

Revista Colombiana de Cardiología

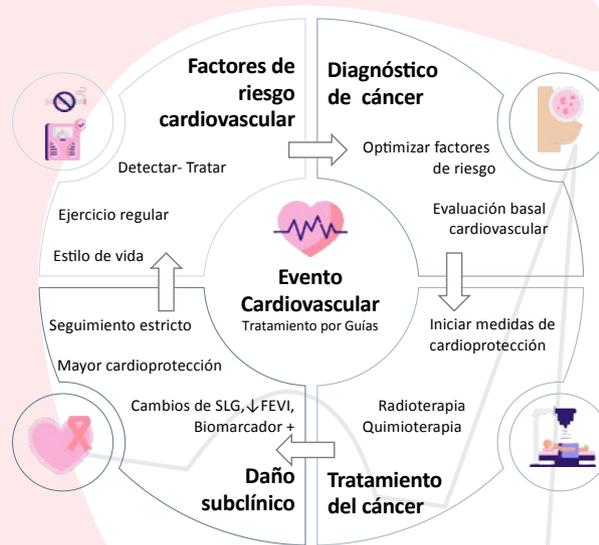
Volumen 28 Número 3

ISSN: 0120-5633

Mayo / Junio 2021

www.rccardiologia.com

www.revcolcard.org



- **Cardiología geriátrica: ¿estamos preparados para atender al adulto mayor?**
- **Carcinoma de seno y cardiotoxicidad**
- **Registro colombiano de falla cardíaca (RECOLFACA): metodología y datos preliminares**
- **Aplicación de una ley matemática exponencial a la dinámica cardíaca en 16 horas**
- **Endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud.**
- **Relación entre mortalidad y tratamiento recibido en endocarditis infecciosa**
- **Caracterización de pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección intermedia**
- **Efecto del programa de rehabilitación cardíaca**
- **Predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con falla cardíaca aguda**

Órgano oficial de la **Asociación**



SOCIEDAD COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR



PERMANYER
www.permanyer.com

Revista Colombiana de Cardiología

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Darío Echeverri

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

EDITOR EMÉRITO / EMERITUS EDITOR

Jorge León-Galindo

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

EDITORES ASOCIADOS / ASSOCIATE EDITORS

Claudia V. Anchique

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

Dagnóvar Aristizábal

Centro Clínico y de Investigación SICOR, Medellín, Colombia

Julián M. Aristizábal

Servicio de Electrofisiología, Clínica CES, Medellín, Colombia

Alberto Barón

Departamento de Cardiología, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia

Luis M. Benítez

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

Ricardo Bohórquez

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

Marisol Carreño

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

Alejandro Escobar

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

Edgar Hernández

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

Víctor M. Huertas

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

Nicolás I. Jaramillo

Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

Fernando Lizcano

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

Patricio López

Fundación Oftalmológica de Santander - Clínica FOSCAL, Bucaramanga, Colombia

Dora I. Molina

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

Guillermo Mora

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

Federico Núñez

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

Alejandro Orjuela

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

Ana C. Palacio

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

Clara I. Saldarriaga

Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia

Néstor Sandoval

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

Carlos E. Uribe

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

Miguel Urina

Fundación del Caribe para la Investigación Biomédica, Barranquilla, Colombia

Sebastián Vélez

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

COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL / INTERNATIONAL SCIENTIFIC COMMITTEE

Juan J. Badimón

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

Tomasa Centella

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

José G. Diez

Interventional Cardiology, Texas Heart Institute, Texas, Estados Unidos

José R. González-Juanatey

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

Andrés Iñiguez

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

Pedro Moreno

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

Carlos A. Morillo

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

Daniel J. Piñeiro

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

Héctor R. Villarraga

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

COMITÉ DE ARBITRAJE / REVIEW COMMITTEE

Ana C. Palacio

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

Dagnóvar Aristizábal

Centro Clínico y de Investigación SICOR, Medellín, Colombia

John Bustamante

Centro de Bioingeniería, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Nicolás I. Jaramillo

Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

Néstor Sandoval

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

Órgano oficial de la **Asociación**



SOCIEDAD COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA
CARDIOVASCULAR



PERMANER
www.permanyer.com

COMITÉ DE COMUNICACIÓN DIGITAL / DIGITAL COMMUNICATION COMMITTEE

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

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

Clara Saldarriaga
Unidad de Insuficiencia Cardíaca,
Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia

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

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

LISTA DE REVISORES / REVIEWERS LIST

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

colombia@permanyer.com



www.permanyer.com

 Impreso en papel
totalmente libre de cloro

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

Edición impresa en Colombia

ISSN: 0120-5633
Ref.: 6217AX203

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

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

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

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

Cardiología geriátrica: ¿estamos preparados para atender al adulto mayor?

Geriatric cardiology: are we ready to assist the older adults?

Alberto Barón-Castañeda*

Servicio de Cardiología, Clínica de Marly, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

La idea que la vejez está relacionada con cambios fisiopatológicos en el sistema cardiovascular data del siglo xvii, cuando sir Thomas Sydenham enunció su célebre frase: «El hombre tiene la edad de sus arterias». El envejecimiento poblacional es una realidad, en Colombia el 6.3% de la población es mayor de 65 años y la tendencia es al aumento progresivo; hay una gran cantidad de personas mayores de 85 años. Como consecuencia, la práctica de la cardiología moderna está cambiado del predominio de adultos de edad media, con enfermedad aterosclerótica, al tratamiento de pacientes de edad avanzada con todo tipo de enfermedades cardiovasculares. Los médicos nos debemos preparar para atender en forma idónea a los pacientes en edad geriátrica con problemas cardiovasculares.

Surge la pregunta: ¿se debe crear la especialidad de cardiología geriátrica? No es fácil dar una respuesta, pero es posible que, de acuerdo con la tendencia actual, esta sea la actividad principal de la mayoría de los cardiólogos¹. Quizás sea más sensato pensar que la cardiogeriatría no es una especialidad, sino una parte importante de la cardiología y de la geriatría. En el libro *Cardiología en atención primaria*, Danniell Forman describe: «La cardiología geriátrica es una subdisciplina de la cardiología orientada al estudio de la

complejidad y las características distintivas de los pacientes mayores con trastornos cardiovasculares»².

Las personas mayores tienen más probabilidad de sufrir enfermedades cardiovasculares como consecuencia de los cambios fisiológicos y patológicos que ocurren con el envejecimiento. Pueden ser cambios biológicos, como la longitud de los telómeros, la inflamación, la modificación en la estructura de las paredes vasculares y del miocardio, o la acumulación de colágeno y de calcio, cambios que disminuyen la elasticidad vascular y del corazón. La presencia de factores de riesgo y de enfermedades crónicas durante muchos años también puede afectar a la función cardiovascular³. Los cambios fisiológicos del envejecimiento determinan la vulnerabilidad de los individuos y la mayor complejidad de la enfermedad cardiovascular. Además, los síndromes geriátricos, como la multimorbilidad, la polimedición, la fragilidad, la discapacidad, la vulnerabilidad y el deterioro cognitivo, pueden influir en la fisiología, la presentación y el tratamiento de las enfermedades. Por estos motivos, la enfermedad cardiovascular en la población de mayor edad se comporta en forma diferente que en las poblaciones más jóvenes. La tasa de mortalidad asociada a la enfermedad cardiovascular es elevada. Asimismo, las enfermedades

Correspondencia:

*Alberto Barón-Castañeda

E-mail: albertobaronc@gmail.com

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

Fecha de recepción: 16-03-2021

Fecha de aceptación: 19-03-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000045

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):200-202

www.rccardiologia.com

cardiovasculares en las personas mayores son precursoras de declive funcional, debilidad, pérdida de la independencia y discapacidad.

Con el paso de los años, la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares aumenta en una manera exponencial. Algunos ejemplos son la enfermedad coronaria y cerebrovascular, la hipertensión arterial, las arritmias y las valvulopatías⁴. Se puede decir que la enfermedad cardiovascular es una enfermedad del envejecimiento. Hay enfermedades que son características de la población geriátrica, como la estenosis aórtica degenerativa y la disfunción del nodo sinusal.

El 75% de los pacientes mayores de 65 años presenta comorbilidad y su prevalencia aumenta con la edad. Las enfermedades más frecuentes son la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus*, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la apnea obstructiva del sueño, la enfermedad renal crónica, la enfermedad hepática, la enfermedad vascular, la enfermedad tumoral, la demencia, la depresión y la desnutrición. La comorbilidad se asocia con deterioro en la calidad de vida y con mayor mortalidad⁵. Se debe optimizar el manejo de la comorbilidad para lograr la estabilidad cardiológica.

La valoración de los cardiópatas mayores debe ser integral; además de la evaluación de los síntomas y de los signos cardiovasculares, la historia clínica debe incluir componentes clínicos, sociales, financieros y psicológicos del envejecimiento. En forma ideal, se debe incluir la valoración geriátrica integral, nutricional y farmacológica. Se recomienda utilizar escalas de fragilidad⁶ y recordar que algunas maniobras simples, como evaluar la fuerza al apretar la mano o la velocidad de la marcha, son útiles para juzgar la capacidad funcional. Se deben evaluar el estado cognitivo, la frecuencia de caídas, la depresión y la incontinencia urinaria.

La evaluación de los síntomas no es una tarea fácil, ya que pueden ser atípicos; algunos ejemplos son la enfermedad coronaria que se manifiesta con disnea, náuseas o diaforesis, o la insuficiencia cardiaca con confusión, irritabilidad y alteraciones gastrointestinales. Los síntomas pueden estar atenuados como consecuencia de una actividad física reducida, y en muchos casos la valoración es muy difícil debido a dificultades en la comunicación por déficit sensorial o alteración de la función mental. La información de los familiares es de ayuda.

Trabajamos en la época de la medicina basada en la evidencia, pero esa práctica profesional es difícil en

este grupo etario. La evidencia usada para elaborar las guías de práctica clínica por lo general no incluye a mayores⁷, y el manejo puede ser diferente debido a su comorbilidad. También se debe tener en cuenta la esperanza de vida cuando se define el tratamiento a seguir.

El manejo farmacológico igualmente es complicado, pues el envejecimiento modifica la farmacocinética de muchos fármacos. El riesgo de reacciones adversas farmacológicas es de tres a cinco veces mayor en los longevos, y estas son una causa frecuente de hospitalización y de muerte durante la estancia hospitalaria. Las reacciones adversas graves son más frecuentes con los medicamentos psicotrópicos y cardiovasculares. El efecto hipotensor de algunos fármacos puede exacerbar síntomas de hipotensión ortostática y además puede ser causa caídas y de deterioro de la función mental, y como consecuencia puede llevar a restringir la movilidad de los pacientes.

Con la finalidad de evitar errores en la prescripción de medicamentos en los adultos mayores se han desarrollado criterios fáciles de aplicar, como los STOPP/START⁸, que idealmente se deben evaluar antes de prescribir una formulación. En general se debe iniciar con la mitad de la dosis mínima recomendada e ir titulando lentamente hasta conseguir el efecto deseado, prescribir el mínimo número de fármacos posible y revisarlos con frecuencia para detectar fármacos repetidos. Se deben eliminar los fármacos innecesarios y los de eficacia dudosa. Es prudente comprobar si hay errores de cumplimiento, advertir e interrogar con frecuencia sobre el desarrollo de efectos secundarios, y conocer las interacciones más frecuentes.

El riesgo de complicaciones por procedimientos y por cirugía cardiovascular es mayor en los longevos. Sin embargo, a pesar de los riesgos, se pueden tener resultados muy buenos en pacientes mayores sometidos a procedimientos⁹.

Como conclusión, la cantidad de personas longevas con enfermedades cardiovasculares está en aumento. En su atención es muy importante tener en cuenta su comorbilidad y los síndromes geriátricos, en especial el estado de fragilidad y las expectativas de sobrevivida.

Bibliografía

1. Dodson JA, Matlock DD, Forman DE. Geriatric cardiology: an emerging discipline. *Can J Cardiol.* 2016;32:1056-64.
2. Forman DE, Fleg JL, Wenger NK. Enfermedad cardiovascular en las personas mayores. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editores. *Cardiología en atención primaria.* 11.^a ed. Madrid: Elsevier España; 2019. p. 590-703.

3. Vogeli C, Shields AE, Lee TA, Gibson TB, Marder WD, Weiss KB, et al. Multiple chronic conditions: prevalence, health consequences, and implications for quality, care management, and costs. *J Gen Intern Med.* 2007;22:391-5.
4. Jackson CF, Wenger NK, Jackson CF, Wenger NK. Cardiovascular disease in the elderly. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:697-712.
5. Sánchez-García E. Historia cardiológica. Comorbilidad. Aspectos farmacológicos. En: Díez-Villanueva P, editor. *Manual de cardiopatía en el paciente anciano.* Madrid: IMC; 2018. p. 17-24.
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-56.
7. Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. *BMJ.* 2012;344:e3445.
8. Delgado-Silveira E, Muñoz-García M, Montero-Errasquin B, Sánchez-Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44:273-9.
9. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, et al. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med.* 2004;141:186-95.

Adolfo de Francisco Zea. Homenaje a un gran hombre y un gran médico

Adolfo de Francisco Zea. A tribute to a great man and a great physician

Jorge León-Galindo*

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

Editor Emérito de la Revista Colombiana de Cardiología



El Dr. Adolfo de Francisco Zea partió dejando en las páginas de la historia una huella indeleble. No solamente sus compañeros de vida profesional y académica nos sentimos anonadados y tristes por su partida, sino que también el país entero le extrañará.

Quiero expresar mi agradecimiento a mi amigo el Dr. Guillermo Sánchez Medina, psiquiatra y psicoanalista excelso, quien completó datos importantes sobre el *curriculum vitae* del Dr. De Francisco. El Dr. Sánchez Medina y el Dr. De Francisco Zea fueron amigos muy cercanos desde su juventud, y su amistad recorrió sus vidas a lo largo de los años. El Dr. Sánchez Medina

comenta sobre las reuniones realizadas en forma periódica en su casa, los sábados a las 11 de la mañana, las cuales se prolongaban hasta las 15:30 si el Dr. De Francisco se quedaba para almorzar, y si no lo hacía, terminaban a la 1:30. Eran reuniones en las que trataban asuntos intelectuales, históricos, científicos y académicos, aunque también asuntos personales. Traigo este recuerdo revelador de la personalidad de los actores, la disciplina y la necesidad de intercambiar conceptos para así aclarar sus ideas.

El Dr. De Francisco Zea fue uno de esos personajes que es difícil olvidar. Le recuerdo por su gallardía innata, su amabilidad permanente, siempre respetuoso con las ideas de su interlocutor, aunque también agudo y preciso en sus conceptos. Elegante y educado en su vestir y comportamiento, y a su vez sencillo en el trato.

En este punto quiero narrar el hecho anecdótico durante el cual conocí a Adolfo, allá en el siglo pasado, a finales de la década de 1950, periodo «pre-marcapasos cardíaco». Mi padre, el Dr. Darío León Rey, llamó a su amigo el Dr. Adolfo de Francisco, quien recién había llegado de su entrenamiento en el exterior, para que evaluara a mi tío bisabuelo Eduardo Venegas Andrade, octogenario que presentaba una bradicardia grave con episodios a diario de pérdida de conocimiento. Conocí a Adolfo, y lo recuerdo claramente,

Correspondencia:

*Jorge León-Galindo

E-mail: jleongalindo@gmail.com

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

Fecha de recepción: 16-06-2021

Fecha de aceptación: 17-06-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000047

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):203-206

www.rccardiologia.com

gateando «en cuatro patas» buscando un tubo metálico en un baño de la casa para conectar el cable del polo a tierra para disminuir la interferencia en el trazo del electrocardiograma tomado en un electrocardiógrafo, creo que era un Sanbom con caja de madera. Recuerdo que le encontró un bloqueo auriculoventricular completo y lo que presentaba el paciente correspondía a lo descrito por los doctores irlandeses William Stokes y Robert Adams. En ese entonces yo tenía alrededor de 13 años y mi hermano Darío tenía 16. El Dr. De Francisco y nuestro padre nos enseñaron cómo realizar las maniobras de reanimación para aplicarlas cada vez que nuestro tío Eduardo perdiera el conocimiento. Con mi hermano Darío nos alternábamos en turnos para estar al lado de su cama. Desafortunadamente, mi tío Eduardo falleció por esta causa, pues no alcanzó a vivir la época del marcapasos, que llegó unos años más tarde. Este fue mi primer encuentro con la cardiología.

El recuerdo del Dr. De Francisco perdurará en la memoria de la medicina, y especialmente en el campo de la cardiología, por sus valiosos aportes. Recuerdo con el Ing. Jorge Reynolds cuando le hicimos una entrevista en su casa para conseguir datos para el libro que estábamos elaborando sobre la Historia de la Cardiología en Colombia. En esa ocasión tuve la oportunidad de conocer a sus queridas mascotas, Lolita y Salvador, dos gatos preciosos que no se despegaron de su lado durante toda la entrevista. Recordaban que al regresar al país tanto el Dr. De Francisco como el Ing. Reynolds se vincularon a la Fundación A. Shaio, alrededor de 1957. Ellos, junto con el Dr. Rubén Salazar, eran los que calibraban el electrocardiógrafo y la máquina de circulación extracorpórea para las cirugías cardíacas. Cuenta el Dr. Reynolds que calibrar esa máquina no era labor de poca monta, pues duraban dos días haciéndolo antes de la cirugía. El Dr. De Francisco participó en investigaciones sobre el efecto de las alturas en el sistema cardiovascular y respiratorio, junto con los Dres. Enrique Urdaneta, Gustavo Restrepo y Rubén Salazar. El Dr. De Francisco fue quien montó un cuarto con especificaciones para realizar y determinar el metabolismo basal, y medir el consumo de oxígeno en un paciente.

A continuación, trataré de traer lo más relevante del extenso y valioso *curriculum vitae* del Dr. De Francisco. Se graduó de bachiller del Liceo Cervantes, en Bogotá. Terminó los estudios de medicina en la Universidad Nacional, en noviembre de 1952, con la tesis *La comunicación interauricular*. En esta Universidad obtuvo la Matrícula de Honor en 1948, el Grado de Honor de la

Facultad de Medicina en 1950 y la Medalla del Internado en 1952, en el Hospital San Juan de Dios. Luego hizo su internado en Medicina Interna en la New York University, en el Bellevue Hospital de Nueva York (julio de 1953 a julio de 1954). Fue médico residente en el Bellevue Hospital, Cornell University, Nueva York (1954 a 1955). Fue becario de la American Heart Association como Research Fellow, Cornell University. También fue becario en el Instituto Nacional de Cardiología de México, Ciudad de México, (julio de 1955 a noviembre de 1956). Ejerció como médico asistente del British Heart Hospital y becario del British Council, Londres (1958). Fue médico asistente en hemodinamia y angiografía en el Hospital Boucicaut, y becario de la Alianza Francesa, París (1964). Realizó la especialidad en Psicoanálisis en el Instituto Colombiano de Psicoanálisis, título de Analista (1969 a 1973).

Fue Jefe de Clínica Médica en el Hospital San Juan de Dios (1957-1958), profesor auxiliar de Medicina Interna, Universidad Javeriana (1960-1963); perteneció al grupo de fundadores de la Fundación Abood Shaio (1957-1968); miembro del Departamento de Medicina Interna en el Hospital de La Samaritana (1960); jefe del Departamento de Medicina Interna de la Universidad Nacional (1965-1967); presidente de la Sociedad Colombiana de Medicina (1963-1965); presidente del IV Congreso Colombiano de Cardiología, Bogotá (agosto de 1963), presidente de la Asociación Colombiana de Medicina Interna (1966-1968); presidente del VII Congreso Nacional de la Asociación Colombiana de Medicina Interna (Bogotá, 1967); miembro del Comité Médico del Hospital San Juan de Dios (1965-1967); miembro del Personal Docente y de la Junta Administradora del Hospital Neuropsiquiátrico de Mujeres (1965-1967), de la cual fue presidente; miembro asociado de la Academia Nacional de Medicina (1966), nombrado como Miembro de Número (1973) y Miembro Honorario en el año 2011.

Fue director general del Instituto Colombiano de Seguros Sociales (1968-1970); delegado de Colombia en la Reunión sobre Salud y Bienestar Social en las Naciones Unidas, Nueva York (septiembre 1968); miembro del Comité de Expertos en Salud, Seguridad Social y Educación Médica, Washington (agosto 1969); Conferencia José María Lombana Barreneche de la Asociación Colombiana de Medicina Interna (agosto 1972) y de la Cuarta Conferencia Alfonso Uribe Uribe, *El hombre frente a la muerte*, Universidad Nacional (1991).

También fue Miembro de Número de la Academia Colombiana de Historia (2002), de la Academia de la Lengua (2008) y de la Academia de Historia de Bogotá,

Miembro Correspondiente de la Academia de Medicina de Medellín (1974) y Miembro Emérito de la Sociedad Colombiana de Cardiología (2000); Miembro Honorario de la Sociedad Colombiana de Psiquiatría (1970) y miembro de seis sociedades científicas nacionales más. Perteneció a sociedades extranjeras, como la Royal Society of Medicine, la Sociedad de Cardiología de México, la International Cardiovascular Society, la Asociación Latinoamericana de Academias Nacionales de Medicina, la Societé Internacionale de Medicine Interne (Suiza), la Real Academia de la Historia y la Real Academia de la Lengua (España).

