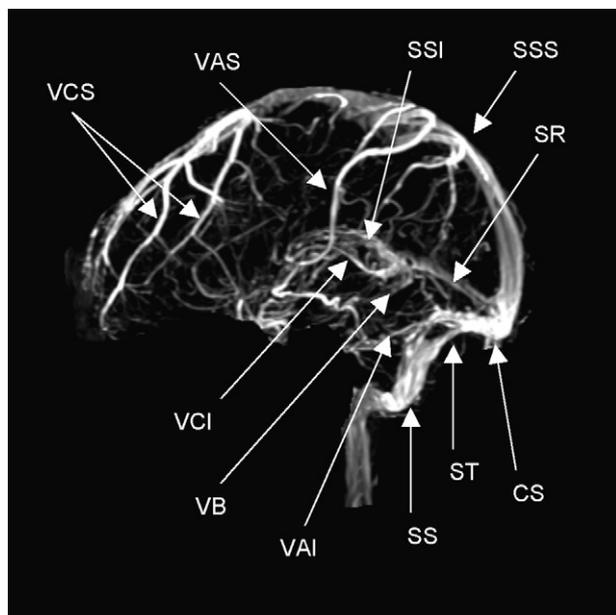


Figura 1 Anatomía normal de los principales senos venosos en imagen por resonancia magnética en fase venosa. CS: confluencia de los senos (presa de Herófilo); VAI: vena anastomótica inferior (de Labbé); VAS: vena anastomótica superior (de Trolard); VB: vena basal (de Rosenthal); VCI: vena cerebral interna (de Galeno); VCS: venas cerebrales superficiales; SR: seno recto; SS: seno sigmoideo; SSI: seno sagital inferior; SSS: seno sagital superior; ST: seno transversal o lateral.

Epidemiología

En series de autopsia se calcula que la incidencia de TVC va de 3 a 4 casos por millón de habitantes adultos y de 7 casos por millón en niños y neonatos, mientras que en series clínicas su incidencia es 10 veces mayor. En la actualidad la TVC es especialmente frecuente en mujeres de 20 a 35 años, asociada al embarazo o puerperio y al uso de anticonceptivos orales^{8,9}. Constituye el 0,5% de todos los eventos vasculares cerebrales a nivel mundial¹⁰⁻¹³. El estudio internacional de trombosis venosa cerebral (ISCVT, por sus siglas en inglés) ha aportado información importante relacionada con las diferencias en cuanto a etiología en diferentes poblaciones. Este estudio incluyó 624 pacientes de 21 países. Destaca como diferencia importante que de los casos incluidos en México el 58% fueron secundarios al embarazo o puerperio, en contraste con el 8% de los casos incluidos en otros países^{14,15}. Lo anterior ejemplifica las diferentes etiologías de TVC en países con condiciones socioeconómicas distintas. Lanska y Kryscio realizaron en 1998, con base en el *National Discharge Survey*, un censo de eventos cerebrovasculares en una muestra de 280.000 nacimientos, encontrando que durante el período de estudio (1979 a 1991) ocurrieron 32 eventos de TVC: 7 antes del parto (22,6%), 9 durante el puerperio (29%) y en los 16 restantes (48,4%) no se especificó el momento de su presentación (48,4%) con mujeres más jóvenes (15 a 24 años) estas últimas tuvieron un riesgo 3,7 veces mayor de padecer TVC¹⁶. En un estudio adicional, estos mismos autores encontraron en 1.408,015 nacimientos

muestreados un total de 170 casos de TVC en el puerperio, lo cual significó una frecuencia de 11,6 casos de TVC por cada 100.000 nacimientos. Después de realizar un análisis multivariante encontraron que los factores de riesgo asociados con TVC incluyeron la resolución del embarazo por cesárea con una razón de momios de 3,1 (IC: 2,2 a 4,2), hipertensión arterial (OR: 1,93, IC 1,2 a 3,0) y presencia de infecciones diferentes a neumonía o influenza (OR: 3,1; IC: 1,8 a 5,2)¹⁷. A diferencia de estos resultados, donde la enfermedad hipertensiva del embarazo se asoció con TVC, en la serie de 67 casos asociados con embarazo o puerperio reportada por Cantú y Barinagarrementería, ninguno de ellos se relacionó con enfermedad hipertensiva del embarazo¹¹. Más recientemente James et al¹⁸, en un estudio que utilizó la base de datos del *Health Care and Utilization Project of the Agency for Healthcare Research and Quality*, evaluaron a más de 9 millones de pacientes embarazadas y puerperas. Encontraron 2.850 casos de enfermedad cerebrovascular, equivalente a 34 casos por cada 100.000 nacimientos. La TVC representó el 2% de todos los eventos cerebrovasculares. El riesgo mayor fue para las pacientes menores de 20 años y para las que tenían entre 35 y 39 años de edad. Lo anterior demuestra que existen diferencias entre la incidencia reportada de TVC entre las poblaciones, así como los factores asociados con mayor riesgo para su desarrollo.

Fisiopatología

Existen dos escenarios posibles: la trombosis de las venas cerebrales con efectos locales y la trombosis de los senos venosos con incremento de la presión intracraneal (PIC). Los mecanismos principales por los cuales una TVC causa sus efectos deletéreos en el cerebro son: edema cerebral tanto citotóxico como vasogénico en el sitio de obstrucción venosa y aumento de la PIC secundaria a la obstrucción en el drenaje del LCR. La trombosis de una vena cerebral induce la formación de un área de edema focal cerebral y posteriormente una zona de infarto venoso, que desde el punto de vista patológico se caracteriza por venas dilatadas, edema, hemorragias petequiales y daño neuronal isquémico. La trombosis de los senos venosos provoca incremento de la presión sanguínea por retardo en el vaciamiento venoso y una disminución en la absorción del LCR en las vellosidades aracnoideas. La oclusión de un seno venoso ocasiona primero incremento de la presión venosa retrógrada, congestión venosa y drenaje sanguíneo por colaterales. Cuando el drenaje sanguíneo por colaterales es suficiente se originan sólo síntomas relacionados con hipertensión intracraneal. Si este último es insuficiente la congestión venosa provoca isquemia que este padecimiento venoso. La hemodinámica explica que este padecimiento pueda tener un curso agudo, subagudo o crónico.

El SSS, los SL y los senos transversos son los sitios de localización de TVC más frecuentes en orden decreciente. En aproximadamente dos terceras partes de los eventos trombóticos se encuentra involucrada más de una vena cerebral¹⁹.

Etiología y factores de riesgo

La TVC es una enfermedad grave pero potencialmente tratable, y a diferencia de la enfermedad vascular cerebral arterial, afecta de manera más frecuente a adultos jóvenes⁸. Tradicionalmente la TVC se divide en dos grupos: séptica y aséptica. En la actualidad predominan los casos asépticos. En la [tabla 1](#) se resumen las causas más frecuentes. Aunque se han descrito más de 100 causas que pueden dar origen a un episodio de TVC, en el 15 al 20% de los casos no se identifica la etiología²⁰. La TVC puerperal aparece casi siempre en las primeras tres semanas después del parto, y hasta en el 15% de los casos ocurre en las pri-

meras 48 horas del puerperio. El mecanismo fisiopatológico más probable de la TVC del embarazo y del puerperio es el estado hipercoagulable que existe durante la gravidez, en ocasiones exacerbado por deshidratación y anemia ferropénica que resultan de inadecuados cuidados perinatales²¹. La mutación del factor V de Leiden y la deficiencia de antitrombina III son los responsables de la TVC en el 15 al 20% de los casos. En años recientes se ha identificado a la hiperhomocisteinemia como un factor de riesgo independiente, ya que se encuentra hasta en el 27-43% de los pacientes diagnosticados con esta entidad y únicamente en un 8-10% de los controles^{22,23}.

Tabla 1 Causas y factores asociados a trombosis venosa cerebral

Enfermedades sistémicas	Deficiencia de plasminógeno
Embarazo y puerperio	Criofibrinogenemia
Medicamentos:	Hiperhomocisteinemia
Anticonceptivos orales	Mutación en la metileno tetrahidrofolato reductasa
Esteroides	Exceso de factor VIII
L-asparaginasa	Mutación de factor II
Reemplazo hormonal	Anemia ferropénica
	Deficiencia de ácido fólico y vitaminas B ₆ y B ₁₂
Neoplasias malignas	Enfermedades gastrointestinales
Carcinomas viscerales, leucemias y linfomas, enfermedades mieloproliferativas	Colitis ulcerosa/ enfermedad de Crohn
	Cirrosis hepática
Enfermedades inflamatorias sistémicas	Enfermedades cardíacas
Enfermedad de Behçet	Congénitas, insuficiencia cardíaca, marcapasos
Lupus eritematoso sistémico	
Granulomatosis de Wegener, sarcoidosis	Otras
Arteritis de la arteria temporal	Síndrome nefrótico
Enfermedades infecciosas	Dermatitis exfoliativa
Bacterianas: septicemia, endocarditis, tifoidea, tuberculosis	Homocistinuria
Virales: sarampión, hepatitis, encefalitis, herpes, VIH, CMV	
Parasitarias: malaria, triquinosis	Enfermedades locales
Fúngicas: aspergilosis, criptococosis	Infecciones
Trastornos hematológicos	Extradurales: mastoiditis, sinusitis, celulitis facial, osteomielitis, amigdalitis
Policitemia, hemoglobinuria paroxística, enfermedad de células falciformes, anemia posthemorrágica, trombocitopenia, aumento de lipoproteína (a)	Intradurales/parenquimatosas: abscesos, empiema, meningitis
Deshidratación severa	Tumores
Procedimientos quirúrgicos	Meningioma, metástasis, infiltración
Trastornos de coagulación	Traumatismo craneoencefálico
Deficiencia de antitrombina III	Cateterización yugular
Deficiencia de proteína C y S	Postpunción lumbar
Mutación factor V Leyden	
Mutación de protrombina G20210A	Otros
Anticuerpos antifosfolípidos	Infartos cerebrales y hemorragias
Anticoagulante lúpico	Malformaciones arteriovenosas
Coagulación intravascular diseminada	Quiste aracnoideo
	Compresión yugular interna
	Idiopáticas

Tabla 2 Comparación de signos y síntomas más frecuentes al inicio de la trombosis venosa cerebral de acuerdo a distintas series