Fue receptor de numerosas distinciones y condecoraciones. Con razón, el Dr. Sánchez Medica considera que son pocos los colombianos que hayan recibido tal número de condecoraciones y distinciones como las que le fueron otorgadas al Dr. De Francisco Zea. Para iniciar mencionaré las más relevantes, como la Orden de Boyacá, Gran Cruz (1970), la Orden Civil Antonio Nariño, la Cruz de Esmeralda, categoría Precursor (1976), la Medalla de Fisiología, Universidad Nacional (1946), la Medalla del Internado U. Nacional (1952), la Orden Carlos Echeverri Herrera del Instituto Colombiano de los Seguros Sociales (2000), la Gran Cruz de Oro de la Beneficencia de Cundinamarca (1976) y la Cruz de Oro de la Fundación Hospital San Carlos (1990). Fue honrado con una Placa de Plata del Instituto Colombiano de Seguros Sociales, como Director (1971), y con la Placa de Plata del Hospital San Juan de Dios, como Director (1985). Recibió la distinción de Maestro en Medicina Interna y Cardiología del Departamento de Medicina Interna de la Fundación Santa Fe de Bogotá (2008).

Fue autor de numerosos artículos científicos e históricos, y de libros como *El Dr. José Félix Merizalde y la medicina a comienzos del siglo XIX en Santa Fe de Bogotá*, *El Humanismo y la Medicina*, *Luís Zea Uribe, su vida y su época*, *La locura de Don Quijote y Sobre Ideas y Muerte*. Fue coautor del *Gran Libro de Colombia* y de *Páginas de su historia; libro del bicentenario*. Recibió por la Academia Nacional de Medicina el Bastón de Oro en Honor a una Vida.

El Dr. De Francisco fue un intelectual inquieto. Exploró campos en el terreno de la medicina interna, en especial en cardiología, pero esa inquietud intelectual no se limitó al campo científico sino que alcanzó también al histórico, investigando lo ocurrido en el tiempo pasado en los ámbitos médico, social y político de nuestro país, y su relación con el mundo analizando lo ocurrido y su influencia con el presente. Historiador, escritor insigne y letrado reconocido por las Academias

de la Lengua y de la Historia, y profundo conocedor de la salud pública en nuestro país, a la cual aportó importante contribución. Inquieto por la situación hospitalaria, logró grandes avances en su desarrollo, y uno de sus mayores retos y preocupaciones fue el mejoramiento de la seguridad social de los colombianos.

No quiero dejar de mencionar y recordar con gran placer, y también con gran nostalgia, los desayunos los días jueves en la cafetería de la Fundación Santa Fe de Bogotá, luego de la reunión semanal de la Sección de Cardiología, cuando disfrutamos las discusiones entre los Dres. Gustavo Restrepo, Enrique Urdaneta y Adolfo de Francisco sobre hechos históricos, sobre lo ocurrido en las batallas de las guerras europeas, como en la Segunda Guerra Mundial cuando argumentaban sobre por qué en la batalla de Dunkerque, en 1940, cerca de 340,000 soldados ingleses y franceses fueron rescatados por los aliados del ejército alemán de una muerte evidente. Discutían sobre quién fue el que dio la orden de suspender el ataque alemán para aniquilar a estos miles de soldados, si la orden fue dada por Hitler directamente o por el general Von Rundstedt, o si tuvo que ver en esta decisión la influencia política del primer ministro inglés Winston Churchill. También las conversaciones se extendían a otros campos históricos, tales como los «asuntos de faldas» en las cortes europeas o la enfermedad que padecía determinado monarca o reina, y de cuál fue la causa de su muerte. Sobre Catalina la Grande de Rusia, discutían si su amante Grigori Orlov, quien depuso y mandó matar a Pedro III el 17 de julio de 1762, lo hizo o no por orden de Catalina para tomar el trono. Tales argumentaciones históricas se extendían también al campo médico, y en especial las relacionadas con la realeza europea, como si la dolencia del trasero del Rey Sol Luis XIV de Francia tuvo que ver con decisiones políticas tomadas por el rey, debido a que el pobre paciente tenía grandes dificultades en poner sus posaderas en una silla, y sobre todo en una silla de montar a caballo, que era el medio de transporte en esa época; luego de innumerables tratamientos, fue el cirujano Félix de Tassy quien operó y alivió el problema hemorroidal y su fístula. Comentaban que el rey, en agradecimiento, le pagó generosamente en dinero y también con una finca en Normandía, y le concedió un título nobiliario. La curación del rey fue motivo de regocijo del pueblo francés, y Jean Baptiste Lully compuso un himno exaltando la sanación de Luis XIV, *Grand Dieu sauve le Roi*, que más tarde inspiró a Handel para componer el himno de Inglaterra, *God save the Queen* o *God save the King*.

En días pasados tuve el gusto de hablar con su hija Diana, a quien al recordar a su padre le generó una reacción de jovialidad y de orgullo, y en su cara se reflejó una sonrisa. Esta reacción irradiaba la remembranza de la personalidad de Adolfo, alegre, positivo y fino en sus comentarios. «Para mostrarte cómo era mi padre —me comentó Diana— te contaré un episodio que pasó un par de meses atrás de su muerte. Estando en el Servicio de Urgencias de la Fundación Santa Fe, día congestionado con pacientes con COVID-19 y con otras causas médicas, mi padre esperaba pacientemente sentado a que le atendieran debido a una dolencia que tenía. Al pasar el tiempo, cansado y molesto por los síntomas que le aquejaban, quiso llamar la atención para ser atendido. Sacó su pipa, también emblema de su personalidad, la encendió y luego de una profunda inspiración expelió una gran bocanada de humo, disparando las alarmas electrónicas y también del personal médico y de enfermería, quienes inmediatamente asistieron donde se encontraba y alguien le preguntó muy respetuosamente por qué fumaba dentro del hospital, a lo que respondió: “solamente quería dejarles saber que estoy esperando a que me atiendan”».

El Dr. De Francisco fue parte de una familia tradicional bogotana. Su padre, el Dr. Jorge de Francisco Cabo, médico especializado en inmunología y dedicado al laboratorio clínico; su madre, Doña Elvira Zea Hernández. Él fue el menor de tres hijos. Se casó con

Doña Gloria Serpa Flórez, mujer con gran inquietud intelectual, con Grado en Filosofía y Letras de la Universidad de los Andes. Tuvieron cinco hijos; Gloria, la mayor, vive en Kansas, Estados Unidos, está casada con un médico urólogo y tienen dos hijos, uno de ellos médico; luego sigue Martha, ingeniera de sonido, tal vez una de las primeras mujeres que estudiaron ingeniería de sonido en el mundo, que vive en Montreal, Canadá, y trabaja en la Universidad de McGill; la tercera es Diana, matemática, que ha trabajado en la enseñanza de esta ciencia por 40 años en el Colegio Andino, también es cantante y pertenece a la Coral Santa Lucía; luego Andrés, médico especialista en medicina tropical y social, que ha trabajado con la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud; y Adolfo es el menor, dedicado al servicio social, a la ayuda de los necesitados y también a diferentes empresas en su organización y supervisión. El Dr. De Francisco se casó en segundas nupcias con Doña Alicia Jungüito (q.e.p.d), quien le acompañó en las últimas décadas de su vida.

El Dr. De Francisco partió y dejó una huella indeleble en sus pacientes, para quienes no solo fue su médico, sino también su amigo y su guía. En sus colegas permanecerá el recuerdo de su amabilidad, caballerosidad y compañerismo. Sus amigos le recordaremos con admiración y respeto, y sus hijos y nietos transmitirán su gran legado a sus descendientes. Su ejemplo perdurará en el tiempo.

Carcinoma de seno y cardiotoxicidad

Carcinoma of the breast and cardiotoxicity

Heidy Roncancio-Martínez¹ y Mónica Jaramillo-Jaramillo^{2*}

¹Departamento de Cardiología Clínica, Clínica del Country; ²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia

Resumen

En las mujeres, la enfermedad cardiovascular y el cáncer de mama representan respectivamente la primera y la quinta causas de mortalidad, y tienen varios factores en común, como la edad, la dieta, la obesidad, el tabaquismo y el sedentarismo. En el cáncer de mama, el diagnóstico temprano y el tratamiento multimodal han mejorado el pronóstico y la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, el cáncer de mama y las terapias utilizadas para su control (quimioterapia y radioterapia) pueden tener un impacto negativo en el sistema cardiovascular y producir alteraciones como disfunción ventricular, arritmias, miocarditis o enfermedad cardiovascular aterosclerótica acelerada. Cobran vital importancia la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción cardíaca y de otras complicaciones cardiovasculares, ya que para algunas la mortalidad es mayor que la del cáncer de mama. Es fundamental que toda paciente con cáncer de mama que vaya a iniciar tratamiento por oncología sea evaluada en cuanto a sus factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. Los marcadores séricos, como la troponina y el péptido natriurético B, junto con el electrocardiograma y el ecocardiograma, pueden ser utilizados para la monitorización y la prevención de la cardiotoxicidad. Se resumen las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular de las pacientes en tratamiento para cáncer de mama.

Palabras clave: Cardiotoxicidad. Insuficiencia cardíaca. Carcinoma de mama. Enfermedad cardiovascular.

Abstract

Cardiovascular disease and breast cancer are the first and fifth cause of death among women worldwide, respectively. These diseases share several risk factors (age, diet, obesity, smoking, etc.) and early diagnosis and treatment have led to improving prognosis and survival. However, the increase in the risk of developing cardiotoxicity (manifested as ventricular dysfunction, arrhythmias, cardiovascular disease, etc.) associated with breast cancer treatment (chemotherapy and radiotherapy) could limit its use. Accordingly, there is an increasing importance of optimizing the prevention, diagnosis and treatment of cardiac dysfunction and cardiovascular complications developed as a result of breast cancer treatment. Risk factors for cardiovascular disease should be assessed for every patient with breast cancer scheduled to receive oncology treatment. This evaluation could include an electrocardiogram, an echocardiogram and biomarkers such as troponin levels and BNP in order to perform a risk assessment and monitoring of cardiotoxicity. Here, we summarize the recommendations regarding the diagnosis and management of breast cancer patients at risk of developing treatment-induced cardiotoxicity.

Key words: Cardiotoxicity. Heart failure. Breast carcinoma. Cardiovascular disease.

Correspondencia:

*Monica Jaramillo-Jaramillo

E-mail: mjaramil@uniandes.edu.co

Fecha de recepción: 10-05-2020

Fecha de aceptación: 11-03-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000048

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):207-216

www.rccardiologia.com

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

Introducción y consideraciones epidemiológicas

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en las mujeres y comparte con el cáncer de mama (CM) varios factores de riesgo (FR), como la edad, la dieta, la obesidad, el tabaquismo y la vida sedentaria, entre otras¹.

En los Estados Unidos de América, la ECV afecta aproximadamente a 47.8 millones de mujeres y el CM aproximadamente a 3.32 millones¹.

La incidencia de CM se ha incrementado un 3.1% anualmente, desde 641,000 casos en 1980 hasta más de 1.6 millones de casos para 2010².

En 2018, el CM fue la malignidad más diagnosticada y la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres. Se estima que durante ese año se diagnosticaron cerca de 2.1 millones de nuevos casos de CM en los Estados Unidos de América, lo cual representa uno de cada cuatro cánceres diagnosticados³.

Los avances en el diagnóstico y el tratamiento del CM han llevado a un mejor pronóstico y una alta proporción de sobrevivientes a largo plazo. Casi el 90% de las mujeres diagnosticadas de CM sobrevivirán más de 5 años⁴.

La incidencia varía entre los países de altos ingresos (92 por 100,000 habitantes en América del Norte) y los países de bajos ingresos (27 por 100,000 habitantes en África y Asia Oriental), debido a diferencias en los FR y a la disponibilidad de pruebas de detección temprana. En consecuencia, en los países de altos ingresos el CM suele ser diagnosticado en un estadio temprano y tiene mejor pronóstico que en los países de menores ingresos, lo cual se traduce en una mayor mortalidad en estos últimos².

Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y cáncer de mama

El riesgo de desarrollar CM se incrementa con la edad, desde 1 de cada 49 mujeres entre el nacimiento y los 49 años hasta 1 de cada 14 mujeres si tienen 70 años o más⁵. Entre los FR establecidos para el desarrollo de CM se encuentran el antecedente familiar de la enfermedad, las mutaciones BRCA1 o 2, la nuliparidad, la menarquia temprana, la menopausia tardía, el consumo de alcohol, el sedentarismo, el sobrepeso, el uso de hormonas exógenas y la radiación en el tórax. La lactancia y la actividad física son factores protectores⁶.

Existen FR en común para el desarrollo de CM y enfermedad cardiovascular, que deben ser prevenidos y tratados.

Según la Organización Mundial de la Salud, en torno a un 30% de las muertes por cáncer se deben a cinco FR, entre los que tienen gran importancia la alimentación (índice de masa corporal elevado, consumo insuficiente de frutas y verduras), el ejercicio físico (falta de ejercicio) y el consumo de tabaco y alcohol. El tabaquismo es el factor de riesgo que por sí solo provoca una mayor mortalidad por cáncer, aproximadamente un 22% de las muertes por cáncer en general (Fig. 1).

Riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama

El CM puede tener un impacto cardiovascular negativo (por ejemplo, disfunción ventricular y acelerar la ECV), y en las mujeres con ECV preexistente esto puede influenciar la toma de decisiones acerca del tratamiento del cáncer. Las mejoras en la detección y el tratamiento del CM han llevado a un aumento de la supervivencia de estas pacientes, pero también se ha visto que se ha incrementado el riesgo de complicaciones cardíacas a largo plazo secundarias a la quimioterapia.

Uno de los efectos secundarios más limitantes que generan la quimioterapia y la radioterapia es la cardiotoxicidad, y se conoce que el tratamiento oncológico y hematológico triplica el riesgo de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo⁷. Limitar el tratamiento oncológico debido a la aparición de toxicidad cardiovascular puede impedir usar terapias potencialmente curativas, mientras que infraestimar este riesgo puede comprometer la supervivencia a largo plazo⁸.

Para las mujeres mayores, la ECV representa una mayor amenaza de mortalidad que el CM¹.

Varias terapias adyuvantes contra el CM pueden causar una amplia gama de complicaciones cardíacas agudas y tardías; tema actual de preocupación teniendo en cuenta el aumento del número de sobrevivientes de CM a largo plazo y la tendencia a combinar dos o más terapias potencialmente cardiotoxícas en el contexto adyuvante⁴.

El pronóstico de las mujeres mayores con CM se ve afectado por el manejo efectivo de su comorbilidad, que incluye hipertensión arterial y diabetes *mellitus*. Si no se identifican ni se tratan los FR cardiovasculares se puede generar un riesgo mayor para la salud que el CM por sí solo¹.

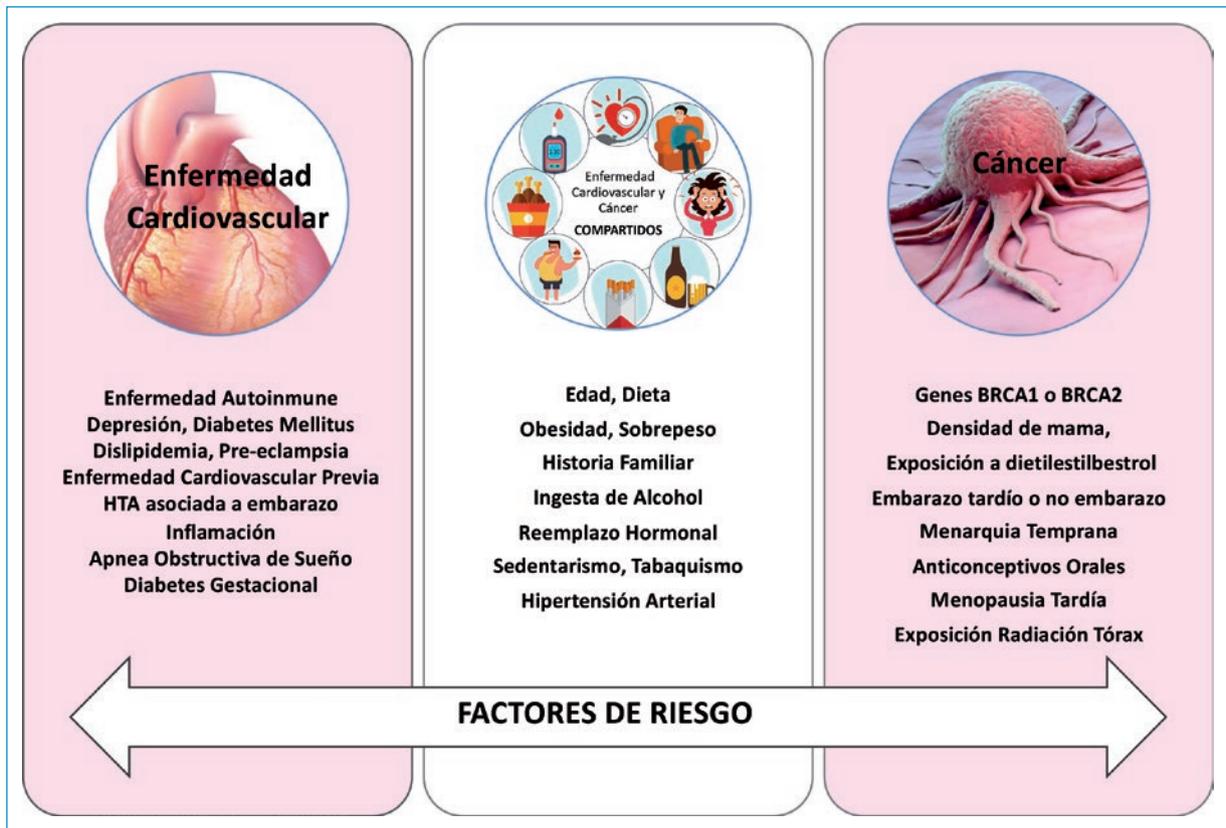


Figura 1. Intersección entre factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y cáncer de mama. Contenido adaptado de: Mehta LS, et al.¹

Efectos cardiovasculares del tratamiento del cáncer de mama

El tratamiento del CM puede dar lugar a distintos efectos secundarios cardiovasculares, que pueden ser agudos o tardíos, reversibles o irreversibles. Se han descrito desde disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca hasta arritmias e isquemia miocárdica¹.

Cada tratamiento empleado tiene distintos efectos cardiovasculares (Tabla 1). El riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas depende de la dosis acumulativa. Por ejemplo, la doxorubicina se asocia con una incidencia de falla cardíaca⁹ del 3% al 5% con una dosis acumulada de 400 mg/m², del 7% al 26% con dosis de 550 mg/m², y del 18% al 48% con dosis de 700 mg/m².

En un metaanálisis que incluyó una cohorte de unos 29,000 pacientes se observó cardiotoxicidad grave asociada con trastuzumab en aproximadamente el 3% de ellos, con una incidencia creciente hasta el 19% entre pacientes mayores, fumadores y con diabetes, hipertensión o ECV^{9,10}.

Monitorización y prevención de la cardiotoxicidad

Las mujeres con CM y aquellas con ECV comparten numerosos FR^{1,4}. Actualmente no hay escalas prospectivas que valoren de forma conjunta el riesgo cardiovascular y de cardiotoxicidad, y las escalas tradicionales subestiman el riesgo asociado al tratamiento del cáncer¹¹. Sin embargo, se recomienda estratificar el riesgo cardiovascular usando las escalas disponibles antes de iniciar el tratamiento antitumoral, y evaluar la presencia de FR que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares durante el tratamiento antitumoral¹².

El tratamiento de los FR cardiovasculares en cualquier paciente es importante y ello es igualmente válido para la población de pacientes con cáncer¹³. El esquema de monitorización varía según los esquemas del tratamiento del cáncer.

Biomarcadores

En situaciones seleccionadas, los biomarcadores cardíacos pueden ayudar a detectar o predecir

Tabla 1. Tratamiento del cáncer y efectos adversos cardiovasculares

Agentes quimioterapéuticos.	Efecto cardiovascular
Antracíclicos (eg, doxorubicina, epirrubicina).	Disfunción ventricular izquierda, falla cardíaca, miocarditis, pericarditis, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular
Agentes alquilantes: (p. ej., cisplatino, ciclofosfamida)	Disfunción ventricular izquierda, falla cardíaca, miocarditis, pericarditis, trombosis arterial, bradicardia, fibrilación auricular, taquicardia supraventricular.
Taxanos: (p. ej., paclitaxel)	Bradicardia, bloqueo cardíaco, extrasístoles ventriculares.
Antimetabolitos (p. ej., 5-fluorouracilo, capecitabina)	Trombosis coronaria, Espasmo coronario, fibrilación auricular, taquicardia y fibrilación ventricular.
Terapia neurohormonal. (p. ej., tamoxifeno, anastrozol, letrozol)	Trombosis venosa, tromboembolismo, Enfermedad arterial periférica, arritmia, Enfermedad valvular, pericarditis, falla cardíaca.
Terapias dirigidas por HER-2 (p. ej., trastuzumab, pertuzumab)	Disfunción ventricular izquierda.
Quinasa dependiente de ciclina 4/6 Inhibidores (p. ej., palbociclib, ribociclib)	Prolongación QTc.
Radioterapia	Enfermedad coronaria, miocarditis, enfermedad valvular, pericarditis.

toxicidades cardiovasculares, en particular cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca. El papel exacto y el momento de la medición de los biomarcadores en cada paciente sometida a quimioterapia con medicamentos potencialmente cardiotóxicos aún no se ha determinado¹⁴.

La troponina y el péptido natriurético B están siendo utilizados de manera no sistemática para la identificación temprana, la estratificación del riesgo y la monitorización de la cardiotoxicidad relacionada con la quimioterapia. En el tratamiento del CM, la troponina es un marcador sensible y específico de lesión miocárdica en los pacientes tratados con quimioterapia, y lo mismo ocurre con el péptido natriurético B. Varios estudios concluyen que el incremento de las cifras de troponina y de péptido natriurético B indica lesión subclínica¹⁵.

El momento específico para medir los biomarcadores cardíacos en relación con la troponina varía significativamente en diferentes estudios. En pacientes seleccionados de alto riesgo, o en aquellos que reciben altas dosis de quimioterapia potencialmente cardiotóxica (en especial antraciclina), debe considerarse la evaluación de los biomarcadores antes del inicio, ya que puede identificar a los pacientes con mayor riesgo para desarrollar disfunción cardiovascular^{14,16}.