Estudio	Año	n	Cefalea %	Déficit focal ^a %	Crisis ^b %	Papiledema %	Estupor-coma %
Einhäupl et al ⁵⁷	1990	150	91	66	48	27	56
Cantú C et al ¹¹	1993	113	80,5	54,4	61	46	27,4
Daif A et al ⁵⁸	1995	40	82	27	10	80	10
Biousse V et al ⁵⁹	1999	160	93 ^c	76	57	86 ^c	45
Boussier MG et al ⁶⁰	2000	150	81	38	42	51	30
de Bruijn SF et al ⁵²	2001	59	95	46	47	41	39
Breteau G et al ⁶¹	2003	55	98.2	47,3	50,9	NR	18,2
Ferro JM et al ¹⁴	2004	624	89	52	39	28,3	13,9
Masuhr F et al ²⁴	2006	194	90,8	68,9	44,3	30,9	15,5
Libourel EJ et al ⁶²	2007	63	94	57	57	53	64

^a Motor y/o sensitivo.

^b crisis convulsiva.

^c en pacientes con HIC aislada; NR: no reportado.

Manifestaciones clínicas

La forma de inicio del cuadro es altamente variable y se resume en la [tabla 2](#); depende además del seno venoso o venas afectadas. Es un proceso dinámico que se caracteriza por estenosis venosa progresiva, desarrollo de colaterales y recanalización subsecuente, por lo que se observa una gran variedad de manifestaciones que dificultan el diagnóstico. En el 30% de los casos la TVC se presenta de forma aguda y el 50% de los casos se desarrollan en forma subaguda y los síntomas se desarrollan entre 48 horas y 30 días. La forma crónica corresponde al 20% de los casos y los síntomas se desarrollan en un período mayor a 30 días y hasta en 6 meses. Los pacientes en los que la TVC se desarrolla de forma aguda suelen presentar datos de focalización neurológica, mientras que en aquellos en los que el proceso se desarrolla de forma crónica, la elevación aislada de la PIC es la forma más habitual de presentación. Un inicio agudo se presenta con mayor frecuencia en un marco obstétrico o infeccioso; el inicio subagudo o crónico de enfermedades inflamatorias y trastornos de la coagulación²⁰.

En un estudio realizado por Masuhr et al en 194 pacientes con TVC se encontró que la cefalea estaba presente en el 90,8% de los casos, algún déficit motor en el 50% y crisis convulsivas tempranas en el 44% de los pacientes. De los pacientes con crisis convulsivas, el 54% presentó parálisis de Todd²⁴. En otro estudio publicado por Gosk-Bierska et al²⁵ con 154 pacientes se describió también la presentación clínica de la TVC. Los síntomas encontrados con mayor frecuencia son: cefalea en el 87%, crisis convulsivas en el 26,6%, náuseas y vómitos en el 24,7% y déficits focales en el 23,3%. De acuerdo con las diferentes series revisadas la cefalea es el síntoma que se presenta en más del 80% de los casos y representa el síntoma inicial en al menos el 75% de los pacientes. Las características de la cefalea son muy variables en cuanto a localización, intensidad, forma de inicio y evolución, además de que puede ocurrir en ausencia de cualquier otro signo neurológico. Cuando se presenta en forma súbita se puede confundir con hemorragia sub-

aracnoidea. El papiledema se identifica en una tercera parte de los casos aproximadamente. Las crisis convulsivas, ya sean parciales o generalizadas, incluido el estado epiléptico, ocurren en el 50% de los casos y en el 15% de los pacientes y constituyen la forma inicial de presentación. Los déficits focales sensitivos o motores son muy comunes y en ocasiones sugieren el sitio de localización, sobre todo cuando existen parálisis de nervios craneales como la parálisis del VI. El aumento de la PIC puede presentarse en forma aislada, es decir, sin datos de focalización y puede confundirse con hipertensión intracraneal (HIC) benigna o pseudotumor cerebral. La principal diferencia entre la HIC secundaria a TVC y el pseudotumor cerebral es que este último predomina en mujeres obesas^{24,26}.

De acuerdo con Boussier³ se han identificado cuatro patrones clínicos en la TVC:

1. Síndrome focal: presencia de signos focales asociados con cefalea, crisis convulsivas o alteraciones del estado mental.
2. HIC aislada: con cefalea, náuseas, vómitos y papiledema.
3. Encefalopatía subaguda difusa: con alteración del estado mental.
4. Síndrome del seno cavernoso: oftalmoplejía dolorosa, quemosis y proptosis.

Diagnóstico neurorradiológico

Dada la amplia gama de manifestaciones de la TVC, esta debe ser descartada con los estudios de neuroimagen disponibles cuando se tenga sospecha clínica.