Electrocardiograma basal

La importancia de la prolongación del QTc como parámetro de seguridad de los medicamentos es ampliamente reconocida, y especial atención merecen los pacientes que recibirán inhibidores de la tirosina cinasa dependientes de la ciclina (ribociclib). Se debe obtener un electrocardiograma al inicio del tratamiento y realizar controles periódicos⁸.

Ecocardiograma

El ecocardiograma como método de monitorización para evaluar la función ventricular está indicado cuando se utilicen medicamentos con potencial de producir falla cardíaca o disfunción ventricular izquierda. En estos pacientes es obligatoria la evaluación basal de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y de la función diastólica; por ejemplo, en pacientes que reciben antraciclina o trastuzumab^{8,14}.

Identificar a los pacientes que tienen compromiso subclínico de la función ventricular es la estrategia ideal. Varios expertos recomiendan, para la detección de la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, realizar *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo, y si se observa un porcentaje relativo de reducción > 15% en el ecocardiograma de control con respecto al basal se considera anormal y predictor de falla cardíaca¹⁷.

Para las pacientes con CM en tratamiento con terapia endocrina sin FR cardiovasculares no se recomienda el monitoreo sistemático de la toxicidad cardiovascular⁸.

Tratamiento de la enfermedad cardiovascular en las mujeres con cáncer de mama

Entre las sobrevivientes de CM merece una atención especial la ECV, ya que representa la segunda causa de muerte en la población total y la primera en las

mujeres posmenopáusicas con CM y receptores hormonales positivos (RH+)18. Además de los FR cardiovasculares preexistentes, algunas de las terapias usadas en el tratamiento del CM pueden afectar en forma directa o indirecta la función y la homeostasis cardiovasculares.

Tratamiento multimodal contemporáneo en pacientes con cáncer de mama

El tratamiento actual del CM incluye cirugía, radiación y tratamientos sistémicos que tienen como objetivo llegar a todas las células cancerosas del cuerpo, independientemente de su ubicación. Los tratamientos comprenden quimioterapia, terapia endocrina y terapia dirigida, con anticuerpos e inmunoterapia. La elección, el tiempo y la secuencia de tratamiento en cada paciente se basan en las características del tumor y los factores clínicos, incluyendo el estado funcional de la paciente y su comorbilidad8.

Las decisiones de tratamiento se basan en la biología del tumor y en factores clínicos. En términos generales, el CM puede dividirse en tres subgrupos diferentes: con receptores hormonales positivos (HR +), con receptores positivos del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 +) y triple negativo8.

El tratamiento multimodal se reserva para pacientes en estadio temprano en quienes la curación es la meta. La mayoría de las pacientes con enfermedad metastásica se consideran incurables y el objetivo es prolongar la vida manteniendo una buena calidad de esta.

La radiación disminuye el riesgo de mortalidad por CM, pero puede aumentar la mortalidad no relacionada con el CM, debido a un exceso de muerte por ECV. El aumento del riesgo se observa tempranamente después de la exposición y continúa al menos durante 20 años19.

Estrategias preventivas para minimizar el riesgo antes de iniciar el tratamiento

– Evaluación global de los FR cardiovasculares y su manejo: el CM y la ECV comparten FR comunes. Se cree que aproximadamente el 80% de las ECV podrían prevenirse con la modificación de los FR, promoviendo una dieta saludable, actividad física, un peso saludable, abstinencia de tabaco, control de la presión arterial, manejo de la diabetes *mellitus* y un buen perfil lipídico. La adherencia a comportamientos de salud cardiovascular ideales de la campaña *Life's Simple 7 Health* de la American Heart

Association se asocia con una tendencia a la disminución del CM, y el manejo intensivo de estos FR cardiovasculares puede reducir sustancialmente el riesgo de desarrollar cáncer. Modificar los FR cardiovasculares podría prevenir algunos casos de CM y disminuir la mortalidad de causa cardiovascular2. Se necesitan estrategias efectivas y viables para mitigar el riesgo de ECV en pacientes con cáncer. Se debe obtener la historia clínica completa, revisar las medicaciones actuales y la adherencia terapéutica, realizar una exploración física completa, desarrollar un plan individual de tratamiento para la paciente, verificar que esté tomando la medicación cardioprotectora apropiada, identificar los FR modificables, establecer metas para el control de los FR y un protocolo para evaluar su logro, desarrollar un plan que resuma las metas a largo plazo, e identificar el proveedor de salud responsable para el seguimiento de estas metas20.

Detección de los pacientes con riesgo aumentado de cardiotoxicidad, búsqueda de ECV y evaluación de la función cardíaca: el primer paso es una evaluación basal cuidadosa de los FR cardiovasculares mediante anamnesis, exploración física y medición basal de la función cardíaca. Los biomarcadores cardíacos (péptidos natriuréticos y troponinas) pueden ser considerados para compararlos durante el seguimiento. De acuerdo con el riesgo individual de las pacientes, en algunas se debe descartar enfermedad coronaria y en otras hay que realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones para medición del QTc. Es crucial detectar anomalías cardíacas subclínicas, las cuales pueden influir en las decisiones clínicas sobre la elección de la quimioterapia, la indicación de cardioprotección o la necesidad de un seguimiento más estricto. En caso de detectar ECV, esta debe tratarse. La evaluación del riesgo basal permite la interpretación apropiada de los resultados y de los cambios durante el monitoreo regular. Las pacientes con alto riesgo de presentar cardiotoxicidad deben ser examinadas por un cardiólogo experimentado, y si el riesgo de la paciente es muy elevado se evitará el uso de tratamientos cardiotoxicos21.

Estrategias preventivas para minimizar el riesgo durante un tratamiento para el cáncer de mama potencialmente cardiotoxico

– Estrategias oncológicas para mitigar la cardiotoxicidad: el acercamiento multidisciplinario para el

cuidado de pacientes expuestos a tratamiento multimodalidad del cáncer ha resultado en un aumento del entendimiento del mecanismo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento. Entre las estrategias se encuentran:

- **Dexrazoxano:** es un agente quelante que liga el hierro intracelular, disminuyendo la formación de radicales libres y la apoptosis de los cardiomiocitos. Numerosos estudios en pacientes con CM usando doxorubicina o epirubicina mostraron reducciones significativas de compromiso de la FEVI o de presentación de insuficiencia cardiaca. Los estudios han informado una reducción de los eventos cardiacos del 65%²² y de la insuficiencia cardiaca del 79% al 82%^{19,23} cuando se incluye dexrazoxano en el tratamiento. Por la incertidumbre del riesgo de una segunda malignidad y la posibilidad de proporciones reducidas de respuesta del tumor, la indicación de la Food and Drug Administration para el dexrazoxano se limita a aquellas pacientes con dosis acumulativas de doxorubicina mayores de 300 mg/m² y que continuarán recibiendo doxorubicina para el control del tumor. Las agencias europeas^{24,25} lo indican cuando se ha recibido un mínimo de epirubicina acumulada de 540 mg/m².
 - **Administración de doxorubicina:** en un metaanálisis se ha comparado la administración de doxorubicina en infusión ≥ 6 horas frente a la administración en bolo, y se ha observado una reducción del 73% en los casos de insuficiencia cardiaca clínica²⁶. La doxorubicina liposomal permite administrar una dosis acumulativa mayor con eficacia preservada y con menor frecuencia de efectos secundarios (*odds ratio*: 0.18; intervalo de confianza del 95%: 0.08-0.38)²⁷.
 - **Radiación:** las técnicas de radiación modernas limitan la dosis de radiación total y la dosis por fracción, y disminuyen el volumen de corazón expuesto a la radiación. Estas técnicas probablemente se asocien con menores complicaciones¹. Las pacientes con FR cardiovasculares tradicionales tienen un riesgo aumentado de ECV, por lo que controlar intensivamente estos FR mejora los resultados cardiovasculares en tales pacientes²³.
- **Tratamiento preventivo:** el perfil de riesgo-beneficio de cada paciente debe tenerse en cuenta cuando se elige una terapia con probables efectos cardiotóxicos. No hay guías definitivas de prevención cardiovascular en pacientes con CM, porque la mayoría de

los estudios son pequeños y los objetivos primarios han sido variables.

- **Betabloqueadores y bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** algunos estudios pequeños, aleatorizados y controlados con placebo han demostrado el beneficio de los betabloqueadores en pacientes con CM. Dos estudios^{28,29} observaron un menor compromiso de la FEVI a los 6 meses con terapia profiláctica con un betabloqueador (carvedilol o nebivolol) comparado con placebo antes del inicio de la quimioterapia basada en antraciclinas. Otro estudio³⁰ encontró que las pacientes con CM y corazones estructuralmente normales al inicio del estudio que fueron tratadas con antraciclina o trastuzumab, y que estaban tomando betabloqueadores durante el tratamiento, tuvieron menor incidencia de nuevos eventos de insuficiencia cardiaca. Por el contrario, un estudio retrospectivo³¹ de 179 pacientes que recibieron adyuvancia con trastuzumab para el CM temprano encontró que los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB) no modificaban el riesgo de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab. En balance, hay controversia sobre si se debe iniciar la profilaxis y con qué tipo de betabloqueadores antes del inicio del tratamiento con una antraciclina o con trastuzumab. El estudio PRA-DA³² (de prevención de la disfunción cardiaca durante el tratamiento adyuvante del CM) fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, factorial 2 \times 2 en pacientes con CM temprano que fueron sometidas a cirugía y quimioterapia adyuvante (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida). Las pacientes recibieron la combinación de candesartán, succinato de metoprolol y placebo. El succinato de metoprolol no mostró ningún efecto y en el grupo de candesartán hubo una reducción modesta de la declinación de la FEVI. El estudio MANTICORE³³ fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con CM temprano que recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab; el 33% recibieron antraciclinas. Durante el tratamiento adyuvante, recibieron perindopril, bisoprolol o placebo (1:1:1). Hubo una pequeña declinación en la FEVI en el grupo de placebo (5%), que se atenúo al 3% en el grupo de IECA y al 1% en el grupo de betabloqueador. Ninguno de los estudios evitó la remodelación cardiaca⁸. Por último, en un ensayo³⁴ mayor con 468 pacientes con CM HER2+ que recibieron

trastuzumab, de las cuales el 40% fueron tratadas simultáneamente con doxorubicina, se aleatorizaron 1:1:1 para recibir carvedilol, lisinopril o placebo. Las pacientes fueron evaluadas a los 2 años y se consideró que presentaban cardiotoxicidad si mostraban una disminución de la FEVI > 10% o una disminución de la FEVI > 5% con una FEVI absoluta < 50%. Entre las pacientes con exposición previa a antraciclinas, el 31% de las que recibieron carvedilol, el 37% de las que recibieron lisinopril y el 47% de las que recibieron placebo experimentaron una declinación significativa de la FEVI. Tales resultados se consideraron estadísticamente significativos ($p = 0.009$)²⁸. Estos fueron estudios pequeños realizados en pacientes relativamente jóvenes, saludables y con poca comorbilidad, tienen diferentes definiciones de cardiotoxicidad, usaron medicaciones cardiacas diferentes y los seguimientos fueron cortos, lo cual limita su generalización. El beneficio clínico de prevenir pequeñas disminuciones de la FEVI en pacientes asintomáticas no está claro²⁸. Durante el tratamiento, el inicio temprano del tratamiento para la cardiomiopatía inducida por antraciclinas, sin importar los síntomas, es benéfico. La detección temprana de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca se asocian a una mejoría de la FEVI. Los betabloqueadores también se han asociado con la recuperación de la función del ventrículo izquierdo en la cardiomiopatía inducida por trastuzumab⁸; se demostró una mejoría significativa de la FEVI, pero no el retorno a la basal. Para la cardiotoxicidad por trastuzumab, la Sociedad Europea de Cardiología y la Canadian Cardiovascular Society recomiendan el inicio de un IECA y un betabloqueador en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI < 40%; también recomiendan iniciar un IECA en todos los pacientes asintomáticos con FEVI < 40%, y se deben considerar las terapias en pacientes asintomáticos en quienes la FEVI disminuya (> 10% de disminución en comparación con el valor basal o FEVI < 53%)⁸. Los estudios observacionales sugieren que el uso de betabloqueadores puede influir en la mortalidad o en la recurrencia del CM. Algunos estudios informan un aumento de la supervivencia y una disminución de recurrencia, otro halló un aumento de la recurrencia y uno obtuvo unos resultados neutros³⁵. En estos estudios se hallan factores de confusión y se requiere un estudio aleatorizado controlado para evaluar el beneficio potencial de los

betabloqueadores, los IECA y los ARB en sobrevivientes de CM. Los IECA son los agentes mejor estudiados para prevenir y tratar la disfunción ventricular izquierda, mientras que los ARB han sido menos estudiados en esta área. La espironolactona podría ser un agente protector lógico, y al menos un estudio ha demostrado atenuar la declinación en la FEVI y estabilizar la función diastólica³⁶. Aunque no hay estudios aleatorizados grandes en pacientes con CM con betabloqueadores, IECA o ARB, parece razonable tratar a los pacientes con cardiomiopatía por antricina o trastuzumab de acuerdo con las guías para el manejo de la insuficiencia cardiaca³⁷.

- Sacubitril/valsartán: en un estudio aleatorizado prospectivo que comparó sacubitril/valsartán con candesartán en pacientes con CM y FEVI reducida previa a la administración de antraciclinas, el sacubitril/valsartán mostró un menor aumento del péptido natriurético B, una recuperación en la caminata de 6 minutos, una mayor supresión de las arritmias ventriculares y una mejoría de los indicadores de la función ventricular izquierda³⁰.
- Estatinas: pueden tener propiedades pleiotrópicas y prevenir la cardiotoxicidad de las antraciclinas. Hay datos iniciales de una limitación de la disminución de la FEVI con dosis altas de estatinas³⁰.
- Ejercicio: mitiga la cardiotoxicidad y los eventos adversos de la exposición a antraciclinas. El efecto cardioprotector del ejercicio aeróbico en la población general está bien establecido, pero el mecanismo específico de cardioprotección en el cáncer no se conoce por completo. El American College of Sports Medicine ha implementado unas guías de ejercicio. En la figura número 2 se resume lo expuesto anteriormente (Fig. 2)^{38,39}.
- Terapia hormonal: es la piedra angular en el tratamiento del CM con receptores positivos para estrógenos. El tamoxifeno tiene un perfil de riesgo cardiaco mejor que los inhibidores de la aromatasa. Estos medicamentos alteran los lípidos, por lo que se recomienda realizar anualmente un tamizaje de lípidos y un monitoreo de la presión arterial. Las mujeres menores de 45 años en el momento del diagnóstico son una población particularmente vulnerable, por menopausia prematura. También aumenta la enfermedad tromboembólica venosa²³.
- Arritmias: algunas pacientes con CM metastásico reciben inhibidores CDK 4/6, como el ribociclib, que

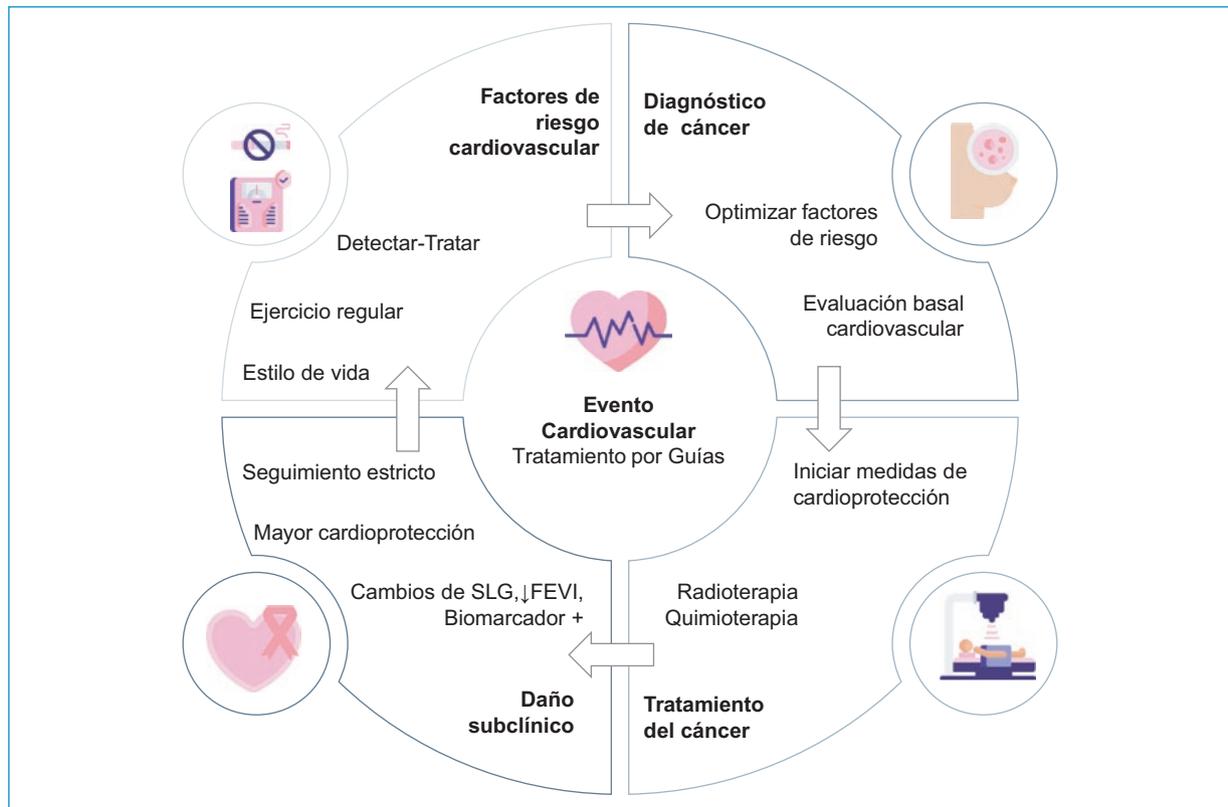


Figura 2. Tratamiento de la enfermedad cardiovascular en cáncer. CV: cardiovascular; DL: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; EAC: enfermedad arterial coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; SLG: strain longitudinal global. Contenido adaptado de: Graffagnino J, et al.³⁸

produce un QTc prolongado y se debe monitorizar con electrocardiograma. El intervalo QT y los FR asociados a su prolongación se deben evaluar antes y durante el tratamiento (por ejemplo, desequilibrio hidroelectrolítico, hipotiroidismo, medicamentos, antecedentes familiares, edad avanzada, enfermedad cardíaca, etc.). Un QTc > 460 ms se sugiere como el límite superior normal en las mujeres, y un QTc > 500 ms con un cambio en el QT > 60 ms es una señal de alarma porque la *torsade de pointes* raramente ocurre cuando el QTc es < 500 ms. El QTc se debe medir antes del ingreso, 7-15 días después del o de un cambio de dosis, mensualmente por 3 meses y luego de manera periódica. Si durante el tratamiento se presenta un QTc > 500 ms u ocurre un cambio en el QT > 60 m, se recomienda suspender temporalmente el medicamento, corregir las anomalías electrolíticas y controlar otros factores que prolonguen el QTc²⁰. Las arritmias por antraciclina pueden ocurrir antes, durante o después del tratamiento. El manejo debe ser individualizado y las decisiones de uso de

antiarrítmicos o de dispositivos se deben realizar teniendo en cuenta la esperanza de vida, la calidad de vida y los riesgos de complicaciones²⁰.

Estrategias de tratamiento y seguimiento a largo plazo en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama

Las mujeres tratadas con quimioterapia basada en antraciclina tienen riesgo durante toda su vida de presentar disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca. El lapso entre el tratamiento y el desarrollo de insuficiencia cardíaca puede ser muy largo (> 10 años). Así, las pacientes asintomáticas tratadas con terapia cardioprotectora, particularmente con antraciclina, pueden presentar disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca. Se recomienda una evaluación periódica con imágenes cardíacas y determinación de biomarcadores, como el péptido natriurético B. Cualquier síntoma sugestivo de insuficiencia cardíaca debe ser investigado, y no se recomienda la discontinuación del tratamiento cardioprotector. Si la paciente presenta

disfunción ventricular izquierda, el tratamiento es el indicado en las guías de insuficiencia cardíaca²⁰.

Tradicionalmente, la toxicidad cardiovascular en los sobrevivientes de cáncer se ha enfocado en especial en la disfunción cardíaca que predispone a la insuficiencia cardíaca. Las consecuencias adversas del tratamiento del cáncer, directas e indirectas, se extienden más allá del corazón para afectar el eje muscular-cardiovascular-esquelético. La función cardiovascular global integrada disminuye durante la exposición a varios protocolos combinados y puede no recuperarse después de la suspensión del tratamiento. Las pacientes con CM de 40 a 50 años tienen un nivel de entrenamiento cardiovascular que es entre un 30% y un 32% menor que en mujeres sedentarias saludables de la misma edad. Los estudios aleatorizados que han explorado prescripciones de ejercicio en varias poblaciones con cáncer durante y después de la terapia primaria adyuvante indican que el ejercicio puede atenuar la declinación del entrenamiento cardiovascular. El entrenamiento físico después de terminar la terapia adyuvante aumenta significativamente el entrenamiento cardiovascular comparado con el cuidado usual³⁰. En un estudio se reportó que, en 152 sobrevivientes de CM (177 ± 167 semanas después de la cirugía), el entrenamiento físico aeróbico y de resistencia realizado una vez por semana resultó en una mejoría significativa del entrenamiento cardiovascular ($p < 0.001$)³⁰. Colectivamente, las investigaciones actuales indican que los modelos de rehabilitación son realizables y pueden mejorar el entrenamiento cardiovascular, la fuerza muscular y la calidad de vida en las sobrevivientes de CM. También se recomienda un control intensivo de los FR cardiovasculares, así como un estilo de vida saludable.