Tomografía computarizada

En el contexto de urgencia el primer estudio que se realiza es una tomografía (TC) de encéfalo con y sin medio de contraste que nos sirve para excluir muchas de las condiciones que la simulan. Permite además la detección de lesiones parenquimatosas como consecuencia de la misma trombosis o de la ruptura de venas dilatadas. Los infar-

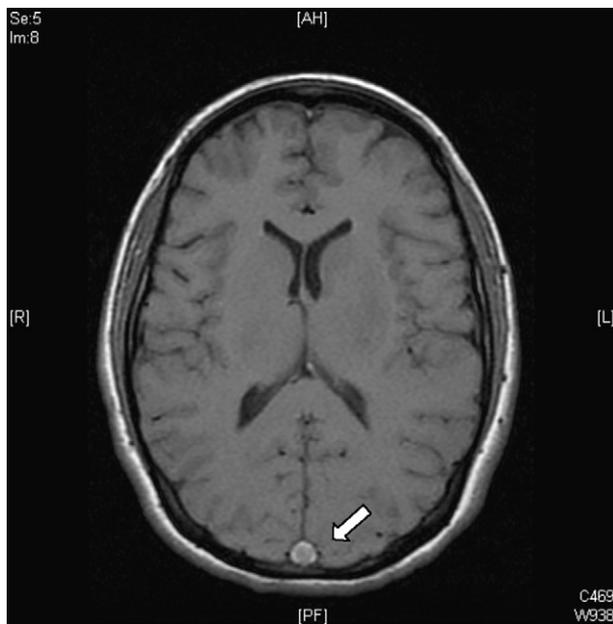


Figura 2 Signo del triángulo denso. Plano axial de IRM en secuencia T1 que muestra hiperintensidad en la parte posterior del SSS que corresponde a un trombo fresco (flecha).



Figura 3 Signo delta o del triángulo vacío. TC con contraste donde se observa el defecto de llenado intraluminal rodeado por contraste en la porción posterior del SSS (flecha).

tos venosos pueden sufrir transformación hemorrágica y en ocasiones llegan a presentarse francas hemorragias intracraneeales, incluidas las subaracnoideas. En ocasiones se detecta la zona hiperdensa del seno venoso cerebral trombosado, pero en un 30% de los casos la TC resulta normal. Para el diagnóstico de TVC existen signos neurorradiológicos directos e indirectos^{27,28}. Los signos directos se caracterizan por la visualización del trombo en el vaso afectado, mientras que los signos indirectos son consecuencia del daño en el parénquima cerebral originado por la isquemia ante la obstrucción del flujo venoso.

Signos directos de trombosis venosa cerebral

1. Signo de la cuerda. Se encuentra presente hasta en el 25% de los pacientes y es poco específico ya que el flujo lento puede también producirlo. Se identifica en la TC sin contraste cuando existe trombosis de una vena cortical que se visualiza como una imagen hiperdensa alargada con relación al parénquima cerebral.
2. Signo del triángulo denso. Se puede observar en las primeras dos semanas hasta en el 60% de los pacientes y corresponde a un trombo fresco en la parte posterior del SSS (fig. 2). No es específico y existen falsos positivos en pacientes con hematocrito elevado o deshidratación.
3. Signo delta o del triángulo vacío. Se observa después de la administración de medio de contraste y se forma por un defecto de llenado intraluminal rodeado por contraste en la porción posterior del SSS. Se presenta hasta en un 30% de los casos (fig. 3).

Signos indirectos de trombosis venosa cerebral

1. Erosión en estructuras del oído medio y cambios en la región mastoidea. Es frecuente en trombosis séptica del seno lateral.
2. Hidrocefalia y compresión del cuarto ventrículo. Puede ser visto en pacientes con trombosis del seno transversal.
3. Infartos secundarios a TVC, presentes hasta en el 40% de los casos, edema focal o difuso, borramiento de surcos cerebrales y reforzamiento de la hoz del cerebro o del tentorio. Los infartos secundarios a TVC pueden ser hemorrágicos o no hemorrágicos y suelen afectar a las estructuras cercanas al sitio alterado.
4. Disminución del tamaño de los ventrículos secundario a edema cerebral.

La venografía-TC se considera hoy en día una buena alternativa para el diagnóstico de TVC, ya que su realización es rápida, accesible y con resultados muy similares a los de la imagen por resonancia magnética (IRM). Los estudios en los que se compara a la venografía-TC con la IRM demuestran una sensibilidad y especificidad entre el 75 y 100% atendiendo al seno y espacio afectados^{29,30}. El examen mediante esta técnica debe incluir la región que va desde el vértex hasta la primera vértebra cervical para examinar también el origen de las venas yugulares²⁸.

Resonancia magnética

En la actualidad el diagnóstico de TVC se confirma con IRM combinada con venorresonancia. La IRM tiene una sensibilidad más elevada para detectar las alteraciones del

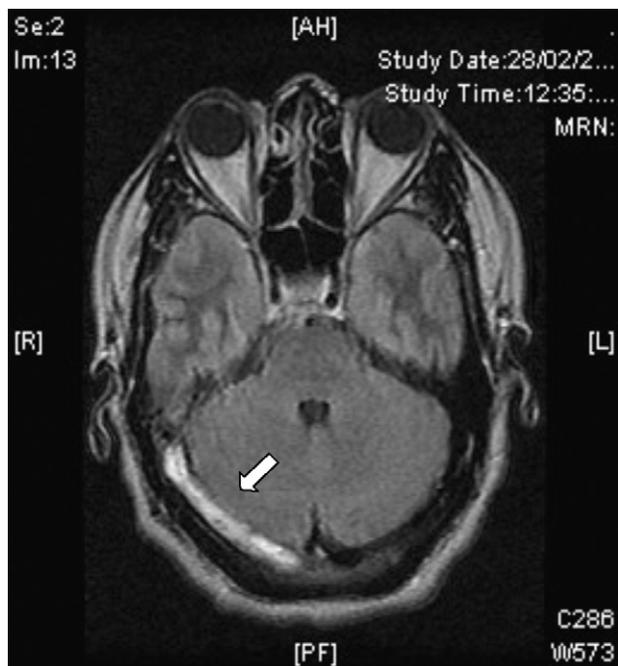


Figura 4 IRM en secuencia FLAIR plano axial que muestra hiperintensidad en el trayecto del ST derecho que corresponde a una trombosis (flecha).