Conclusiones

El manejo multimodal oncológico del CM ha mejorado significativamente el pronóstico y la supervivencia de las pacientes con esta enfermedad, de tal forma que las sobrevivientes del CM están muriendo más por ECV que por su enfermedad de base. Los resultados a largo plazo de cada paciente pueden mejorarse mediante un trabajo en equipo entre oncología y cardiología. El objetivo en las pacientes con CM debe ser un adecuado seguimiento para facilitar el tratamiento del cáncer y evitar interrupciones precoces e inapropiadas de este, así como detectar, prevenir y manejar las complicaciones cardiovasculares.

Para ello se debe implementar un protocolo que incluya la evaluación antes de la quimioterapia y el

cálculo del riesgo cardiovascular, el seguimiento clínico con biomarcadores e imágenes durante la quimioterapia y la radioterapia, realizar la referencia temprana a equipos multidisciplinarios de cardio-oncología, el uso de terapia médica y el seguimiento a largo plazo.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron ninguna financiación para la realización de esta publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés para escribir este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137:e30-e66.
2. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. *Nature Rev Dis Prim*. 2019;5:1-31.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
4. Valachis A, Nilsson C. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer*. 2015;7:21-35.
5. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:7-30.
6. Torre L, Islami F, Siegel R, Ward E, Jemal A. Global cancer in women: burden and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26:444-57.
7. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, Baajens MH, Klijn JG, Taylor CW, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:365-75.
8. Barish R, Lynce F, Unger K, Barac A. Management of cardiovascular disease in women with breast cancer. *Circulation*. 2019;139:1110-20.
9. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferrri A, Masetti R, Landolfi R, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:2175-85.
10. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a metaanalysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016;11:123-40.
11. Haddy N, Diallo S, El-Fayed CH, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, et al. Diseases following childhood cancer treatment cohort study. *Circulation*. 2016;136:31-8.
12. López-Fernández T, Martín A, Santabella A, Montero A, García R. Cardio-onco-hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474-86.

13. Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2935e59.
14. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barak A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31:171-90.
15. Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, Tichy M, Zak P, Maly J. Assessment of anthracycline induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol*. 2007;29:309-13.
16. Navarrete S. Cáncer y cardiotoxicidad en la mujer. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25(Supl 1):144-53.
17. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911-39.
18. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2011;13:R64.
19. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e997-e1012.
20. Zamorano JL, Lancelotti P, Rodríguez D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37:2768-801.
21. Bhave M, Shah AN, Akhter N, Rosen ST. An update on the risk prediction and prevention of anticancer therapy-induced cardiotoxicity. *Curr Opin Oncol*. 2014;26:590-9.
22. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:2900-9.
23. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD003917.
24. ZINECARD® (dexrazoxane for injection). New York, NY: Pfizer; 2012. (Consultado 16 abril 2020.) Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020212s013lbl.pdf.
25. European Medicines Agency recommends restricting the use of dexrazoxane containing medicines. London, United Kingdom: European Medicines Agency; June 23, 2011. (Consultado 16 abril 2020.) Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/06/WC500108013.pdf.
26. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD005008.
27. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
28. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Ali Dogan, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(11):2258-2262.
29. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, Akkaya H, Kaya EG, Akpek M, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* 2013; 167(5):2306-2310.
30. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013 May; 6(3):420-6.
31. Munoz J, Sheqwara J, Arango B, Ali HY, Weaver DW. The role of beta-blockers and ACE inhibitors in the prevention of trastuzumab-related cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2010;28(15_suppl):555-555.
32. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37:1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
33. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35:870-7. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830
34. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized Trial of Lisinopril Versus Carvedilol to Prevent Trastuzumab Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *J Am Coll. Cardiol*. 2019;73:2859-68.
35. Blanter JB, Frishman WH. The Preventive Role of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin-II Receptor Blockers and β -Adrenergic Blockers in Anthracycline- and Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *Cardiol Rev*. 2019;27(5):256-259.
36. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy: effects of spironolactone on anthracycline cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(1):81-9.
37. Brown SA, Okwuosa TM, Barac A, Volgman AS. The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers in primary prevention of cardiac dysfunction in breast cancer patients. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e015327.
38. Graffagnino J, Kondapalli L, Arora G, Hawi R, Lenneman CG. Strategies to prevent cardiotoxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21:32.
39. Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, Courneya KS, Schmitz KH. Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. *J Support Oncol*. 2012;10(5):171-7.

Registro colombiano de falla cardiaca (RECOLFACA): metodología y datos preliminares

Colombian heart failure registry (RECOLFACA): methodology and preliminary data

Juan E. Gómez-Mesa^{1*}, Clara I. Saldarriaga², Luis E. Echeverría³, Paula Luna⁴ y
Grupo Investigador RECOLFACA

¹Servicio de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali; ²Servicio de Cardiología, Clínica Cardio VID, Medellín; ³Servicio de Cardiología, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga; ⁴Sociedad Colombiana de Cardiología, Bogotá, Colombia

Resumen

El registro RECOLFACA es la primera aproximación que se realiza en Colombia sobre el perfil clínico y demográfico de los pacientes con falla cardiaca, e incluye instituciones de gran parte del territorio nacional. Esta información es de gran relevancia ya que permitirá caracterizar la población y servir como base para diseñar políticas públicas que ofrezcan una mejor atención en salud a esta población. Este importante proyecto epidemiológico, llevado a cabo por el Capítulo de Falla Cardíaca, Trasplantes e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, es pionero en la evaluación de las enfermedades cardiovasculares en Colombia y, adicionalmente, servirá como modelo para la evaluación de otras enfermedades.

Palabras clave: Falla cardiaca. Hospitalización. Mortalidad. Tratamiento.

Abstract

The RECOLFACA registry is Colombia's first approach to describing the clinical and demographic profile of patients with heart failure, which includes institutions throughout much of the country. This information is of great importance as it will characterize the population and serve as the basis for designing public policies which will provide better health care to this population. This important epidemiological project, carried out by the Heart Failure, Transplants and Pulmonary Hypertension Chapter of the Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular [Colombian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery] is a pioneer in evaluating cardiovascular diseases in Colombia, and will also serve as a model for evaluating other diseases.

Key words: Heart failure. Hospitalization. Mortality. Treatment.

Correspondencia:

*Juan E. Gómez-Mesa

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

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

Fecha de recepción: 12-06-2020

Fecha de aceptación: 21-08-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000021

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):217-230

www.rccardiologia.com

Introducción

La falla cardiaca es un problema de salud pública mundial que afecta a más de 23 millones de personas. Las cifras en los Estados Unidos de Norteamérica estiman 5.1 millones de afectados según el registro NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), y se espera que su prevalencia se incremente un 46% del año 2012 al año 2030. En contraste con otras enfermedades cardiovasculares, la prevalencia, la incidencia y la mortalidad por falla cardiaca están en aumento^{1,2}.

Después del diagnóstico clínico de falla cardiaca, los pacientes son hospitalizados en promedio 0.87 veces al año, es decir, casi una vez por año³. La morbilidad y la mortalidad generadas por la falla cardiaca tienen grandes repercusiones económicas en el mundo. En los Estados Unidos de Norteamérica, durante el año 2012, el costo total de la falla cardiaca se estimó en \$30.7 millones de dólares⁴. Después del egreso hospitalario por falla cardiaca agudamente descompensada, hasta un 60% de los pacientes deben ser rehospitalizados antes de 6 meses.

La mortalidad asociada a falla cardiaca es muy elevada, y es aún mayor en los pacientes de más de 65 años de edad. Se calcula una mortalidad a 8 años del 80% en los hombres y del 70% en las mujeres en este grupo⁵⁻⁹. Sin embargo, si los pacientes requieren hospitalización por falla cardiaca agudamente descompensada la mortalidad es mucho mayor: el 3-10% de estos pacientes fallecen dentro del hospital, el 10-20% fallecen en los primeros 30-60 días del egreso y el 50% fallecen en los primeros 6 meses después del egreso^{5,6,9-12}.

Los estudios acerca de la epidemiología en América Latina muestran que la prevalencia de la falla cardiaca está en aumento debido al incremento de los factores de riesgo cardiovasculares en la población general, la mayor tasa de sobrevida a los eventos isquémicos cardiovasculares y el incremento en la expectativa de vida¹³. En Colombia, según datos del Ministerio de Protección Social, la principal causa de mortalidad es la enfermedad cardiovascular, la cual afecta principalmente a los grupos poblacionales mayores de 45 años. Entre las principales causas de esta elevada mortalidad están la enfermedad coronaria y la hipertensión arterial, que como hemos descrito anteriormente son los mayores condicionantes para desarrollar falla cardiaca. Según el reporte del Ministerio de Protección Social para el año 2011, la tasa de mortalidad por falla cardiaca era de 6.40 por 100.000 habitantes¹⁴.

En Colombia se ha intentado describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con falla cardiaca. En 2011 se realizó un estudio que buscó establecer el perfil clínico de los pacientes con falla cardiaca agudamente descompensada que ingresan al servicio de urgencias¹⁵, y en 2017 se describieron estos perfiles clínicos y hemodinámicos en pacientes con falla cardiaca agudamente descompensada¹⁶. Ningún registro previo incluyó cohortes de pacientes con falla cardiaca agudamente descompensada de instituciones de todo el territorio nacional y con seguimiento a largo plazo para poder conocer desenlaces clínicos, funcionales, mortalidad y rehospitalización. Por ello, el Registro Colombiano de Falla Cardíaca (RECOLFACA) pretende evaluar las características demográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con falla cardiaca agudamente descompensada. Además, incluirá información sobre factores de riesgo, comorbilidad y condiciones desencadenantes relacionados con la falla cardiaca agudamente descompensada, al igual que de la evolución clínica de los pacientes hospitalizados y durante su manejo ambulatorio posterior, incluyendo información relacionada con el tratamiento, las complicaciones y la carga social de la falla cardiaca. Con estos datos sobre la realidad de la falla cardiaca en Colombia se busca generar políticas públicas para el diagnóstico y el tratamiento oportuno de esta enfermedad.

Método

Este estudio de cohorte prospectivo y multicéntrico fue diseñado por los miembros del Capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SCC CCV). El comité coordinador del estudio estaba conformado por los doctores Juan Esteban Gómez, Clara Saldarriaga y Luis Echeverría. La coordinadora nacional fue la enfermera Paula Luna (SCC CCV). El comité administrativo estuvo integrado por Adriana Cruz y Diana Baquero (SCC CCV). La plataforma de recolección de datos y soporte electrónico estuvo a cargo de Jorge Bolaños (INFAMED).

El comité coordinador y la coordinadora nacional fueron los encargados de supervisar, monitorizar y coordinar el reclutamiento adecuado de pacientes, mientras que la coordinadora nacional fue la encargada de revisar la calidad de los datos ingresados y el correcto seguimiento de los pacientes reclutados.

Criterios de inclusión

- Paciente mayor de 18 años.
- Antecedente de hospitalización por falla cardiaca en los últimos 12 meses.
- Paciente que asiste a consulta programada de seguimiento para falla cardiaca (supervisada y coordinada por médico internista, cardiólogo o especialista en falla cardiaca).

Criterios de exclusión

- Paciente con antecedente de trasplante cardiaco, en lista activa de trasplante cardiaco o en trámites administrativos para ingresar a lista activa de trasplante cardiaco.
- Paciente con implante previo de un dispositivo de asistencia ventricular o en proceso de implante de un dispositivo de asistencia ventricular.
- Incapacidad para cumplir los seguimientos programados (telefónicos o presenciales) por condiciones sociales, personales u otras, según considere el investigador principal.
- Limitación neurológica que afecte la adherencia y el seguimiento farmacológico, según considere el investigador principal.
- Limitación social que afecte la adherencia y el seguimiento farmacológico, según considere el investigador principal.

Mediciones

Los pacientes incluidos en el estudio debían completar una fase de reclutamiento y una fase de seguimiento a los 6 meses después del ingreso; esta visita de seguimiento podía ser presencial o telefónica.

- La primera fase del estudio se realizó en 2017 y 2018, y la segunda fase en 2018 y 2019. Cada una de estas fases incluía reclutamiento (ingreso en la base de datos) y seguimiento, el cual se realizaba 6 meses después del reclutamiento y podía hacerse de manera presencial, telefónica o mediante información obtenida en la historia clínica para ese periodo (6 meses). Las variables consideradas fueron: – Variables sociodemográficas: edad, sexo, raza, estado civil, nacionalidad, municipio, departamento y área de residencia, escolaridad, régimen de seguridad social e institución médica donde el paciente recibe la atención.
- Variables clínicas: antecedentes patológicos, signos y síntomas detectados relacionados con la falla

cardiaca (disnea paroxística, disnea de esfuerzo, dolor torácico, derrame pleural, taquicardia, edema de miembros inferiores, entre otros), hospitalizaciones por falla cardiaca y por otras causas, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), clasificación por estadios según el American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), etiología de la insuficiencia cardiaca, tratamiento farmacológico, presencia de dispositivos, presentación de Stevenson, factores de descompensación, presión arterial sistólica, frecuencia cardiaca, detalles de la radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma, calidad de vida (EuroQol-5D), asistencia a un programa hospitalario de falla cardiaca y tipo de seguimiento recibido, y tratamiento farmacológico actual.

- Variables de laboratorio clínico: hemoglobina (g/dl), creatinina (mg/dl), nitrógeno ureico en sangre (mg/dl), tasa de filtración glomerular (ml/min/1.73 m²), electrolitos séricos (potasio y sodio, mmol/l), glucemia (mg/dl), péptido natriurético tipo B (pg/ml) y propéptido natriurético tipo B fragmento N terminal (pg/ml).

Registro de los datos

Los centros médicos registraron sus datos de forma independiente en una plataforma de registro diseñada para dicha labor y mediante un formato de transferencia electrónica en la web. Posteriormente, la información fue exportada a una base de datos central, siguiendo el estricto programa de transferencia electrónica, para conformar así un registro común de acceso restringido en Excel. Previo al análisis, se realizó una depuración de la base de datos, y se verificaron y corrigieron los valores extremos y atípicos o sospechosos de errores contactando directamente con la institución que generó el registro.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis netamente descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas a línea de base de la cohorte. Las variables cualitativas se describen con valores absolutos y relativos (porcentajes). La normalidad de las variables cuantitativas fue explorada gráficamente por medio de histogramas y la prueba de normalidad de Shapiro Wilk; las variables con una distribución normal se presentan como media y desviación estándar, y de lo contrario se informan la mediana y los cuartiles primero y tercero (Q1-Q3).

Todos los análisis se realizaron en el *software* estadístico Stata versión 14.0.

Aspectos éticos

Según la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta fue una investigación sin riesgo, dado que recolectó información de las historias clínicas y de las pruebas sistemáticas en esta población, sin generar procedimientos adicionales por fuera de la práctica diaria del manejo de los pacientes con falla cardíaca. Previo a su ejecución, el protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de cada institución participante.

Resultados

Características sociodemográficas

En la primera fase del estudio participaron 20 instituciones coordinadas por cardiólogos especialistas en falla cardíaca y se reclutaron 521 pacientes. En la segunda fase del estudio se incluyeron otras 34 instituciones coordinadas por médicos cardiólogos y seis instituciones coordinadas por médicos internistas, y se reclutaron 2007 pacientes (Tabla 1) (Fig. 1).

Se incluyeron en total 2528 pacientes con falla cardíaca agudamente descompensada. El 57.59% eran hombres y la mediana de edad fue 69 años (Q1 = 59; Q3 = 78). El 43.83% estaban casados, el 57.91% no tenían ningún grado de escolaridad o solo habían cursado primaria incompleta, el 58.43% pertenecían al régimen social contributivo y el 72.82% venían del área urbana de sus ciudades. Los departamentos que reclutaron mayor número de pacientes (> 100) fueron Cundinamarca (14.32%), Valle del Cauca (14.28%), Caqueta (9.38%), Atlántico (9.38%), Antioquia (9.22%), Santander (7.08%), Boyacá (7.00%) y Risaralda (4.98%) (Figs. 2-3), mientras que las ciudades que reclutaron mayor número de pacientes (> 100) fueron Cali (347, 13.73%), Bogotá (309, 12.22%), Barranquilla (237, 9.38%), Florencia (237, 9.38%), Medellín (207, 8.19%), Bucaramanga (179, 7.08%), Pereira (126, 4.98%) y Tunja (112, 4.43%). Las capitales de todos los departamentos participantes incluyeron pacientes en el registro, al igual que Rionegro (Antioquia), Duitama (Boyacá), Roldanillo (Valle del Cauca), Chía y Soacha (Cundinamarca) (Fig. 4). Los departamentos con más instituciones participantes fueron Cundinamarca (9), Atlántico (8), Valle del Cauca (8) y Antioquia (5) (Figs. 1-5).

Comorbilidad

Las enfermedades concomitantes más comunes fueron hipertensión arterial (72.04%), enfermedad coronaria (28.08%), dislipidemia (25.74%), diabetes tipo 2 (24.66%), fibrilación atrial (22.28%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (17.54%), insuficiencia renal (17.26%) y valvulopatía (17.06%).

Características clínicas

La etiología más frecuente de la falla cardíaca fue la isquémica (43.87%), seguida de la hipertensiva (32.71%). El 11.83% de los pacientes tenían una clase funcional NYHA I, el 53.60% tenían clase II, el 29.87% clase III y el 4.71% clase IV. La clasificación ACC/AHA más común fue D (90.43%). El 73.54% de los pacientes tenían una FEVI reducida (< 40%), el 10.33% en rango intermedio (40-50%) y el 16.13% preservada (> 50%). El 22.47% tenían algún tipo de dispositivo implantable (cardiodesfibrilador implantable [CDI] el 9.93% y resincronizador más CDI el 5.02%) (Tabla 2).

Discusión

El registro RECOLFACA es la primera aproximación que se realiza en nuestro país sobre el perfil clínico y demográfico de los pacientes con falla cardíaca en instituciones de gran parte del territorio nacional. Esta información es de gran relevancia porque permitirá caracterizar la población y servir como base para diseñar políticas públicas que brinden una mejor atención en salud a esta población. Este importante proyecto epidemiológico, realizado por el Capítulo de Falla Cardíaca, Trasplantes e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, es pionero en la evaluación de las enfermedades cardiovasculares en Colombia y, adicionalmente, servirá como modelo para la evaluación de otras enfermedades.

Existen registros internacionales similares que recolectan activamente información, como el registro europeo a largo plazo de insuficiencia cardíaca, el cual ha permitido identificar diferencias en el tratamiento y el pronóstico de la población en diferentes regiones de Europa¹⁷.

Una de las grandes fortalezas de la información que se obtendrá es el registro de variables sociales, como el tipo de aseguramiento de los pacientes, su procedencia de zonas rurales o urbanas, y el nivel de complejidad de los hospitales donde recibieron atención,

Tabla 1. Instituciones participantes por departamentos y ciudades (en orden alfabético)

Departamento	Ciudad	Institución
Amazonas	Leticia	Rafael Bustamante y Compañía Ltda.
Antioquia	Medellín	Clínica CardioVid Clínica El Rosario Clínica Las Américas Clínica Medellín
	Rionegro	Centro Cardiovascular Somer In Care S.A.
Atlántico	Barranquilla	Cardiodiagnóstico S.A. Cardiología Integral Centro Científico Asistencial Centro Cardiológico Procardiocaribe S.A.S. Clínica de la Costa Hospital Universidad del Norte Institución Clínica Iberoamérica IPS Salud Social
Bolívar	Cartagena	Centro Diagnóstico Cardiológico Unidad Cardiológica de Cartagena
Boyacá	Tunja	Clínica Mediláser
	Duitama	Mediagnóstica S.A.S. Unidad de Diagnostico Cardiovascular Sveins
Caldas	Manizales	Clínica Avidanti Clínica San Marcel-Confa
Caquetá	Florencia	Clínica Mediláser
Cauca	Popayán	Hospital Universitario San José Unidad Cardiológica del Cauca Única S.A.S.
Cesar	Valledupar	Instituto Cardiovascular del Cesar (ICVC)
Chocó	Quibdó	Cardiodiagnóstico del Chocó
Córdoba	Montería	Cardio Care Colombia S.A.S. Hospicardio
Cundinamarca	Bogotá	Clínica Universitaria Colombia Colsanitas Clínicos IPS Fundación Clínica Shaio Fundación Santa Fe Hospital Militar Central Hospital Universitario San Ignacio Hospital Santa Clara
	Chía	Clínica Chía
	Soacha	Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca
Huila	Neiva	Clínica Mediláser Neiva
La Guajira	Riohacha	Clínica Renacer Clínica Riohacha
Magdalena	Santa Marta	Group Salud IPS
Meta	Villavicencio	Sociedad Cardiológica Colombiana S.A.S.
Nariño	Pasto	Clínica Nuestra Señora de Fátima Unimedica IPS
Norte de Santander	Cúcuta	Hospital Universitario Erasmo Meoz
Quindío	Armenia	Centro Cardiovascular & Diabetes MASSALUD
Risaralda	Pereira	Clínica Los Rosales Sanidad Policía Nacional Seccional Risaralda
Santander	Bucaramanga	Instituto del Corazón de Bucaramanga
	Floridablanca	Fundación Cardiovascular de Colombia
Sucre	Sincelejo	Hospital Universitario de Sincelejo
Tolima	Ibagué	Cardiología Siglo XXI
Valle del Cauca	Cali	Fundación Valle de Lili Angiografía de Occidente Clínica Amiga Dime Clínica Neuro Cardiovascular Clínica de Occidente Clínica Imbanaco Hospital Universitario del Valle
	Roldanillo	Hospital San Antonio de Roldanillo



Figura 1. Instituciones participantes en el RECOLFACA por departamentos.