parénquima cerebral, formación de trombos, hemorragias petequiales y flujo sanguíneo³¹. El protocolo de estudio incluye secuencias T1 (con y sin contraste), T2, FLAIR, difusión y venografía²⁷ (fig. 4). De acuerdo a la evolución de la TVC el coágulo puede tomar diferentes aspectos, por ejemplo, en etapas muy tempranas o agudas (< 5 días), los vasos opulidos aparecen en T1 e hipointensos en T2. A partir del día 5 y hasta el día 35 la oxihemoglobina del trombo se convierte gradualmente en metahemoglobina y podemos observar imágenes hiperintensas en T1 y en T2³². En etapas tardías o crónicas el patrón de presentación en IRM es más variable. El seno venoso trombosado puede recanalizarse o permanecer ocluido de forma parcial o completa, lo que puede ser interpretado como TVC recurrente. Por lo anterior, la venorresonancia (fig. 5) y la TC helicoidal están indicadas en las etapas tempranas menores a 5 días y en las etapas tardías (> 6 semanas), períodos en los que la IRM puede mostrar falsos negativos. A los 6 meses las anomalías en los estudios de imagen persisten en aproximadamente dos tercios de los pacientes. Los falsos positivos se deben a un flujo sanguíneo venoso lento sin trombosis. Las secuencias de venorresonancia incluyen: TOF (*time of flight*) y contraste de fase. Las de contraste de fase son de adquisición rápida y permiten analizar tanto la obstrucción del flujo como su cuantificación en la vasculatura obstruida³³.

Hoy en día la angiografía por sustracción digital (ASD) se realiza raramente para el diagnóstico de TVC. Es de utilidad en casos de trombosos de venas de diagnóstico de TVC. Es de utilidad en los estudios de imagen no invasivos son no concluyentes. Es útil también para descartar la presencia de una fístula dural o en los casos en los que se planea un tratamiento endovascular trombolítico químico o mecánico³⁴ (fig. 6).

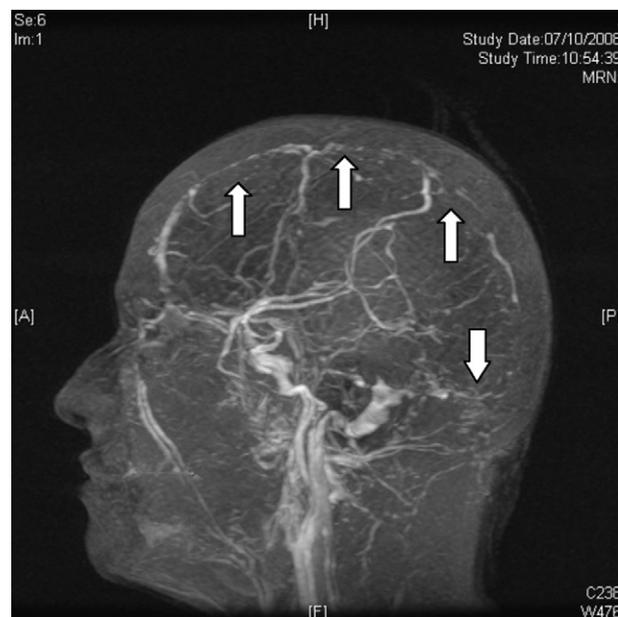


Figura 5 Venorresonancia en proyección sagital que muestra ausencia de llenado del SSS y del ST en todo su trayecto que corresponde a TVC (flechas).

Además de los estudios mencionados debe tomarse en cuenta que la presencia de TVC de manera espontánea o durante el embarazo o puerperio hace necesaria la investigación de estados protrombóticos y determinar con ello el tratamiento a seguir. En el ISCVT se encontró que la TVC fue secundaria a una trombofilia genética o adquirida en el 34,1%, secundaria al uso de anticonceptivos orales en el 58,6% y a infecciones locales o sistémicas en el 12,3% de los pacientes³⁵. Kosinski et al propusieron en 2004 la determinación del dímero D³⁶ como marcador diagnóstico para