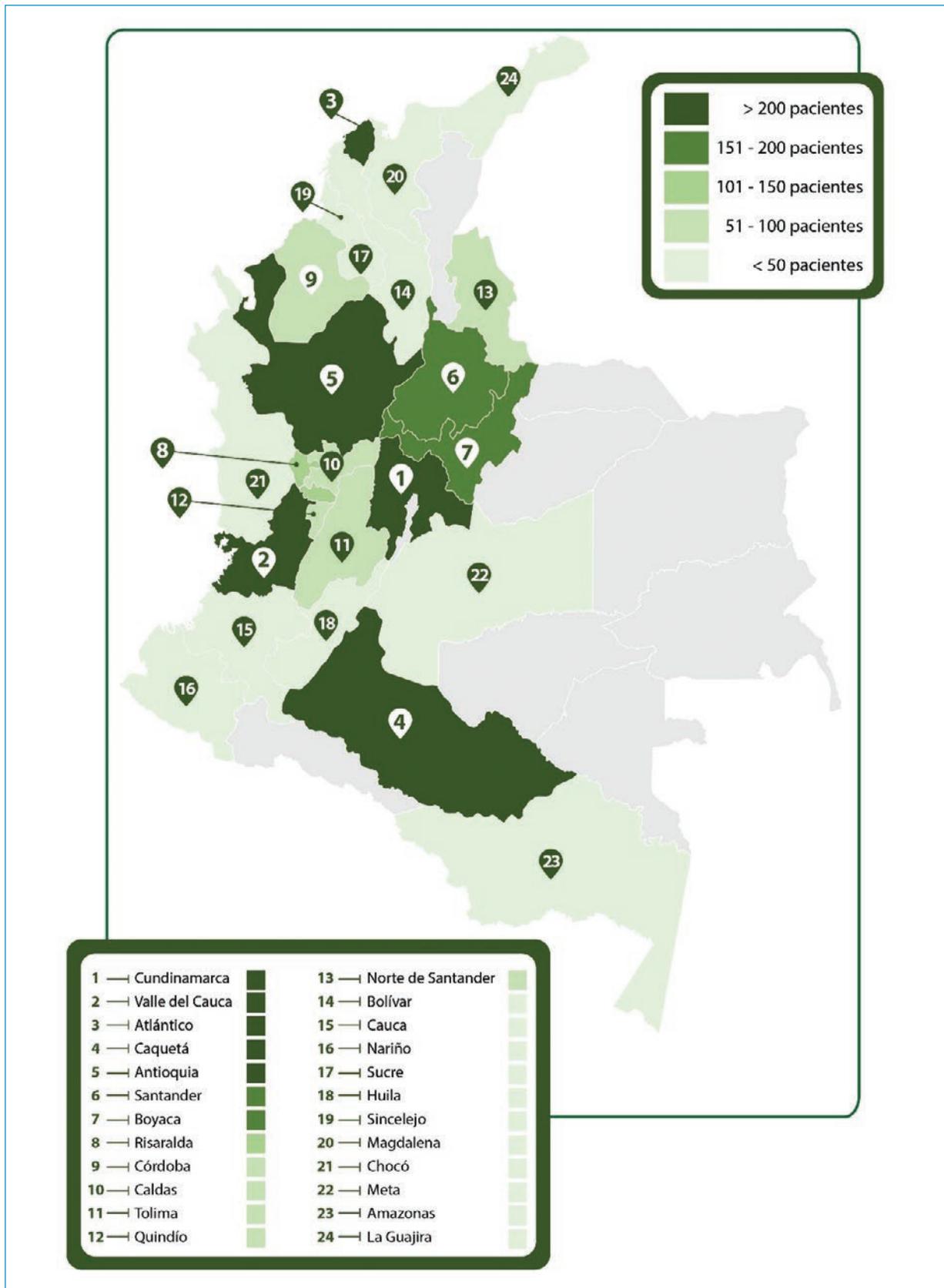


Figura 2. Reclutamiento por departamentos.

Tabla 2. Características clínicas (n = 2528)

Variable	n (%)	Variable	n (%)
<i>Etiología de la falla cardíaca</i>		PAS (mmHg)	120 (106-134)
Isquémica	1112 (43.99)	Frecuencia cardíaca (l.p.m.)	72 (65-81)
Hipertensiva	804 (31.80)	<i>Radiografía de tórax</i>	
Valvular	331 (13.09)	Normal	271 (10.72)
Taquicardiomiopatía	66 (2.61)	Anormal	858 (33.94)
Idiopática	225 (8.90)	No se tienen datos	1399 (55.34)
Metabólica	16 (0.63)	<i>Radiografía de tórax</i>	
Chagásica	88 (3.48)	Cardiomegalia	730 (85.08)
Tóxica	13 (0.51)	Congestión hilar	302 (35.19)
Viral	20 (0.79)	Derrame pleural	219 (25.52)
Quimioterapia	17 (0.67)	<i>Hallazgos en el ECG</i>	
Congénita	15 (0.59)	Ritmo sinusal	869 (64.99)
Genética	13 (0.51)	Hipertrofia	192 (14.36)
Periparto	8 (0.32)	Trastorno de repolarización	295 (22.06)
Alcohólica	2 (0.08)	Signos de isquemia	131 (9.79)
<i>Clase funcional NYHA</i>		Marcapasos	110 (8.22)
I	299 (11.83)	Fibrilación atrial	237 (17.72)
II	1355 (53.60)	Bloqueo auriculoventricular	75 (5.60)
III	755 (29.87)	Onda Q	96 (7.18)
IV	119 (4.71)	QRS (ms)	
<i>Clasificación ACC/AHA</i>		< 120	833 (62.26)
C	2390 (94.54)	120-130	339 (25.34)
D	138 (5.46)	130-150	107 (8.00)
		> 150	59 (4.41)
<i>Valoración previa FEVI</i>		<i>Información DDVI</i>	
Sí	2200 (87.03)	Sí	1310 (63.84)
No	328 (12.97)	No	742 (36.16)
<i>FEVI previa</i>		DDVI (mm)	57 (48-65)*
Reducida (\leq 40%)	1,661 (75.50)	FEVI actual (%)	1509 (73.54)
Medio rango (41-49%)	207 (9.41)	Reducida (\leq 40%)	212 (10.33)
Preservada (\geq 50%)	332 (15.09)	Medio rango (41-49%)	331 (16.13)
		Preservada (\geq 50%)	
<i>Dispositivos previos</i>		<i>Hipertensión pulmonar</i>	
Sí	566 (22.43)	Sí	892 (43.47)
No	1961 (77.57)	No	947 (46.15)
<i>Tipo de dispositivo</i>	245 (9.69)	No se tienen datos	213 (10.38)
CDI	127 (5.02)	<i>Insuficiencia mitral</i>	
Resincronizador + CDI	97 (3.82)	Grado II	883(43.03)
MPD bicameral	49 (1.94)	Grado III	342 (16.67)
MPD unicameral	48 (1.90)	Grado IV	178 (8.67)
Resincronizador		No se tienen datos	649 (31.63)

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; CDI: cardiodesfibrilador implantable; DAV: dispositivo de asistencia ventricular; DDVI: diámetro diastólico de ventrículo izquierdo; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica.

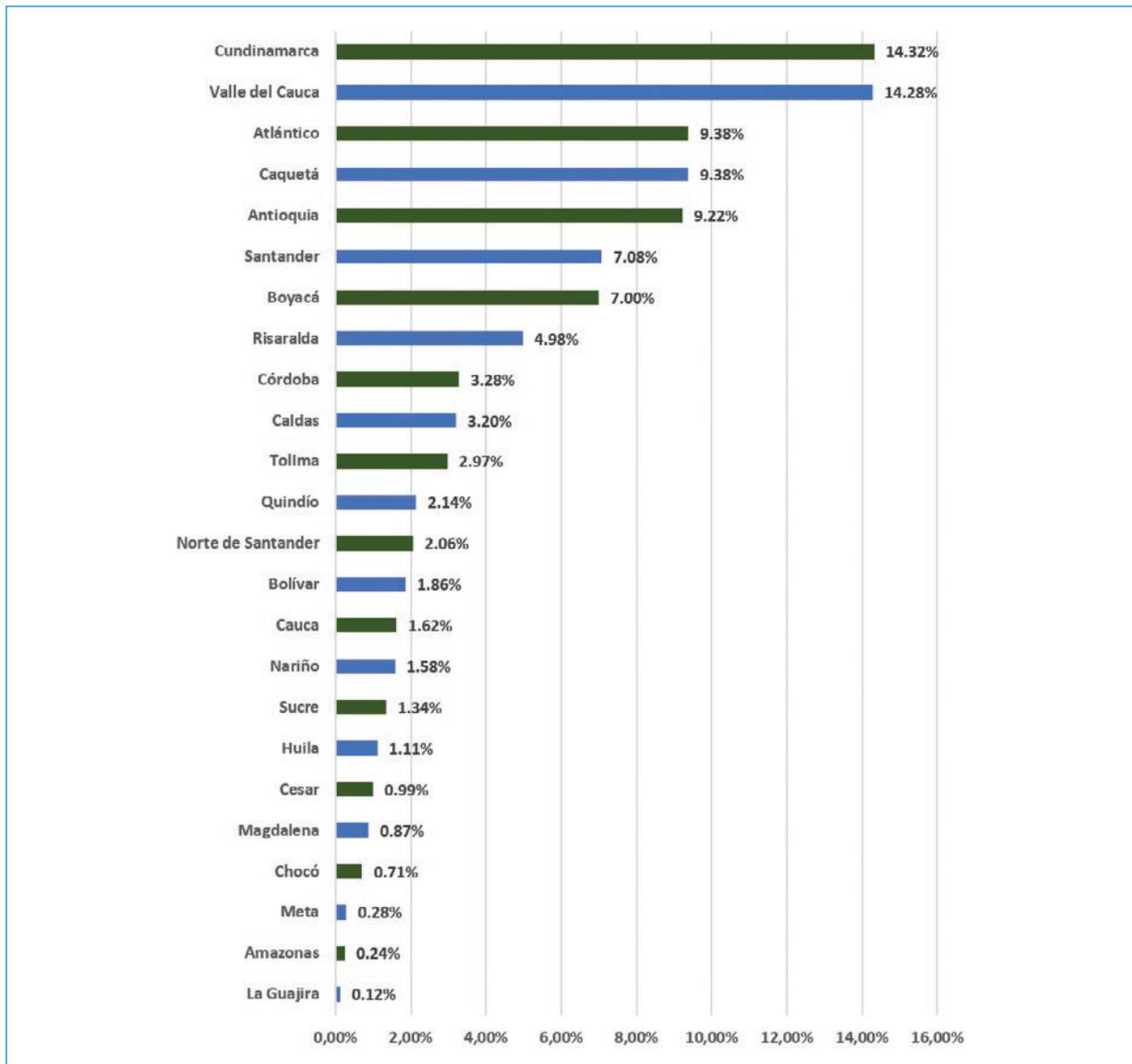


Figura 3. Porcentaje de reclutamiento por departamentos.

pues con ello se identifican barreras en el acceso a los cuidados en salud y sus implicaciones pronósticas. Determinar variables como la rehospitalización y la mortalidad también es indispensable para establecer modelos económicos que permitan medir el impacto de la enfermedad en términos de costos y ser más eficientes en el uso de los recursos del sistema de salud colombiano.

Entre las posibles etiologías de la falla cardiaca, la cardiopatía chagásica es una enfermedad endémica en algunos países, como Colombia, y este grupo de pacientes son parte del objetivo a incluir en el registro. Esta información será prioritaria para caracterizar esta

población y también para desarrollar una estrategia integral que incluya medidas de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno que permitan disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta condición.

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia ha realizado un gran esfuerzo con la elaboración de guías de práctica clínica para el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes con insuficiencia cardiaca¹⁸, y la mejor manera de evaluar la adherencia a estas recomendaciones es mediante un registro de la vida real, como RECOLFACA, en el que por primera vez se podrá identificar si se están

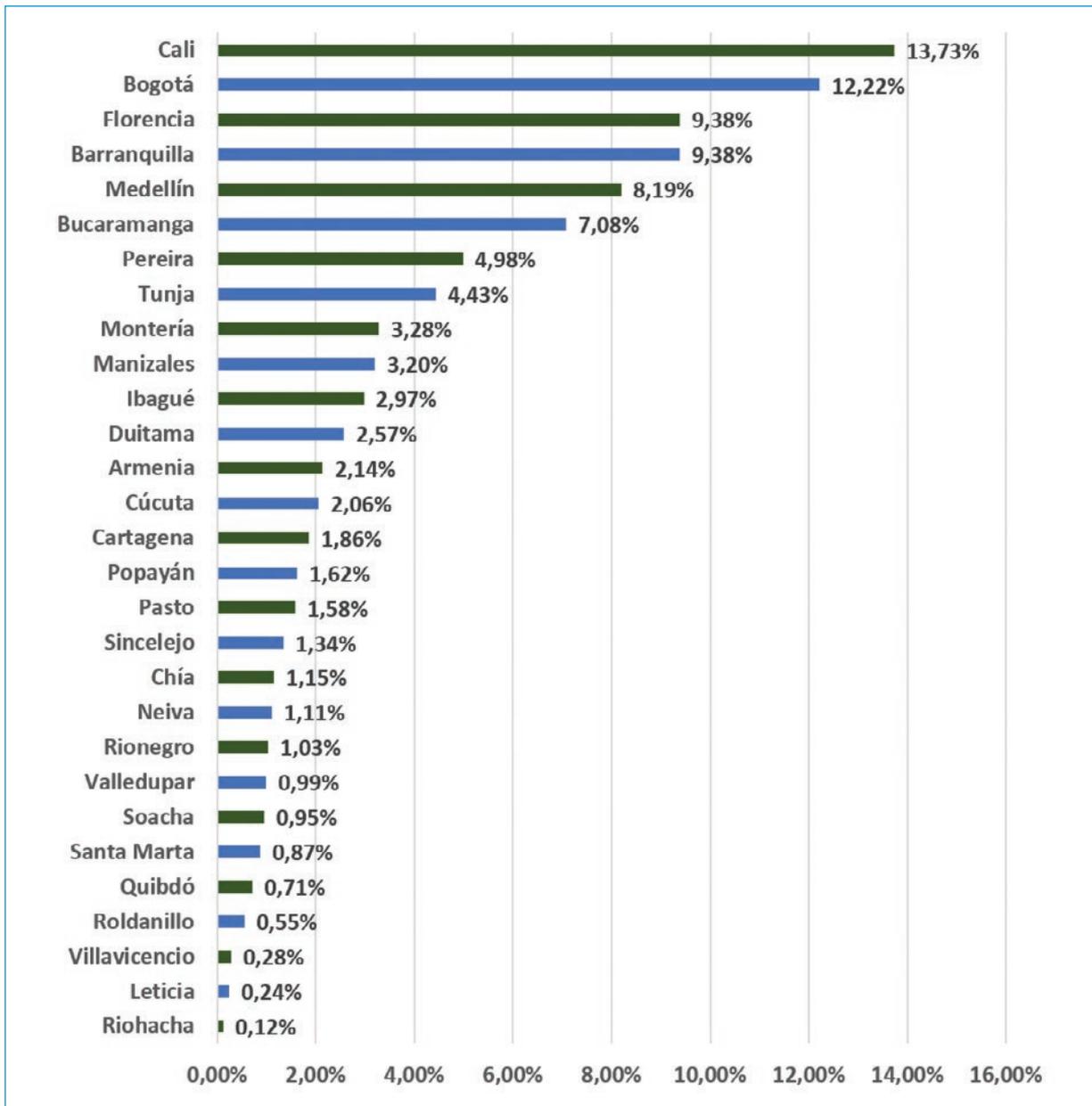


Figura 4. Porcentaje de reclutamiento por ciudades.

prescribiendo los medicamentos y se están realizando las intervenciones que modifican el curso de la enfermedad, y en caso de demostrarse deficiencias en el uso de la terapia médica óptima poder diseñar estrategias de educación médica continua dirigidas a mejorar la práctica clínica y el cuidado de la enfermedad.

La perspectiva de los pacientes sobre el impacto de la enfermedad en su calidad de vida es otro de los aspectos destacables de este registro, ya que pocas enfermedades limitan tanto la esfera física, mental y social de las personas como la falla cardíaca, y por esta razón, la

recolección de tales datos permitirá evaluar esta perspectiva que es indispensable para entender el beneficio de los tratamientos que se ofrecen para la enfermedad¹⁹.

Limitaciones

La información incluida en el registro puede presentar sesgos de selección por las características de los centros que reclutaron pacientes en el país, en los cuales se incluyeron como investigadores principales especialistas en medicina interna, cardiología y falla

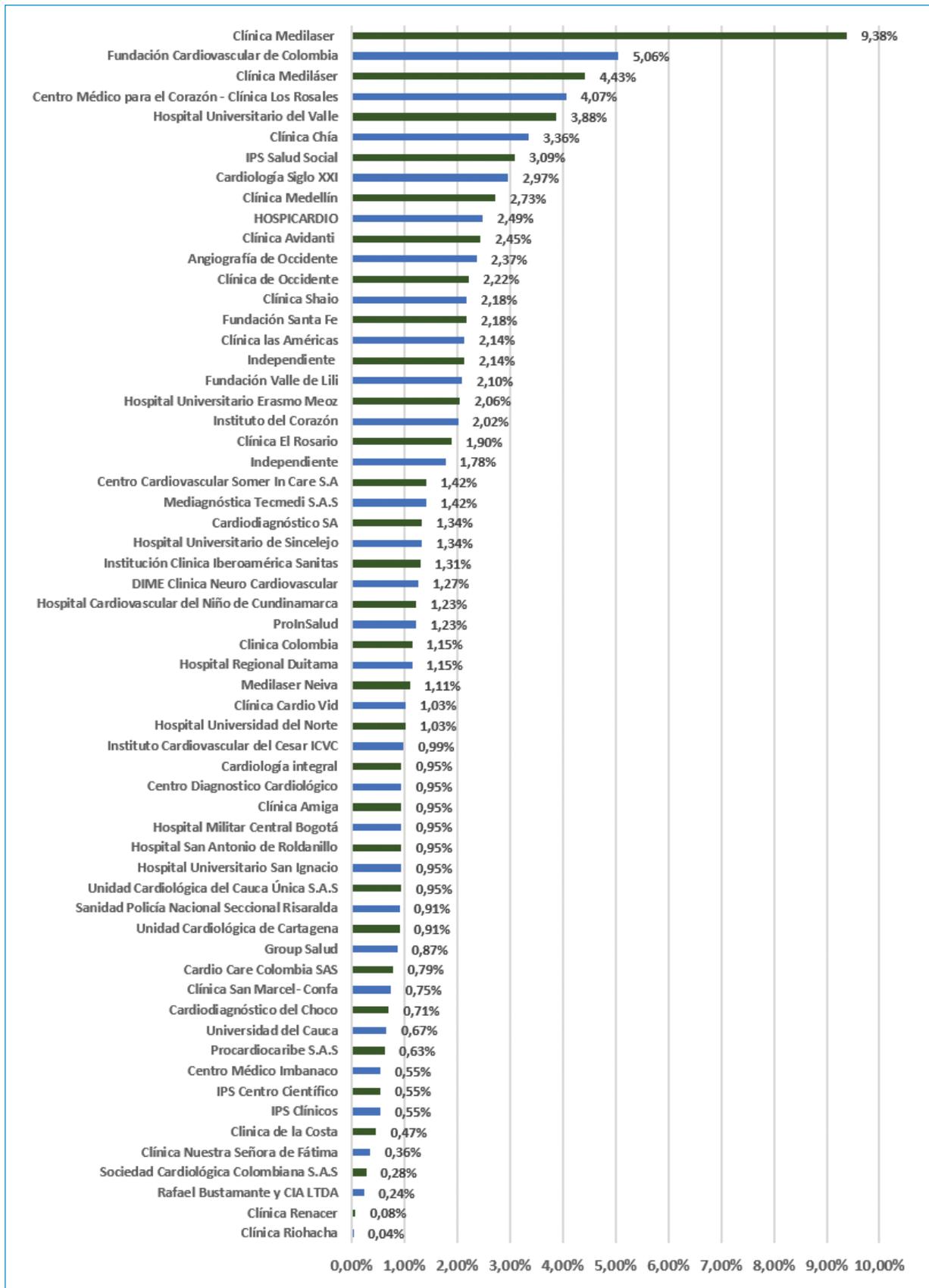


Figura 5. Porcentaje de reclutamiento por instituciones.

cardiaca, y probablemente no refleje la práctica diaria de otros actores del sistema de salud, como los médicos de atención primaria. La población incluida está conformada por pacientes con historia de descompensación de falla cardiaca y los resultados no reflejan la realidad de los pacientes crónicos sin eventos de descompensación previa, que podrían presentar un curso clínico diferente.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no presentar conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JO, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics — 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:e28.
2. Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin*. 2014;32:1-8.
3. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Thorneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis: a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1695-702.
4. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Blumke DA, Butler J, Fonarow GC, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States. A policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail*. 2013;6:606-19.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-e239.
6. American HFSA. Executive summary: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Cardiac Fail*. 2010;16:475-539.
7. Gheorghiadu M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:557-73.
8. Cotter G, Moshkovitz Y, Milovanov O, Salah A, Blatt A, Krakover R, et al. Acute heart failure: a novel approach to its pathogenesis and treatment. *Eur Heart J*. 2002;4:227-34.
9. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F, et al. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. *Eur Heart J*. 2006;27:1207-15.
10. Zannad F, Mebazaa A, Juillière Y, Cohen-Solal A, Guize L, Alla F, et al. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail*. 2006;8:697-705.
11. Cleland L, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
12. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghiadu M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Int Med*. 2008;168:847-54.
13. Hernández-Leiva E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca en Latinoamérica. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:34-43.
14. Observatorio Nacional de Salud del Instituto Nacional de Salud. Boletín 01: La Enfermedad Cardiovascular como principal causa de muerte en Colombia. 2013. [citado noviembre 2020]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/Direcciones/ONS/Boletines/boletin_web_ONS/graficas_tablas.html
15. Senior LM, Saldarriaga C, Rendón JA. Descripción clínico-epidemiológica de los pacientes con falla cardíaca aguda que consultan al servicio de urgencias. *Acta Med Colomb*. 2011;36:125-9.
16. Calderón LE, Satizábal N, Rincón EA, Olaya P, Flórez N, Carrillo DC, et al. Perfiles clínicos y hemodinámicos en pacientes con falla cardíaca aguda. *Rev Col Cardiol*. 2017;24:448-57.
17. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:613-25.
18. Senior JM, Lugo LH, Díaz JS, Muñoz E, Tamayo N, Saldarriaga C, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardiaca en población mayor de 18 años, clasificación B, C y D. Guía No. 53. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2016.
19. Coelho R, Ramos S, Prata J, Bettencourt P, Ferreira A, Cerqueira-Gomes M. Heart failure and health related quality of life. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2005;1:19.

Anexo

Anexo. Miembros del Grupo Investigador RECOLFACA

Alberto Cadena	Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia
Alejandro D. Ochoa-Morón	Instituto Cardiovascular del Cesar ICVC, Cesar, Colombia
Alejandro Posada-Bastidas	Centro Cardiovascular Somer In Care, Rionegro (Antioquia), Colombia
Alex Rivera-Toquica	Centro Médico para el Corazón, Clínica Los Rosales, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia
Alexis Llamas	Clínica Las Américas, Medellín, Colombia
Alfonso Muñoz-Velásquez	Institución Clínica Iberoamérica Sanitas, Barranquilla, Colombia
Álvaro H. Rodríguez-Cerón	Procardio-Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca, Cundinamarca, Colombia
Andrés F. Buitrago	Fundación Santa Fe, Bogotá, Colombia
Ángel A. García-Peña	Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia
Argemiro R. Martínez-Carvajal	Hospital San Antonio de Roldanillo, Valle del Cauca, Colombia
Armando Alcalá-Hernández	Centro Cardiología Procardiocaribe S.A.S., Barranquilla, Colombia
Balkis Rolong	Cardiología Integral, Barranquilla, Colombia
Carlos A. Arias-Barrera	Clínica Universitaria Colombia Colsanitas, Bogotá, Colombia
Carlos A. Plata-Mosquera	Dime Clínica Neuro Cardiovascular, Cali, Colombia
Carlos A. Rentería-Asprilla	Cardiodiagnóstico del Chocó, Choco, Colombia
Clara I. Saldarriaga-Giraldo	Clínica Cardio Vid, Medellín, Colombia
Claudia V. Anchique	Mediagnóstica, Duitama (Boyacá), Colombia
Diego H. Hoyos-Ballesteros	Centro Cardiovascular & Diabetes MASSALUD, Armenia, Colombia
Edgar E. Castro-Osorio	Clínica San Marcel-Confa, Manizales, Colombia
Eduardo J. Echeverri-Navarrete	Clínica de Occidente, Cali, Colombia
Elkin G. Ramírez-Puentes	Sociedad Cardiológica Colombiana S.A.S., Villavicencio (Meta), Colombia
Erika Martínez	Clínica Iberoamérica, Salud Social, Barranquilla, Colombia
Fernán Mendoza-Beltrán	Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia
Fernando Manzur-Jatin	Centro Diagnostico Cardiológico, Cartagena, Colombia
Fernando Rivera-Toquica	Sanidad Policía Nacional Seccional Risaralda, Pereira, Colombia
Gary A. Baquero-Lozano	Hospital Santa Clara, Bogotá, Colombia
Guillermo Trout-Guardiola	Groupsalud IPS, Santa Marta, Colombia
Gustavo A. Moreno-Silgado	Hospicardio, Montería, Colombia
Hugo E. Osorio-Carmona	Clínica Medilaser Neiva, Neiva, Colombia
Jannes Buelvas-Herazo	Cardiodiagnóstico, Barranquilla, Colombia
José I. Mosquera-Jiménez	Unidad Cardiológica del Cauca Única S.A.S., Cauca, Colombia
José L. Accini-Mendoza	IPS Centro Científico Asistencial S.A.S., Barranquilla, Colombia
Juan A. Cerón	Unimedica IPS, Hospital Universitario Departamental de Nariño, Pasto, Colombia
Juan A. Sandoval-Luna	Cardiología Siglo XXI, Ibagué, Tolima, Colombia

(Continúa)

Anexo. Miembros del Grupo Investigador RECOLFACA (*Continuación*)

Alberto Cadena	Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia
Juan C. García	Hospital Universidad del Norte, Soledad (Atlántico), Colombia
Juan C. Ortega-Madariaga	Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta (Norte de Santander), Colombia
Juan D. López-Ponce de León	Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia
Juan F. Carvajal-Estupiñan	Instituto del Corazón de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
Julián R. Lugo-Peña	Clínicos IPS, Bogotá, Colombia
Julián Vanegas-Eljach	Instituto Cardiovascular Colombiano, Manizales, Colombia
Lisbeth N. Morales-Rodríguez	Clínica Medilaser, Tunja, Colombia
Luis E. Echeverría	Fundación Cardiovascular de Colombia, FCV, Floridablanca-Santander, Colombia
Luis M. Ávila-Barros	Clínica Riohacha, Riohacha (Guajira), Colombia
Luis Silva-Díaz-Granados	Clínica Chía, Cundinamarca (Chía), Colombia
Luz C. Zarate-Correa	Centro Médico Imbanaco, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia
Marco A. De León-Espitia	Cardio Care Colombia S.A.S. - Clínica Zayma S.A.S., Montería, Colombia
Mario H. Zarama-Márquez	Clínica Nuestra Señora de Fátima, San Juan de Pasto (Nariño), Colombia
Nelly Velásquez-López	Clínica Medellín de Occidente, Medellín, Colombia
Nelson A. López Garzón	Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia
Nelson E. Murillo-Benítez	Angiografía de Occidente, Cali, Colombia
Óscar A. Pacheco-Jiménez	Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia
Óscar S. Rincón-Peña	Unidad de Diagnóstico Cardiovascular Sveins, Duitama (Boyacá), Colombia
Patricia Rodríguez-Gómez	Unidad Cardiológica de Cartagena, Cartagena, Colombia
Rafael I. Bustamante-Urzola	Rafael Bustamante y Compañía Ltda., Leticia (Amazonas), Colombia
Ricardo Gómez-Palau	Clínica Amiga, Cali, Colombia
Rolando Palacio	Clínica Renacer, Riohacha (Guajira), Colombia
Sebastián Campbell-Quintero	Clínica Medilaser, Florencia (Caquetá), Colombia
Silfriedo Arrieta-González	Hospital Universitario de Sincelejo, Sincelejo (Sucre), Colombia
Viviana Quintero-Yepes	Clínica El Rosario, Medellín, Colombia

Aplicación de una ley matemática exponencial a la dinámica cardíaca en 16 horas: estudio realizado con 250 pacientes

Application of an exponential mathematical law to cardiac dynamics in 16 hours: a study of 250 patients

Signed E. Prieto-Bohórquez¹, Javier Rodríguez-Velásquez^{1*}, Catalina Correa-Herrera¹, Luis M. Beltrán², Luis M. Agudelo-Otalora³, Carlos Trejos-Ramírez⁴ y Clímaco Pérez-Molina⁵

¹Grupo Insight, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá; ²Grupo Control y Automatización de Procesos (CAPSAB), Universidad de la Sabana, Chía; ³Grupo Human Centered Design (HCD), Universidad de la Sabana, Chía; ⁴Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de la Sabana, Chía; ⁵Departamento de Cardiología, Clínica de la Sabana, Chía. Colombia

Resumen

Introducción: Los sistemas dinámicos y la geometría fractal han sido el sustrato para el advenimiento de una ley matemática aplicada al diagnóstico de la dinámica cardíaca en 21 horas. **Objetivo:** Confirmar la aplicabilidad clínica de la ley matemática exponencial en 16 horas a partir de un estudio de concordancia diagnóstica frente a la norma de referencia. **Materiales y método:** Se realizó un estudio con 250 registros electrocardiográficos continuos y ambulatorios; 50 pertenecían a pacientes normales y 200 a pacientes con diversas enfermedades cardíacas. Se simuló la secuencia de frecuencias cardíacas y se construyeron los atractores correspondientes. Se calculó la dimensión fractal y la ocupación del atractor en el espacio generalizado de box-counting. Por último, se estableció el diagnóstico fisicomatemático en 16 y 21 horas y se efectuó la validación estadística. **Resultados:** Los espacios de ocupación para normalidad en la rejilla pequeña se encontraron entre 205 y 372, y entre 56 y 201 para dinámicas patológicas, lo cual permitió evidenciar la capacidad del método para diferenciar normalidad de enfermedad a través de la ocupación espacial de los atractores con base en la ley matemática en 16 horas. Se hallaron valores de sensibilidad y especificidad del 100% y un coeficiente kappa del orden de 1, luego de comparar el diagnóstico fisicomatemático frente a la norma de referencia. **Conclusión:** La ley matemática exponencial en 16 horas demostró su utilidad como herramienta de ayuda diagnóstica y predictiva, lo cual permitió diferenciar normalidad y estados evolutivos hacia enfermedad y agudización.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular. Sistemas dinámicos. Diagnóstico. Holter.

Abstract

Introduction: Dynamic systems and fractal geometry have been the substrate for the rising of a mathematical law applied to the diagnosis of cardiac dynamics in 21 hours. **Objective:** To confirm the clinical applicability of the exponential mathematical law in 16 hours, with a study of diagnostic agreement against the Gold Standard. **Materials and method:** It was made a study with 250 ambulatory and continuous electrocardiographic recordings, 50 belonged to normal patients and 200 to

Correspondencia:

*Javier Rodríguez-Velásquez

E-mail: grupoinsight2025@gmail.com

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

Fecha de recepción: 31-01-2019

Fecha de aceptación: 13-05-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000024

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):231-238

www.rccardiologia.com

patients with various cardiac pathologies. The sequence of heart rates was simulated, and attractors were constructed. It was calculated the fractal dimension of the attractor and its occupation in the generalized Box-Counting space. Finally, it was determined the physical-mathematical diagnostic in 16 and 21 hours, and statistical validation was performed. **Results:** The occupation spaces in the small grid were between 205 and 372 for normality, and between 56 and 201 for pathologic dynamics, which demonstrated the ability of the method to differentiate normal condition from sickness, through spatial occupation of attractors according to mathematical law in 16 hours. There were obtained values of sensitivity and specificity of 100% and Kappa coefficient was 1, after comparing the physic-mathematical analysis against the Gold Standard. **Conclusion:** The exponential mathematical law in 16 hours proved its utility as diagnostic and predictive tool support, allowing to differentiate normal, developmental stages to disease and exacerbation.

Key words: Cardiovascular disease. Dynamical systems. Diagnostics. Holter.

Introducción

La teoría de los sistemas dinámicos permite analizar el estado y la evolución de los sistemas; estos últimos se conciben como conjuntos de elementos en interacción y pueden ser predecibles o impredecibles. Con el fin de alcanzar una mayor comprensión de dichos conjuntos de elementos se han desarrollado procedimientos fisicomatemáticos que permiten analizar variaciones en el tiempo de las distintas variables que los componen¹. Los espacios de fases constituyen espacios geométricos en los cuales se realizan representaciones gráficas de los sistemas y su evolución. Las trayectorias identificadas de las dinámicas permiten dilucidar si éstas son predecibles o impredecibles² y, en función de ello, se establecen diferentes tipos de atractores. Éstos pueden ser puntuales o cíclicos, para sistemas predecibles, o caóticos, si son impredecibles, como en el caso de la dinámica cardíaca. Dada la irregularidad de los atractores caóticos, su cuantificación se realiza a la luz de la geometría fractal que desarrolló Benoît Mandelbrot, gracias a la cual es posible realizar mediciones de objetos irregulares^{3,4}, tras considerar que su medición no es posible mediante la geometría euclidiana.

Las enfermedades cardiovasculares se han consolidado como uno de los principales desafíos del siglo XXI en el ámbito de la salud. Según la Organización Mundial de la Salud, se calcula que la cantidad de muertes relacionadas con esta causa aumentará hasta un valor de 25 millones en el año 2030⁵, en cuyo caso las naciones en vías de desarrollo serían las más afectadas, dado que el 80% de dichas enfermedades ocurre en estas regiones⁶.

Si se considera la problemática actual, es necesario desarrollar nuevos métodos de detección oportuna de enfermedades cardíacas y mejorar los existentes para reducir la morbimortalidad vinculada con esta causa. El registro electrocardiográfico ambulatorio, también

conocido como Holter, es uno de los estudios de mayor relevancia clínica para identificar alteraciones del ritmo cardíaco⁷. En las unidades de cuidados intensivos se emplean monitores de registro electrocardiográfico continuo en el seguimiento de pacientes críticos.

El intervalo RR y su correspondiente análisis permite el establecimiento de algunas diferenciaciones entre estados normales y patológicos⁷⁻⁹; sin embargo, aún se evidencian limitaciones en cuanto a su aplicación clínica. El análisis de este parámetro se ha realizado a la luz de la perspectiva homeostática tradicional preestablecida en la fisiología, según la cual se plantea que la normalidad se relaciona con estados regulares¹⁰. Distintos estudios plantean que esta perspectiva posee limitaciones en la comprensión del comportamiento de la dinámica cardíaca y se han presentado nuevas vías de análisis con base en teorías y métodos fisicomatemáticos, entre los que figuran los sistemas dinámicos, la teoría del caos y la geometría fractal¹¹⁻¹⁴.

Goldberger, et al. han realizado estudios en el marco de los sistemas dinámicos que han permitido el establecimiento de una nueva concepción de normalidad y enfermedad, distinta de la establecida desde la fisiología convencional. Según esta nueva perspectiva, no sólo las dinámicas en extremo aleatorias se vinculan con enfermedad; también las dinámicas muy regulares o periódicas se relacionan con estados patológicos, mientras que la normalidad se halla en el intervalo encontrado entre estos dos patrones comportamentales extremos¹⁵. El advenimiento de esta perspectiva dio origen a trabajos como el de Huikuri, et al., en el que se establecieron nuevos índices de mortalidad con fines predictivos en pacientes que cursaban con síndrome coronario agudo tipo infarto agudo de miocardio y fracción de expulsión ventricular gravemente disminuida, lo que supera algunas limitaciones de parámetros convencionales¹⁶.

Desde la perspectiva fisicomatemática y al tomar como epicentro los sistemas dinámicos y la geometría

fractal, Rodríguez, et al.¹⁷ desarrollaron una ley matemática exponencial aplicada a los sistemas caóticos cardíacos, a través de la cual se diagnostica y cuantifica el nivel de gravedad para cada dinámica, luego de establecer diferencias entre normalidad, enfermedad y evolución hacia estados patológicos. De manera adicional, con esta metodología se estableció la totalidad de las dinámicas posibles, según cada estado. La capacidad diagnóstica y predictiva de esta ley se ha corroborado en diversos estudios ulteriores, incluido un estudio ciego desarrollado con 115 casos¹⁸, con registro de valores de sensibilidad y especificidad del orden de 100%, así como un coeficiente kappa con un valor de 1. También se ha aplicado a pacientes que cursan con arritmias^{19,20}, lo cual permite evidenciar la capacidad del método en la detección de alteraciones leves subdiagnosticadas y en la medición del grado de evolución de la arritmia.

En fecha reciente se desarrolló un trabajo de investigación en el que se reveló la capacidad de esta ley matemática para diagnosticar, de manera precisa, incluso en períodos de 18 horas, al establecer la importancia de su implementación clínica (en evaluación para publicación). El objetivo de este trabajo es corroborar la capacidad diagnóstica de esta ley con una reducción del tiempo de evaluación a 16 horas, a través de su aplicación a 250 casos y su comparación frente a la norma de referencia, en el marco de un estudio ciego.

Materiales y método

Definiciones

1. Espacio de fases: espacio de dos o más dimensiones que permite representar geoméricamente el cambio de un sistema en el tiempo mediante una gráfica de pares ordenados, o pareja de elementos matemáticos que corresponden a una variable, que en este caso se relaciona con los valores de la frecuencia cardíaca consecutiva.
2. Dimensión fractal de *box-counting*: es una expresión matemática que se refiere a la complejidad de una estructura irregular medida por el método de *box-counting*, que se define por la ecuación 1, y consiste en la superposición de dos rejillas sobre el objeto para cuantificar su ocupación fractal.
3. Ecuación de *box-counting* simplificada: surge como una simplificación de la ecuación 1, al considerar para el análisis de la cuantificación del atractor cardíaco dos cuadrículas que tienen una proporción de

$\frac{1}{2}$ en sus dimensiones, es decir, una de las rejillas posee el doble de longitud en sus lados, con lo que se obtiene la ecuación 2.

4. Ley exponencial de la dinámica caótica cardíaca¹⁷⁻²¹: se obtiene al despejar la ecuación 2 en términos de K_p , para obtener la ecuación 3, en la cual se deduce la relación entre el número de espacios ocupados de la dimensión fractal. Además, la forma de la ecuación cambia de una logarítmica a una exponencial.

Población

A partir de una base de datos del grupo Insight de registros continuos y ambulatorios de electrocardiografía recopilada entre el 2016 y el 2017 de investigaciones previas en el área de cardiología, con aplicación de teorías físicas y matemáticas con la Clínica del Country en Bogotá, se verificó que estos registros indicaran las frecuencias cardíacas mínimas y máximas al igual que la cantidad de latidos durante cada hora por al menos 21 horas consecutivas para ser incluidos. Se tomaron 250 registros de electrocardiografía provenientes de individuos mayores de 21 años y que tuvieran un diagnóstico final emitido por un profesional subespecialista en cardiología o electrofisiología. De los 250 registros, 50 se diagnosticaron como normales, mientras que 200 correspondieron a casos con distintos tipos de alteraciones cardíacas.

Procedimiento

De modo inicial se ocultaron los diagnósticos clínicos emitidos de acuerdo con los parámetros clínicos convencionales de los registros electrocardiográficos. Luego, a partir de estos registros, se revisaron y tomaron los valores máximos y mínimos de las frecuencias cardíacas y el número total de latidos durante cada hora por 21 y 16 horas.

Estos valores se organizaron por hora y dispusieron en un *software* con el cual se generó una secuencia pseudoaleatoria que concibe los valores de las frecuencias cardíacas mínimas y máximas como los límites de la secuencia y la cantidad de latidos como la cantidad de valores que la componen a través de un algoritmo equiprobable.

Con posterioridad se empleó dicha secuencia para construir un atractor caótico y se graficó la primera frecuencia cardíaca contra la siguiente y así de manera consecutiva hasta la última a lo largo del tiempo, en el correspondiente espacio de fases (ecuación 1). Después se calculó la dimensión fractal a través del método

de *box-counting* (ecuación 2) mediante la superposición de las dos rejillas de 5 latidos/min (K_p) y 10 latidos/min (K_g), y se cuantificaron los espacios ocupados por cada atractor en cada una de dichas rejillas.

$$D = \frac{\text{Log}N(2^{-(K+1)}) - \text{Log}N(2^{-K})}{\text{Log}2^{k+1} - \text{Log}2^k} \quad \text{Ecuación 1}$$

En esta ecuación, D corresponde a la dimensión fractal y N es el número de cuadros ocupado por el objeto en la cuadrícula de grado de partición k.

$$D = \text{Log}_2 \left[\frac{K_p}{K_g} \right] \quad \text{Ecuación 2}$$

En ésta, K_p es el número de cuadros ocupados para la cuadrícula más pequeña de 5 latidos/min y K_g es el número de cuadros ocupados para la cuadrícula grande de 10 latidos/min.

De acuerdo con la ley ya desarrollada¹⁷⁻²¹, para los casos de enfermedad aguda se evidencian espacios de ocupación en $K_p < 73$, mientras que la normalidad presenta espacios de ocupación $K_p > 200$ y, por último, los estados evolutivos hacia enfermedad se encuentran en el intervalo de espacios de ocupación comprendido entre 73 y 200. Estos valores se obtienen al realizar un cálculo con la ecuación 3 e indican la ocupación que presenta el atractor cardíaco en la rejilla K_p , lo que logra establecer el diagnóstico físico y matemático para cada registro.

$$K_p = 2^D K_g \quad \text{Ecuación 3}$$

Análisis estadístico

Se ocultaron los diagnósticos clínicos de cada uno de los registros, tanto ambulatorios como continuos. Se tomaron como norma de referencia los diagnósticos establecidos por un cardiólogo experto según parámetros convencionales y se compararon con los diagnósticos fisicomatemáticos en 16 horas. Se tomaron los casos de enfermedad aguda y normalidad para efectos del análisis estadístico, previa confirmación de la concordancia diagnóstica en los diagnósticos en 16 y 21 horas.

Se calcularon los falsos negativos, falsos positivos, verdaderos positivos y verdaderos negativos con una tabla de contingencia de 2×2 , de tal forma que los verdaderos positivos (VP) se representaron por el número de pacientes diagnosticados clínica y matemáticamente con enfermedad aguda; los falsos positivos (FP) correspondieron al número de registros diagnosticados con enfermedad aguda por la metodología fisicomatemática, pero cuyo diagnóstico clínico fue de normalidad;

los falsos negativos (FN) fueron el número de registros ambulatorios y continuos que matemáticamente se caracterizaron como normales, pero cuyo diagnóstico clínico fue de enfermedad aguda; y los verdaderos negativos (VN) se entendieron como el número de registros con diagnóstico clínico y matemático de normalidad. También se determinó la concordancia entre la norma de referencia y la metodología fisicomatemática a partir del coeficiente Kappa mediante la ecuación 4.

$$K = \frac{Co - Ca}{To - Ca} \quad \text{Ecuación 4}$$

En esta fórmula, Co representa el número de concordancias evidenciadas, la totalidad de pacientes igualmente diagnosticados desde la metodología fisicomatemática y los parámetros clínicos convencionales; To corresponde a la totalidad de casos; Ca es la totalidad de concordancias atribuidas al azar calculadas con la ecuación 5.

$$Ca = [(f_1 \times c_1) / To] + [(f_2 \times c_2) / To] \quad \text{Ecuación 5}$$

En ésta, f_1 es el número de casos con valores matemáticos correspondientes a normalidad; c_1 son los casos diagnosticados desde los parámetros clínicos como normales; f_2 son los casos evaluados matemáticamente como patológicos y c_2 son los casos diagnosticados como patológicos según los protocolos clínicos convencionales; To es la totalidad de casos.