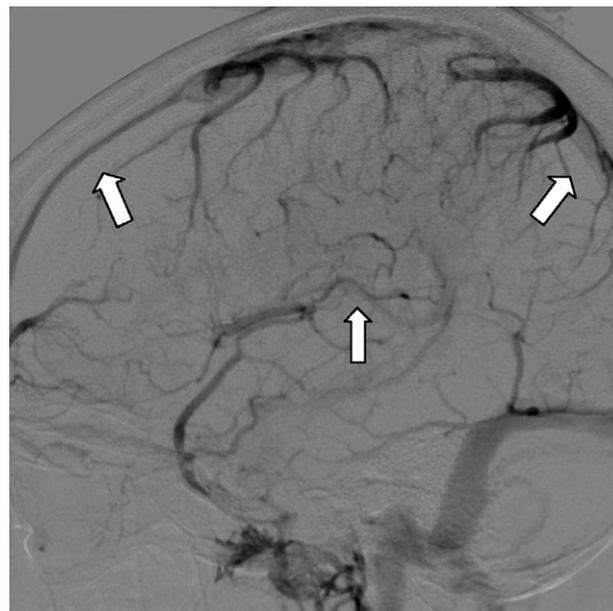


Figura 6 Angiografía cerebral con sustracción digital en fase venosa. Ausencia de llenado del SSS y SSI. Corresponde a TVC de ambos senos (flechas).

TVC, debido a la utilidad que ha mostrado en la trombosis venosa profunda. En esta última los valores elevados de dímero D pueden ser poco específicos pero muy sensibles. Sin embargo, en una revisión sistemática realizada en 2009 por Haapaniemi y Tatlismak se advierte sobre una utilidad limitada para pacientes con TVC³⁷.

Tratamiento

Medidas generales

Se recomiendan medidas habituales para el manejo de la HIC, como mantener el cabecero de la cama con una inclinación aproximada de 40°, adecuada oxigenación y en caso de deterioro del estado de alerta protección de la vía aérea o intubación en caso de compromiso de esta última. Las crisis convulsivas se presentan en un 35 a 45% de los casos de TVC y no está indicado administrar tratamiento anticonvulsivo para prevenirlas. Los pacientes que de forma inicial presentan crisis convulsivas, hemorragia, datos de focalización o trombosis de venas corticales son candidatos para recibir tratamiento con fármacos anticonvulsivos^{38,39}.

El aumento de la PIC es una complicación que se observa en algunas ocasiones y se relaciona con un mal pronóstico. En estos casos el riesgo de herniación representa una seria amenaza que debe ser tratada con protección de la vía aérea, hiperventilación y manitol para disminuir la PIC. El uso de esteroides con la finalidad de reducir el edema vasogénico no ha mostrado ser beneficioso, y en pacientes con lesiones parenquimatosas se asocia con peor pronóstico⁴⁰.

Anticoagulantes

La heparina ha sido cada vez más utilizada debido a la acumulación de evidencia en cuanto a su eficacia y seguridad. El uso de heparina y anticoagulantes orales (AO) se fundamenta en la reversión del proceso trombótico causal y en la prevención de otras complicaciones como tromboembolia pulmonar, que se presenta hasta en el 11% de los pacientes cuando hay trombosis de las venas yugulares. La administración de anticoagulantes es motivo de controversia, ya que en aproximadamente 40% de los casos de TVC con infarto venoso existe un componente hemorrágico que es susceptible de incrementarse con este tratamiento. Los ensayos clínicos para resolver este dilema son difíciles de realizar debido a la poca frecuencia de la enfermedad; hasta ahora sólo se han realizado dos pequeños estudios aleatorizados que cumplen con estándares metodológicos mínimos. El primero de ellos es un estudio que incluyó 20 pacientes de un solo centro y que comparó el uso de heparina no fraccionada (HNF) con placebo. En el grupo de 10 pacientes que recibieron HNF se observó buen pronóstico a los 3 meses, mientras que en el grupo placebo 6 pacientes murieron⁴¹. El segundo estudio aleatorizó 60 pacientes con TVC para tratamiento con el uso de heparina o HBPM (nadroparina) o placebo⁴². En el grupo que recibió HBPM (nadroparina) el 13% tuvieron mal pronóstico a 3 meses, comparados con el 21% del grupo placebo. En un metaanálisis de los dos estudios la heparina se asoció con una reducción absoluta de la

mortalidad del 13% (IC 95%: 27% a 1%; p=0,08) y una reducción del riesgo absoluto de muerte o dependencia del 15%, sin incrementar la aparición de nuevas lesiones hemorrágicas⁴³. En este mismo análisis los pacientes que no recibieron anticoagulantes presentaron mayor frecuencia de tromboembolia pulmonar. Aunque estadísticamente los resultados no fueron significativos, para la mayoría de los expertos estos resultados confirmaron las observaciones clínicas de mejoría asociada al tratamiento con heparina. La evidencia adicional del uso de heparina viene de la cohorte prospectiva ISCVT¹⁴, en la que el 39% de los casos tenían una hemorragia intracerebral antes del tratamiento y el 83% del total de pacientes fueron tratados con heparina sin empeorar su pronóstico.

Aunque en los estudios previamente referidos no se reportaron nuevos eventos hemorrágicos, estos hallazgos no pueden ser generalizados al considerar el reducido número de pacientes incluidos. No existen hasta ahora indicaciones precisas sobre el tipo de heparina a utilizar. En el estudio ISCVT la HNF fue utilizada en aproximadamente tres cuartas partes de los casos. La principal ventaja del uso de esta heparina consiste en que es fácil de antagonizar en situaciones tales como la necesidad de intervención quirúrgica. Algunos centros prefieren ahora el uso de HBPM en dosis terapéuticas debido que a provee anticoagulación más estable y no requiere de ajuste de dosis basada en tiempos de coagulación. La HNF se administra por vía endovenosa con una dosis inicial de 5.000 unidades y luego se mantiene en infusión a 1.000 UI/h o dosis respuesta hasta lograr un tiempo de tromboplastina parcial activada de 60 a 80 segundos⁴¹.

Después de la fase aguda está indicado el uso de AO, a menos que exista una clara contraindicación. En los casos de TVC asociada con un factor de riesgo transitorio como infección, traumatismo o embarazo, es suficiente un periodo de tratamiento por 3 meses. En otras condiciones, con mayor riesgo de recurrencia, tales como estados protrombóticos, la duración de la anticoagulación debe ser mayor. Aunque no existen datos sólidos, usualmente se recomienda entre 6 y 12 meses, pero ocasionalmente se puede requerir tratamiento de forma indefinida. Se sugiere mantener la anticoagulación con índice internacional normalizado entre 2,0 y 3,0⁴⁴.

Tratamiento endovascular

Los agentes trombolíticos aplicados de manera local con acceso endovascular yugular o femoral han sido utilizados desde 1971. En la revisión de las dos series más grandes en las que se utilizaron agentes fibrinolíticos se logró la restauración del flujo sanguíneo en la mayoría de los casos (71,4%)^{45,46}. De acuerdo con los estudios existentes, el tratamiento fibrinolítico local restaura el flujo sanguíneo de manera más rápida y eficiente que la heparina, pero tiene la gran desventaja de incrementar el riesgo hemorrágico. Hasta el momento no existen indicaciones claras para el uso de agentes trombolíticos locales o sistémicos debido a la falta de estudios concluyentes que lo apoyen. Puede ser una alternativa para pacientes con TVC de mal pronóstico a pesar de tratamiento anticoagulante³⁴.

Existen otras opciones para el tratamiento endovascular tales como técnicas mecánicas de extracción del coágulo

mediante sondas, que reducen la dosis requerida de trombolítico y por lo tanto reducen el riesgo de hemorragia intracraneal⁴⁷.

Debido a que la evidencia actual es anecdótica y basada en series retrospectivas, es imposible por ahora extraer conclusiones respecto al beneficio de terapia endovascular en TVC.

Hemicraniectomía descompresiva

En los casos de HIC severa con poca o nula respuesta al tratamiento inicial debe considerarse la realización de craniectomía descompresiva. Esta tiene la utilidad de otorgar al parénquima cerebral una ventana para mitigar el exceso de presión intracraneal⁴⁸. Coutinho et al⁴⁹, en una pequeña serie de 3 casos, y posteriormente Théaudin et al⁵⁰, en una serie de 12 casos con TVC y evolución catalogada como "maligna", mostraron que la cirugía descompresiva además de salvar la vida de los pacientes mejoró el pronóstico funcional aun en pacientes con dilatación pupilar bilateral. En el estudio ISCVT la craniectomía descompresiva únicamente se utilizó en 9 pacientes (1,4% de los casos), lo que refleja el poco uso de esta medida en la práctica diaria.

Pronóstico

El advenimiento de los nuevos métodos de imagen y la oportunidad de tener un diagnóstico certero y tratamiento temprano, han ocasionado que en los últimos 30 años el pronóstico de la TVC se modifique favorablemente. Antes de la década de 1960 se le consideraba un padecimiento prácticamente mortal, posteriormente con el uso de angiografía se reportaba mortalidad entre el 30 al 50%⁵¹. En la década de 1980 con la llegada de la TC y la generalización de las series mostraron tasas diversas de mortalidad, desde 4 a 33%²⁵. Más recientemente y con la IRM las series reportan tasas de mortalidad en fase aguda del 4,3% y del 3,4% en la evolución posterior a 30 días. En el ISCVT la mortalidad global al final del seguimiento fue del 8,3%, mientras que en la revisión sistemática de 19 artículos se estimó que la mortalidad global en la fase aguda es del 5,6% y la mortalidad al final del seguimiento (12-145 meses) del 9,4%^{14,25,37,52,53}. En estos estudios se encontró que la mortalidad temprana fue secundaria a herniación transtentorial por lesiones múltiples, edema difuso o efecto de masa, mientras que las muertes que ocurren de manera más tardía fueron secundarias a sepsis, tromboembolia pulmonar, muerte súbita y otras relacionadas con el padecimiento de base. Otros estudios han encontrado que la hemorragia intracraneal en el momento del diagnóstico es un factor de mal pronóstico, ya que aumenta el riesgo de muerte y de discapacidad residual. Al igual que la hemorragia, las crisis convulsivas parecen constituir un factor de mal pronóstico además de que se presentan con mayor frecuencia cuando existe hemorragia intracraneal (55 versus 29%; $p < 0,0001$)³⁵. En un estudio observacional Mashur et al⁴⁸ encontraron que la mortalidad fue tres veces mayor en los pacientes que presentaron crisis convulsivas. Otros factores de mal pronóstico encontrados fueron la edad mayor a 37 años, el género masculino, estado de alerta valorado con escala de coma de Glasgow

menor a 9, alteraciones de las funciones mentales, TVC profunda, hemorragia intracraneal derecha, lesión de fosa posterior, papiledema, empeoramiento de déficits focales previos o *de novo*, neuroinfección y neoplasia maligna. Por otro lado, la HIC aislada y la edad joven fueron factores de buen pronóstico²⁴. La cefalea, síntoma presente al inicio en la mayoría de los pacientes con TVC se resuelve por lo general al cabo de un mes sin secuelas. Sin embargo, en algunos casos ($\geq 30\%$) la cefalea, ya sea de características tensionales o migrañosa, persiste a los seis meses⁵². Putaala et al⁵⁴, en un estudio retrospectivo con 91 pacientes, encontraron que en la evolución a seis meses los pacientes sin recalificación presentaban mayor frecuencia de cefalea residual.

En cuanto a la evolución funcional, en el ISCVT³⁵ se encontró que sólo el 5,1% de los pacientes presentó discapacidad residual grave, mientras que el 70-85% de los pacientes presentaron recuperación completa a los dos meses de seguimiento. La tasa de recurrencia global, de acuerdo con diferentes estudios, incluyendo una revisión sistemática, fue del 2,8/100 y en el 90% de los casos los pacientes se encontraban bajo tratamiento anticoagulante en el momento de la recurrencia. Se reportó un sitio venoso de trombosis diferente al cerebral en el 3,7% de los casos⁵⁵. Los pacientes con estados protrombóticos o con trombosis venosa profunda de miembros inferiores asociada son los que presentan un mayor riesgo de padecer recurrencia de trombosis. La tasa de recurrencia va desde el 0% en el primer año hasta el 12% a los 6,5 años^{52,53}.

Finalmente, en la actualidad se tienen identificados diversos factores de riesgo tanto congénitos como adquiridos que contribuyen al desarrollo de TVC. Las técnicas de diagnóstico con las que contamos hoy en día nos permiten identificar a individuos con un elevado riesgo innato para presentar enfermedades tromboticas. Podemos hacer uso de estas herramientas diagnósticas para aplicar medidas preventivas que nos lleven a evitar factores de riesgo adquiridos en individuos con predisposición mórbida. El desarrollo de nuevos fármacos antitrombóticos más seguros y eficaces nos conducirá sin duda a disminuir todavía más la morbilidad y mortalidad asociadas a enfermedades tromboticas cerebrales. La evolución de los métodos de diagnóstico por imagen y de la terapia endovascular será seguramente de enorme utilidad para mejorar el tratamiento y pronóstico de la TVC.

En conclusión, la TVC es un padecimiento neurológico con múltiples manifestaciones clínicas, cuyo diagnóstico requiere de la destreza del clínico. Los objetivos de su evaluación oportuna incluyen confirmar que se trata de una TVC y definir su mecanismo de patogénesis, así como establecer tempranamente el tratamiento adecuado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ribes MF. Des recherches faites sur la phlébite. Revue Médicale Française et Etrangère et Journal de Clinique de l'Hôtel-Dieu et de la Charité de Paris. 1825;3:5-41.

49. Coutinho JM, Majoie CB, Coert BA, Stam J. Decompressive hemicraniectomy in cerebral sinus thrombosis: consecutive case series and review of the literature. *Stroke*. 2009;40:2233–5.
50. Théaudin M, Crassard I, Bresson D, Saliou G, Favrole P, Vahedi K, et al. Should decompressive surgery be performed in malignant cerebral venous thrombosis?: a series of 12 patients. *Stroke*. 2010;41:727–31.
51. Dentali F, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2007;13:372–6.
52. De Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous thrombosis in a prospective series of 59 patients. For The Cerebral Venous Sinus Thrombosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:105–8.
53. Kenet G, Kirkham F, Niederstadt T, Heinecke A, Saunders D, Stoll M, et al., European Thromboses Study Group. Risk factors for recurrent venous thromboembolism in the European collaborative paediatric database on cerebral venous thrombosis: a multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2007;6:595–603.
54. Putaala J, Hiltunen S, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Recanalization and its correlation to outcome after cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci*. 2010;292:11–5.
55. Maqueda M, Thijs V. Risk of thromboembolism after cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol*. 2006;13:302–5.
56. Ehtisham A, Stern BJ. Cerebral venous thrombosis: a review. *Neurologist*. 2006;12:32–8.
57. Einhäupl KM, Villringer A, Haberl R. Clinical spectrum of sinus venous thrombosis. New York: Plenum; 1990.
58. Daif A, Awada A, al-Rajeh S, Abduljabbar M, al Tahan AR, Obeid T, et al. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke*. 1995;26:1193–5.
59. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology*. 1999;53:1537–42.
60. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *J Neurol*. 2000;247:252–8.
61. Breteau G, Mounier-Vehier F, Godefroy O, Gauvrit JY, Mackowiak-Cordoliani MA, Girot M, et al. Cerebral venous thrombosis 3-year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol*. 2003;250:29–35.
62. Libourel EJ, Ten Kate MK, Brouwer JL, Veeger NJ, van der Meer J. Contribution of multiple thrombophilic and transient risk factors in the development of cerebral venous thrombosis. *Thromb Res*. 2007;121:301–7.