Aspectos éticos

Esta investigación cumple con los principios éticos, técnicos y científicos consignados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial; también se apegó a los parámetros de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano. Se catalogó como una investigación de riesgo mínimo, dado que en ningún momento se solicitaron pruebas diagnósticas ni se realizaron procedimientos invasivos y sólo se efectuaron cálculos físicos y matemáticos con base en informes de estudios y paraclínicos no invasivos prescritos con anterioridad, según los criterios clínicos del estudio de enfermedades cardíacas. Asimismo, la información analizada en las bases de datos se encontraba codificada para garantizar la protección de los datos y la integridad de los participantes.

Resultados

En la **Tabla 1** se observa el diagnóstico desde el punto de vista clínico de algunos registros electrocardiográficos Holter y continuos. En el caso de las

Tabla 1. Información clínica de algunos de los registros electrocardiográficos del estudio

Holter no.	Diagnóstico
1	Control taquicardia supraventricular
2	Síncope en estudio
3	Miocardiopatía hipertrófica (MCH)
4	Normal
5	Infarto cerebral
6	Normal
7	Hipertrofia septal asimétrica
8	Normal
9	Extrasistolia auricular conducida infrecuente sin fenómenos repetitivos Extrasistolia ventricular aislada
10	Fibrilación auricular
11	Normal
12	Normal
13	Normal
14	Taquicardia supraventricular
15	Bloqueo de CIA
16	Normal
17	Arritmia
18	Análisis de presíncope
19	Mareo, taquicardia supraventricular paroxística
20	POP, ablación
21	Palpitaciones, arritmia
22	Normal
23	Normal
24	Normal
25	Taquicardia
26	Normal
27	Normal
28	Miocardiopatía idiopática
29	Normal
30	Insuficiencia cardíaca descompensada. IAM CEST, síndrome cardiorrenal tipo 1
31	Bradycardia; disminución moderada de la variabilidad de la frecuencia cardíaca

dinámicas cardíacas evaluadas en 21 horas, la dimensión fractal de los atractores normales se encontró

entre 0.827 y 1.921, mientras que la dimensión fractal de las dinámicas anormales se halló entre 0.846 y 1.823. La dimensión fractal de los atractores normales en 16 horas registró 0.825 a 1.974, en tanto que para el caso de los atractores anormales fue de 0.828 a 1.930; al llevar a cabo el comparativo entre las dimensiones fractales entre 16 y 21 horas se observa su similitud (Fig. 1). Estos valores corroboran hallazgos previos, en los que se advierte que los valores de la dimensión fractal no diferencian adecuadamente las dinámicas cardíacas, ni en 16 ni en 21 horas.

No obstante, las dinámicas normales evaluadas en 21 horas en la rejilla pequeña revelaron espacios de ocupación de 200 a 363, mientras que las anormales presentaron espacios de ocupación de 55 a 196. Las dinámicas normales evaluadas en 16 horas en la rejilla pequeña tuvieron espacios de ocupación de 205 a 372, en tanto que las anormales evaluadas en 16 horas tuvieron espacios de 56 a 201 (Tabla 2).

En cuanto a los espacios de ocupación de la rejilla Kg, en 21 horas se encontró que las dinámicas normales tenían valores entre 57 y 182, mientras que las anormales presentaron valores de 18 a 96. Los espacios de ocupación de las dinámicas normales en la rejilla Kg en 16 horas se hallaron entre 56 y 184, y para dinámicas anormales entre 21 y 94 (Tabla 2). Hubo concordancia en los diagnósticos matemáticos en 16 y 21 horas en el 100% de los casos y se evidenciaron valores de sensibilidad y especificidad del 100%, con un coeficiente kappa de 1.

En la Figura 2 se muestran los atractores para una dinámica normal, en evolución hacia la agudización y aguda, lo que revela cómo se reduce el tamaño del atractor mientras la enfermedad se agudiza.

Discusión

Éste es el primer trabajo en el cual se confirma, a través de un estudio de concordancia diagnóstica, la capacidad de la ley caótica exponencial aplicada a la dinámica cardíaca de establecer diagnósticos mediante una diferenciación matemática de dinámicas normales, con enfermedad aguda y en evolución entre estados, luego de realizar una reducción del tiempo de evaluación a 16 horas, en el marco de un estudio ciego con 250 registros electrocardiográficos continuos y ambulatorios. Se obtuvieron valores de sensibilidad y especificidad del orden del 100% y un coeficiente kappa con valor de 1 al comparar la metodología fisicomatemática desarrollada frente al diagnóstico convencional, tomado como norma de

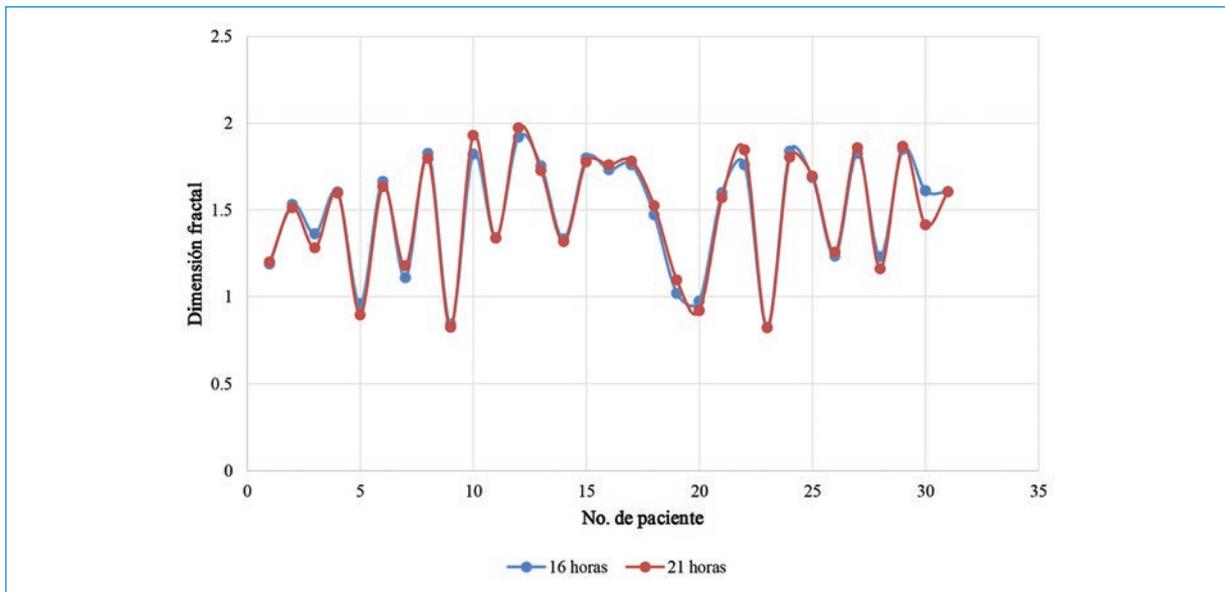


Figura 1. Comparativo entre las dimensiones fractales entre 16 y 21 horas para los pacientes incluidos en la [Tabla 1](#).

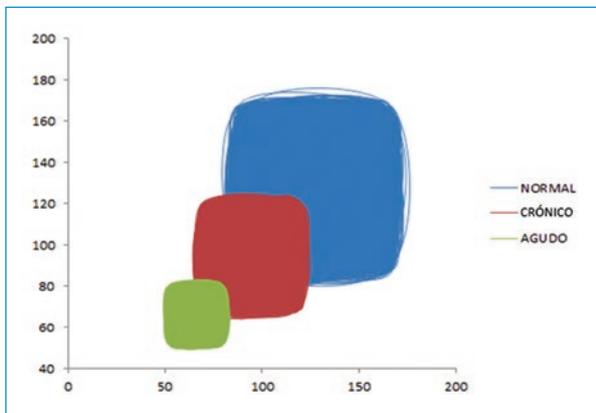


Figura 2. Atractores de la dinámica cardíaca. Ejemplos de las dinámicas normal, crónica o en evolución hacia la agudización y aguda. Los espacios de ocupación de estos atractores son para el caso agudo Kp 56 y Kg 21 (caso no. 30 de la [Tabla 1](#)), para evolución hacia agudización Kp 146 y Kg 48 (caso no. 31 de la [Tabla 1](#)) y para el normal Kp 372 y Kg 102 (caso no. 29 de la [Tabla 1](#)).

enfermedad mediante el descenso de los valores de la ocupación espacial del atractor cardíaco en el espacio generalizado de *box-counting*, a la luz de la evaluación con la mencionada ley matemática exponencial.

La ley matemática de los sistemas dinámicos cardíacos aplicada en este trabajo investigativo se desarrolló a partir de un razonamiento fisicomatemático teórico e inductivo que permitió, en trabajos previos, determinar la totalidad de las dinámicas cardíacas posibles. Dado el carácter objetivo y reproducible de la ley exponencial, es más sencilla su automatización para su posterior aplicación en la práctica clínica. Su capacidad diagnóstica se ha evidenciado en el análisis de la dinámica cardíaca en general^{17,18} y en casos de pacientes que cursan con arritmias¹⁹⁻²¹. En esta investigación se corrobora que, aun cuando se reduzca el tiempo de evaluación de la dinámica a 16 horas, se observa su aplicabilidad clínica, lo cual permitiría en el futuro un tiempo más corto de respuesta clínica en situaciones que comprometan la vida de los pacientes, con implicaciones globales.

La fisiología clásica se fundamenta en una noción puramente homeostática y orientada al equilibrio, según la cual la normalidad se relaciona con comportamientos regulares, periódicos, o ambos²², un aspecto que ha sido controvertido a la luz de los hallazgos encontrados en investigaciones que plantean nuevas perspectivas, como aquellas en las que se incorporan

referencia. Dado que esta metodología permite la cuantificación del nivel de gravedad de las distintas enfermedades, se consolida como un método predictivo que permite la detección de casos con alteraciones leves, que pueden subdiagnosticarse con los métodos convencionales; asimismo, permite la medición del nivel de gravedad de los casos con dinámica cardíaca patológica aguda o en evolución hacia

Tabla 2. Valores de los espacios de ocupación de los atractores cardíacos evaluados tanto en 16 como en 21 horas, correspondientes a los registros electrocardiográficos continuos o Holter de la **Tabla 1**

Holter no.	21 horas			16 horas		
	Kp	Kg	DF	Kp	Kg	DF
1	187	82	1.1893	192	83	1.200
2	133	46	1.5317	137	48	1.5131
3	108	42	1.3626	107	44	1.2820
4	225	74	1.6043	224	74	1.5979
5	70	36	0.9594	69	37	0.8991
6	206	65	1.6641	208	67	1.6344
7	82	38	1.1096	86	38	1.1783
8	287	81	1.8251	285	82	1.7973
9	160	89	0.8462	158	89	0.8280
10	138	39	1.8231	141	37	1.9301
11	319	126	1.3401	316	125	1.3380
12	216	57	1.920	220	56	1.9740
13	317	94	1.7538	318	96	1.7279
14	174	69	1.3344	177	71	1.3179
15	167	48	1.7987	168	49	1.7777
16	246	74	1.7330	244	72	1.7608
17	167	49	1.760	165	48	1.7814
18	186	67	1.4731	187	65	1.5245
19	196	96	1.020	201	94	1.0965
20	167	85	0.9743	165	87	0.9234
21	100	33	1.5995	101	34	1.5707
22	200	59	1.7612	205	57	1.8466
23	323	182	0.8276	326	184	0.8252
24	297	83	1.8393	297	85	1.8049
25	132	41	1.6868	136	42	1.6952
26	313	133	1.2347	313	131	1.2566
27	298	84	1.8269	301	83	1.8586
28	183	78	1.2303	179	80	1.1619
29	363	100	1.850	372	102	1.8667
30	55	18	1.6114	56	21	1.4150
31	140	46	1.6057	146	48	1.6049

Kp: valores de la rejilla pequeña; Kg: valores de la rejilla grande; DF: dimensión fractal.

teorías y conceptos como los sistemas dinámicos en el estudio de fenómenos, entre los que figura la dinámica cardíaca¹⁵. Los hallazgos encontrados han hecho posible el establecimiento de nuevas vías de investigación con el fin de mejorar los resultados logrados mediante el análisis de la variabilidad de la frecuencia

cardíaca, que sólo se habían desarrollado desde la perspectiva homeostática tradicional y daban prelación a la realización de medidas estadísticas que muestran comportamientos globales y evalúan parámetros de la dinámica respecto de promedios u otras mediciones, lo cual aún posee algunas limitaciones en casos particulares. Este tipo de investigaciones ha permitido el logro de resultados parciales y ha identificado disminuciones de la variabilidad en relación con anomalías clínicas específicas, como el síndrome coronario agudo tipo infarto agudo de miocardio²³. De acuerdo con los nuevos enfoques, la evaluación de la autoorganización del sistema en función de la ley matemática aplicada en esta investigación establece nuevos elementos para la predicción de la progresión hacia enfermedad o estados de agudización.

De esta manera, esta metodología y su aplicación permitirían a los especialistas en cardiología y electrofisiología diagnosticar dinámicas cardíacas y su evolución a lo largo del tiempo en contextos agudos y ambulatorios, al confirmar la idoneidad de los tratamientos establecidos o incluso como herramienta de estratificación del riesgo cardíaco, independiente de escalas clínicas y consideraciones epidemiológicas poblacionales. Sin embargo, su utilidad en la práctica clínica se reflejará al final en la automatización mediante software.

La ley matemática empleada se fundamenta en la línea de razonamiento acausal proveniente de la física teórica moderna. Así como se han logrado predicciones en aspectos fundamentales de la historia de la ciencia al margen de relaciones causales basadas en la ley del caos^{1,13,24}, la mecánica cuántica²⁵ y la mecánica estadística^{26,27}, el diagnóstico de la dinámica cardíaca se establece a partir de dicha línea de razonamiento independiente de consideraciones como causas, género, edad, factores de riesgo adjuntos u otras consideraciones demográficas o estadísticas; esto hace posible establecer mediciones objetivas aplicables a casos particulares.

Los lineamientos de la perspectiva fisicomatemática acausal han permitido establecer nuevos diagnósticos y predicciones de la dinámica cardíaca. Tal es el caso de la aplicación de la ley de Zipf-Mandelbrot^{28,29} y de teorías como la probabilidad y la entropía³⁰. En otras áreas del ámbito médico se han determinado diagnósticos del proceso de alteración celular cervicouterina³¹ de los eritrocitos³². De igual modo, esta perspectiva ha permitido realizar estudios en aspectos como el proceso de reestenosis arterial³³ y se han establecido predicciones en aspectos de relevancia en salud pública, como los brotes de malaria en 820 municipios

colombianos³⁴, además de efectuar predicciones del número de linfocitos TCD4 en pacientes seropositivos con parámetros del hemograma³⁵ y en la unión peptídica al HLA clase II³⁶. También se han desarrollado predicciones de mortalidad en pacientes de la unidad de cuidados intensivos, tomando como base la teoría de los sistemas dinámicos y la teoría de conjuntos³⁷.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las directivas de la Universidad de la Sabana, en especial a la Dirección General de Investigación, dado que este trabajo es parte de los resultados alcanzados para el proyecto MED 203-2015, financiado por la Universidad de La Sabana.

Los autores agradecen al Hospital Universitario Nacional de Colombia por su apoyo a sus investigaciones.

Conflictos de intereses

Los autores del manuscrito no tienen conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Devaney R. A first course in chaotic dynamical systems theory and experiments. Reading Mass: Addison- Wesley, 1992.
2. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and fractals; new frontiers of science. New York: Springer, 1992.
3. Mandelbrot B. ¿Cuánto mide la costa de Bretaña? In: Los objetos fractales. 3ª. ed. Barcelona: Tusquets, 1988:27-50.
4. Mandelbrot B. The fractal geometry of nature. Freeman. Barcelona: Tusquets 2000:341-348.
5. Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2012. [Internet]. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/ES_WHS2012_Full.pdf.
6. World Health Organization. Cardiovascular Disease. 2014. [Internet] [actualizado 2014; citado enero de 2013]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en
7. Pineda M, Matiz H, Rozo R. Enfermedad coronaria. Bogotá: Editorial Kimpres, 2002.
8. Barron H, Viskin S. Autonomic markers and prediction of cardiac death after myocardial infarction. Lancet. 1998;351:461-2.
9. Wolf M, Varigos G, Hunt D, Sluman J. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aus. 1978;2:52-3.
10. Goldberger A, Rigney DR, West B. Caos y fractales en la fisiología humana. Investigación y Ciencia. 1990;163:32-8.
11. Walleczek J. Nonlinear dynamics, self-organization, and biomedicine. Cambridge, U.K.: Cambridge University Press, 1999.
12. Goldberger A. Heartbeats, hormones, and Health - Is variability the spice of life? American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001;163(6):1289-90.
13. Lavenda B. El movimiento browniano. Investigación y Ciencia. 1990;28-37.
14. Peitgen H, Jurgens H, Saupe D. Chaos and fractals; new frontiers of science. New York: Springer, 1992.
15. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff JM, Ivanov P, Peng CH, Stanley HE. Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. PNAS. 2002;99:2466-72.
16. Huikuri HV, Mäkikallio T, Peng CK, Goldberger A, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after and acute myocardial infarction. Circulation. 2000;101:47-53.
17. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: predictions of clinic application. J Med Med Sci. 2011;2(8):1050-9.
18. Rodríguez J, Correa C, Melo M, Domínguez, D, Prieto S, Cardona DM, et al. Chaotic cardiac law: developing predictions of clinical application. J Med Med Sci. 2013;4(2):79-84.
19. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Correa C, Melo M, Pardo J, et al. Application of the chaotic power law to cardiac dynamics in patients with arrhythmias. Revista de la Facultad de Medicina. 2014;62(4):539-46.
20. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Cardona DM, Prieto I, et al. Ley matemática para evaluación de la dinámica cardíaca: aplicación en el diagnóstico de arritmias. Rev Cienc Salud. 2015;13(3):369-81.
21. Rodríguez J, Narváez R, Prieto S, Correa C, Bernal P, Aguirre G, et al. The mathematical law of chaotic dynamics applied to cardiac arrhythmias. J Med Sci. 2013;4(7):291-300.
22. Guyton A, Hall J. Organización funcional del cuerpo humano y control del «medio interno». En: Guyton & Hall (eds.). Tratado de fisiología médica. 12ª ed. Barcelona: Elsevier, 2011:3-10.
23. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. Eur Heart J. 1989;10:1060-74.
24. Crutchfield J, Farmer D, Packard N, Shaw R. Caos. In: Crutchfield J, Farmer D, Packard N, Shaw R. Orden y caos. Scientific American. Barcelona: Prensa Científica 1990:78-90.
25. Feynman R. Comportamiento cuántico. In: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana, 1964:37-1, 37-16.
26. Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Leyes de la termodinámica. En: Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Física. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana 1964:44.1-44.19
27. Tolman R. Principles of statistical mechanics. New York: Dover Publications, 1979.
28. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Mendoza F, Weisz G, Soracipa M, et al. Physical mathematical evaluation of the cardiac dynamic applying the Zipf- Mandelbrot law. Journal of Modern Physics. 2015;6(13):1881-8.
29. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz L, Bautista A, Bernal P, Avilán N. Diagnóstico matemático de la monitoría fetal aplicando la ley de Zipf-Mandelbrot. Revista de la Facultad de Medicina 2006;54(2):96-107.
30. Rodríguez J, Prieto S, Domínguez D, Melo M, Mendoza F, Correa M, et al. Mathematical-physical prediction of cardiac dynamics using the proportional entropy of dynamic systems. J Med Med Sci. 2013;4(8):370-81.
31. Prieto S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. Diagnosis of cervical cells based on fractal and euclidian geometrical measurements: intrinsic geometric cellular organization. BMC Medical Physics 2014;14(2):1-9.
32. Correa C, Rodríguez J, Prieto S, Álvarez L, Ospino B, Munévar A, et al. Geometric diagnosis of erythrocyte morphophysiology: geometric diagnosis of erythrocyte. J Med Med Sci. 2012;3(11):715-20.
33. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. BMC Med Phys. 2010;10:1-6.
34. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2010;27(3):211-8.
35. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. BMC Medical Physics 2013;13:3.
36. Rodríguez J, Bernal P, Prieto P, Correa C, Álvarez L, Pinilla L, et al. Predicción de unión de péptidos de *Plasmodium falciparum* al HLA clase II. Probabilidad, combinatoria y entropía aplicadas a las proteínas MSP-5 y MSP-6. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica. 2013;44(1):7-14.
37. Rodríguez J. Dynamical systems applied to dynamic variables of patients from the Intensive Care Unit (ICU). Physical and mathematical mortality predictions on ICU. J Med Med Sci. 2015;6(8):102-108.

Endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud. Estudio de prevalencia en un hospital de alta complejidad

Infective endocarditis associated with health care. Prevalence study in a high complexity hospital

Álvaro I. Arango^{1*}, Jaime Camacho-Mackenzie², José D. Cruz-Cuevas³, Andrés F. Flórez-Monroy³,
Zenaida Montañez⁴ y Priscila Quintero⁴

¹Departamento de Infectología, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología; ²Departamento de Cirugía Cardiovascular Adultos, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología; ³Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario; ⁴Departamento de Epidemiología, Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología. Bogotá, Colombia

Resumen

Introducción: Los procedimientos vasculares invasivos ocasionan infecciones sanguíneas asociadas a cuidados de la salud, entre ellas endocarditis infecciosa. Este evento adverso conlleva mayor morbimortalidad que la endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad. **Objetivo:** Evaluar la prevalencia de endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud y describir las características demográficas de esta población, así como los agentes etiológicos. **Método:** Estudio de corte transversal, en el que se incluyó población mayor de 18 años con endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud, documentada entre enero de 2013 y junio de 2018 en la Fundación Cardioinfantil. Se realizó un análisis estadístico con distribución de variables de edad, sexo, procedimientos invasivos asociados, mortalidad y microorganismo aislado. **Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes con una edad promedio de 60,6 años. No hubo distinción entre hombres (22, 53.6%) y mujeres (19, 46.3%). Los pacientes se agruparon, según el procedimiento realizado, en implantación de dispositivos intravasculares de alto flujo (16, 39.02%), catéter venoso central (12, 29.26%) y dispositivos intracardiacos (11, 26.82%). La prevalencia general en los procedimientos evaluados fue del 0.21%, siendo del 1.42% en dispositivos intravasculares de alto flujo, del 0.72% en dispositivos intracardiacos y del 0.08% en catéteres centrales. La mortalidad registrada fue del 4.9% (2 pacientes). En el 78.05% de los pacientes se obtuvo aislamiento microbiológico. **Conclusiones:** Los pacientes sometidos a procedimientos invasivos pueden tener un riesgo elevado de endocarditis infecciosa, conferido por el procedimiento. La baja tasa de mortalidad intrahospitalaria puede estar relacionada con la notable tasa de aislamiento positivo en hemocultivos, lo cual facilitó la terapia antibiótica dirigida.

Palabras clave: Endocarditis infecciosa. Infección nosocomial. Profilaxis antibiótica.

Abstract

Introduction: Invasive procedures the vascular tract cause health, are related to blood stream infections, among them, infective endocarditis. This adverse event leads to greater morbidity and mortality compared with community acquired infective

Correspondencia:

*Álvaro I. Arango

E-mail: alvaroignacio.arangoduque@gmail.com

Fecha de recepción: 03-04-2019

Fecha de aceptación: 09-12-2019

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000049

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):239-245

www.rccardiologia.com

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

endocarditis. Objective: To evaluate the prevalence of healthcare-associated infective endocarditis, describe the demographic characteristics of this population and the etiological agents. Method: Cross-sectional descriptive, prevalence study of prevalence. It included patients ≥ 18 years old with healthcare-associated infective endocarditis, documented at Fundación Cardioinfantil. Statistical analysis with distribution of variables of age, gender, invasive procedure associated and isolated microorganism was made. Results: 41 patients were obtained. The average age was 60.6 years. There was no distinction between men (22, 53.6%) and women (19, 46.3%). The patients were grouped according to the procedure performed in: implantation of high-flow intravascular devices (16, 39.02%), central venous catheter (12, 29.26%) and intracardiac devices (11, 26.82%). The general prevalence in the evaluated procedures was 0.21%, being 1.42% in high-flow intravascular devices, 0.72% in intracardiac devices and 0.08% in central catheters. The registered mortality was 4,9% (2 patients). In 78.05% of the patients, microbiological isolation was obtained. Conclusions: patients who has invasive procedures may have an incremented risk of infective endocarditis because of the procedure. The low intrahospital mortality could be related with the remarkable number of microbiological identification which facilitated a directed antimicrobial therapy.

Key words: Infective endocarditis. Nosocomial infection. Antibiotic prophylaxis.

Introducción

Partiendo del principio de que la bacteriemia es generada por la translocación y la invasión del torrente sanguíneo por la microbiota humana (oral, intestinal y piel), se sabe que durante los procedimientos invasivos o la colocación de dispositivos vasculares, en los que se genera una disrupción de las barreras epiteliales o mucosas, es posible ocasionar una bacteriemia transitoria^{1,2}. Este fenómeno puede llevar a infecciones sanguíneas asociadas al cuidado de la salud, las cuales son reconocidas como procesos nosocomiales con una alta morbimortalidad³. Las infecciones originadas en el ámbito hospitalario muestran un crecimiento exponencial en los pacientes con riesgo de esta categoría, particularmente en centros de alta complejidad con una elevada tasa de procedimientos y dispositivos invasivos⁴. En ocasiones, dicha bacteriemia logra una siembra y replicación sobre la superficie endocárdica para formar una vegetación adherente a una válvula nativa o protésica, condición conocida como endocarditis infecciosa, la cual es infrecuente, pero potencialmente mortal, además de tener una alta incidencia de complicaciones entre los sobrevivientes⁵.

La endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud es una complicación grave de la atención en salud, que muestra una creciente incidencia en la literatura y representa alrededor del 30% de todos los casos de endocarditis infecciosa⁶⁻⁸, e incluso en algunas series se ha reportado más frecuente que la endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad^{7,9}. Este aumento en la incidencia se ha relacionado en algunos trabajos con una disminución en la realización de profilaxis antibiótica¹⁰⁻¹⁴. Empeorando el panorama, en otros estudios la endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud ha mostrado tener mayores

morbilidad y mortalidad en comparación con la adquirida en la comunidad¹⁵.

Varios estudios realizados en diferentes países durante las últimas décadas han sugerido que las características de la endocarditis han cambiado tanto en su componente microbiológico como en el perfil demográfico. Dichos cambios se han evidenciado principalmente en la endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud, lo cual podría estar relacionado con procedimientos médico-quirúrgicos invasivos^{7,9,14,16-20}.

En Colombia, los datos sobre la endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud son muy escasos y con una cantidad de pacientes muy pequeña. Solo existe un estudio en el que se documenta esta condición en 144 pacientes, de los cuales el 6% se habían sometido a procedimientos invasivos en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología²¹. Otro estudio realizado en Colombia reporta 105 pacientes con endocarditis infecciosa sin mención de asociación a intervenciones médico-quirúrgicas²². Por último, Madrid et al.²³ reportan 104 casos sin mencionar directamente la implicación de intervenciones de cuidados de la salud. En este último estudio²³ se describe que la enfermedad valvular degenerativa, la implantación de dispositivos endovasculares y las prótesis valvulares han reemplazado a la fiebre reumática como principal situación de riesgo para adquirir endocarditis infecciosa.

De acuerdo con lo anterior, es evidente la necesidad de caracterizar la epidemiología actual de la endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud, su relación con procedimientos invasivos médico-quirúrgicos específicos y las características microbiológicas y demográficas de esta afección, buscando dar un paso hacia el futuro para la identificación de factores predictores específicos que permitan anticipar las complicaciones y determinar esquemas terapéuticos y profilácticos. Con

esto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia de endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud en pacientes mayores de 18 años sometidos a procedimientos invasivos en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología entre enero de 2013 y junio de 2018, y describir las características demográficas de esta población, el tipo de válvula afectada, la mortalidad y los agentes etiológicos.

Método

Se presenta un estudio observacional de corte transversal. Se utilizó la base de datos del comité de infecciones de la Fundación Cardioinfantil para obtener los datos de interés. En el estudio se incluyeron pacientes mayores de 18 años, atendidos entre enero de 2013 y junio de 2018, con diagnóstico intrahospitalario de endocarditis infecciosa conforme a los criterios de Duke modificados¹¹. Posteriormente, de esta población se seleccionaron únicamente aquellos pacientes que, previo al diagnóstico de endocarditis asociada al cuidado de la salud, fueron sometidos a un procedimiento invasivo realizado en la institución durante la misma hospitalización en la que se presentó la complicación infecciosa mencionada.

Una vez recopilados los datos, se tabuló la información demográfica, clínica y microbiológica de la población. Los datos registrados fueron sometidos a análisis estadístico con el *software* de Microsoft Excel para obtener la distribución de las siguientes variables: edad en años al momento del diagnóstico, sexo (hombre o mujer), procedimiento invasivo asociado, estructura cardíaca afectada según los hallazgos imagenológicos (válvula nativa, válvula protésica o estructura no valvular), resultado de los hemocultivos (negativo, positivo y microorganismo aislado) y mortalidad intrahospitalaria.

Además, se revisaron las bases de datos de la institución para determinar el número de veces que se realizaron los procedimientos relacionados durante el periodo analizado, y de esta forma poder calcular la prevalencia de la infección según cada procedimiento. Los procedimientos relacionados se agruparon en tres categorías principales: implantación de dispositivos intravasculares de alto flujo (cambio valvular aórtico, cambio valvular mitral y reconstrucción de aorta ascendente), implantación de dispositivos intracardiacos (marcapasos y cardiodesfibrilador implantable) y colocación de catéteres centrales. Una vez calculada la prevalencia de cada categoría se realizó el cálculo de la razón de prevalencia de los dos primeros con la prevalencia de los pacientes con catéter, con un

intervalo de confianza del 95% (IC95%), y se calculó el valor de p por medio de la prueba de Mantel-Haenszel. Se utilizó el *software* Epi-Info de libre acceso.

Resultados

En la búsqueda en la base de datos de la institución se obtuvo una población de 41 pacientes con endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud que cumplían los criterios de inclusión en el periodo evaluado. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 60.6 años (desviación estándar: 19.6 años). No hubo una diferencia significativa entre sexos: 22 hombres (53.6%) y 19 mujeres (46.3%) (Tabla 1).

La distribución de los procedimientos entre la población fue heterogénea, con un 39.02% (16 de 41) de los casos relacionados con la implantación de dispositivos intravasculares de alto flujo, seguidos de catéter venoso central en el 29.26% (12 de 41) e implantación de dispositivos intracardiacos en el 26.82% (11 de 41). Los dos casos restantes correspondieron a una vertebroplastia y una ligadura de várices esofágicas, representando el 2.43% cada uno (Tabla 1); estos dos casos no fueron considerados para el cálculo de la prevalencia debido a la ausencia de datos necesarios para un análisis completo, por lo que la prevalencia se calculó con los 39 procedimientos restantes. De acuerdo con la clasificación de las intervenciones antes mencionadas, la prevalencia general de endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud fue del 0.21%, mientras que determinada por cada grupo en particular se calculó lo siguiente: 1.42% para dispositivos intravasculares de alto flujo, 0.72% para dispositivos intracardiacos y 0.08% para catéteres centrales (Tabla 2). Al comparar la prevalencia de los dos primeros subgrupos con el subgrupo de catéter (menor prevalencia encontrada), se encontró una razón de prevalencia de 9.38 (IC95%: 4.14-21.23; $p < 0.001$) y 18.49 (8.77-38.99; $p < 0.001$) para dispositivos intracardiacos y para dispositivos intravasculares de alto flujo, respectivamente.

El tipo de estructura cardíaca afectada fue una válvula nativa en 18 casos (43.9%), una válvula protésica en 13 casos (31.7%) y una estructura no valvular en 10 casos (24.4%), sin relacionarse esta diferencia con ningún procedimiento específico. A todos los pacientes se les realizaron hemocultivos, de los cuales el 34.14% correspondieron a *Staphylococcus aureus* (14 casos), el 12.19% a enterobacterias (2 *Escherichia coli*, 1 *Salmonella* spp., 1 *Enterococcus cloacae*, 1 *Proteus mirabilis*), el 12.19% a estafilococos coagulasa negativos

Tabla 1. Características demográficas

Grupo	N (%)	Edad al diagnóstico (años)		Sexo	
		Mediana	Rango intercuatílico	Hombres	Mujeres
DIC	11 (26.82%)	66	51.5-76.5	6 (54.54%)	5 (45.45%)
DIVAF	16 (39.02%)	61	38-72.25	10 (62.5%)	6 (37.5%)
Catéter	12 (29.26%)	66	53.5-75.5	5 (41.6%)	7 (58.3%)
Todos*	41 (100%)	63	52-74	22 (53.6%)	19 (46.3%)

DIC: dispositivos intracardiacos (marcapasos y cardiodesfibrilador implantable); DIVAF: dispositivos intravasculares de alto flujo (cambio valvular aórtico, cambio valvular mitral, reconstrucción de aorta). *Incluyen un caso de ligadura de várices esofágicas y una vertebroplastia.

Tabla 2. Prevalencia total y por subgrupos de endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud posterior a procedimientos invasivos en el periodo evaluado

Procedimiento	Cantidad	Endocarditis	Prevalencia	Razón de prevalencia* (IC95%) p [†]
DIC	1.528	11	0.72%	9.38 (4.14-21.23) p < 0.001
CDI	568	7	1.23%	
Marcapasos	960	4	0.42%	
DIVAF	1.128	16	1.42%	18.49 (8.77-38.99) p < 0.001
Cambio valvular aórtico	783	8	1.02%	
Cambio valvular mitral	316	6	1.90%	
Reconstrucción de aorta	29	2	6.90%	
Catéteres	15.645	12	0.08%	
Prevalencia sin catéteres	2.656	27	1.02%	
Total	18.301	39	0.21%	

CDI: cardiodesfibrilador implantable; DIC: dispositivos intracardiacos; DIVAF: dispositivos intravasculares de alto flujo; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

*Cálculo de la razón de prevalencia entre la prevalencia de cada categoría y la calculada para pacientes con colocación de catéter.

[†]Prueba de Mantel-Haenszel.

(4 *Staphylococcus epidermidis*, 1 *Staphylococcus hominis*), el 9.75% a *Candida* spp. (2 *Candida glabrata*, 1 *Candida lusitanae*, 1 *Candida albicans*), el 7.31% a *Pseudomonas aeruginosa* (3 casos) y el 2.41% a *Enterococcus faecalis* (1 caso). Por otro lado, el 21.95% de los casos no tuvieron aislamiento microbiológico (9 casos) (Fig. 1).

Discusión

Teniendo en cuenta la población de pacientes de la Fundación Cardioinfantil con endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud posterior a la realización de procedimientos invasivos en los que no se realiza profilaxis antibiótica para prevenir esta complicación, se presentó una prevalencia general del 0.21%

en el periodo evaluado, lo cual es 14 veces mayor que la prevalencia en la población general, que se estima en un 0.015%¹². La prevalencia reportada en este estudio es similar a la relacionada con el reemplazo valvular aórtico transcáteter reportada por Yeo et al.²⁴, la cual fue del 0.3%, con una mortalidad intrahospitalaria del 20.8%. Este grupo en particular, facilitado por factores de riesgo específicos, podría estar contribuyendo a la tendencia actual de una incidencia creciente, en particular posterior a los ajustes en la profilaxis antibiótica^{13,14,19}.

Al evaluar por subgrupos según el procedimiento asociado, se encontró una prevalencia mayor para los dispositivos intracardiacos (cardiodesfibrilador implantable o marcapasos) y los dispositivos intravasculares de alto flujo, en comparación con los pacientes a

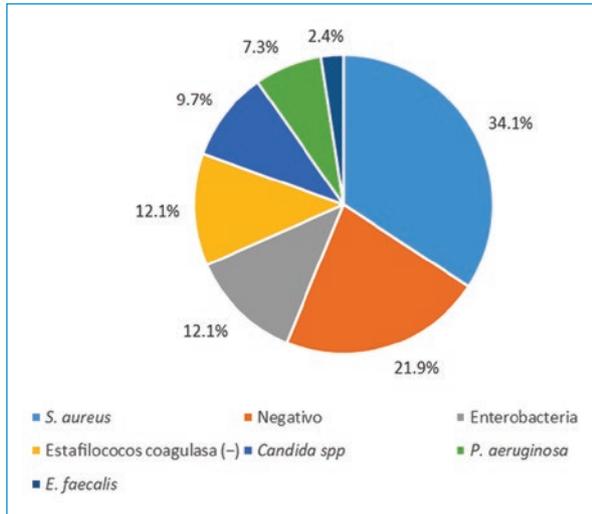


Figura 1. Resultados de los hemocultivos. La mortalidad de la población aquí expuesta fue muy baja; de los 41 pacientes, tan solo dos murieron durante la estancia hospitalaria, lo que representa una mortalidad del 4.9%.

quienes se les colocaron catéteres. Este fenómeno ya se documentó, en particular en los casos de endocarditis infecciosa asociada a dispositivos implantables, en el trabajo de Athan et al.²⁵, en el cual identificaron 177 pacientes con esta complicación, correspondientes al 6.4% de la cohorte. El 45.8% de los casos fueron infecciones asociadas al cuidado de la salud y el microorganismo predominante fue *S. aureus*. Lo anterior es perfectamente predecible por la habilidad de *S. aureus* de adherirse a células eucariotas y a materiales abióticos mediante sus proteínas de la pared celular, con la subsecuente producción de biopelícula como importante factor de virulencia, en la particular situación de patogenia que involucra la endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud.

Por otro lado, Janszky et al.¹⁰ realizaron un estudio que incluyó más de 7000 pacientes, usando un modelo de casos y controles, y lograron identificar una asociación entre el desarrollo de endocarditis infecciosa y haberse sometido a algún procedimiento invasivo en las 12 semanas previas, incluyendo procedimientos cardiovasculares (en particular *bypass* coronario), procedimientos en la piel y manejo de heridas, transfusión, diálisis, aspirado de médula ósea y procedimientos endoscópicos.

La mediana de edad de la población estudiada se encuentra alrededor de los 60 años, lo cual concuerda con la tendencia al aumento en la edad de presentación de esta enfermedad según lo reportado en series

anteriores^{9,16,20,26}. La distribución por sexo de los pacientes con endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud tiende a ser más homogénea (hombre: mujer 1.2: 1), a diferencia de la endocarditis infecciosa adquirida en la comunidad (1.7:1)^{27,28}. Esto se puede deber a que los factores predisponentes, derivados de los procedimientos intervencionistas y del implante de material protésico, son independientes del sexo. Al evaluar las variables de edad y sexo en los subgrupos establecidos, no se encontraron diferencias significativas.

En cuanto a los microorganismos causales, *S. aureus* representó en la serie el 34% de los aislados. Esta es una distribución similar a la de otros estudios (20-36.5%)^{15,29}. Sin embargo, Giannitsioti et al.³⁰, Francischetto et al.³¹, Martín-Dávila et al.³² y Reji et al.²⁸ tuvieron tasas más bajas de *S. aureus*, entre el 11% y el 20%. Los estafilococos coagulasa negativos representaron el 12% de los aislamientos, lo cual, comparado con otros estudios, se ubica en el límite inferior de lo informado, que oscila entre el 11% y el 27.6%^{15,29,31}. El grupo de pacientes presentado en este estudio difiere considerablemente en la distribución etiológica por enterobacterias, que ascendió al 12%, en contraparte de lo informado por Francischetto et al.³¹ (4%) y Lomas et al.¹⁵ (4.7%), pero concuerda con lo reportado por Reji et al.²⁸. Otra gran diferencia se observa en *E. faecalis*, con un porcentaje del 3% de los casos, muy por debajo de lo reportado en Brasil, España e India, con un 19%, un 17.3% y un 6%, respectivamente^{31,15,28}. La distribución porcentual de las levaduras fue del 10%, muy similar a la serie brasilera³¹ (13%), mientras que en España¹⁵ solo representó el 3.1%. Las diferencias que se perciben entre los microorganismos implicados en el presente estudio y los reportados previamente podrían estar asociadas, en parte, a la variación microbiológica de acuerdo con el área geográfica, lo cual reitera la importancia de documentar y conocer la flora específica global, regional, local e institucional.

En lo referente a la estructura cardíaca afectada, se observó una ligera predominancia de la válvula nativa respecto a la válvula protésica; sin embargo, en las series previas esta diferencia suele ser más marcada^{9,28}. En concreto, al tratarse de pacientes con endocarditis asociada al cuidado de la salud y dispositivos cardíacos implantables, se genera un tercer grupo significativo que corresponde a vegetaciones en estructuras no valvulares, como la cablitis, que en este caso correspondió al 24.4%, entendido bajo el contexto de

los factores de virulencia de algunos cocos grampositivos, como la biopelícula³³.

Se documentó una mortalidad intrahospitalaria de tan solo el 4.9%, que comparada con las cifras de otras latitudes, como Brasil, es muy baja, pues en este país se presentó una mortalidad de hasta el 32%³¹. Así mismo, en España ascendió al 44.9% en un total de 127 pacientes, llegando incluso al 83.3% cuando la endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud no se intervino quirúrgicamente¹⁵. Además, en un análisis multivariado, el estudio de España confirmó una mortalidad mayor en los casos de endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud exclusivamente en una válvula nativa, con un índice de riesgo de incidencia de 1.20 (IC95%: 1.03-1.61)²⁹. Del mismo modo, en la serie de Lin et al.⁹, en el subgrupo de endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud la mortalidad ascendió al 73.1%. La baja mortalidad en el presente estudio puede relacionarse con la alta tasa de aislamiento del agente etiológico, alrededor del 80%, lo que permitió instaurar una terapia antimicrobiana dirigida en lugar de empírica, lo cual mejora los desenlaces clínicos robustos, como la mortalidad. En el estudio realizado por Cahill et al.⁶ con pacientes con endocarditis infecciosa y cardiopatías congénitas hubo, de modo similar a este estudio, una alta tasa de aislamiento microbiológico (88%), que también se relacionó con una baja mortalidad intrahospitalaria (6.7%). Así, se ha visto que, a pesar de una antibioticoterapia empírica dirigida hacia los patógenos más frecuentes según el subtipo de pacientes, en alrededor del 50% de los casos en los que se obtiene aislamiento microbiológico se requiere un ajuste del tratamiento antibiótico, bien sea para disminuir o ampliar el espectro²⁸. Esto podría sugerir que es necesario actualizar el conocimiento referente al perfil microbiano asociado a esta condición y replantear el espectro de la terapia empírica, en caso de ser necesario. Otros factores identificados previamente, que se asocian con mayor mortalidad en los pacientes con endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud, comparada con la adquirida en la comunidad, son la mayor edad, el uso de catéteres vasculares, la hemodiálisis, la infección por *S. aureus* resistente a la meticilina, la cirrosis, el cáncer y la quimioterapia³⁴.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el hecho de ser observacional y de corte transversal, lo cual limitó el seguimiento posterior al egreso de los pacientes y el conocimiento de otros desenlaces de interés, como complicaciones y manejo quirúrgico. Así mismo, existe un sesgo al tratarse de un estudio unicéntrico, con un

tamaño de muestra limitado que dificulta la comparación estadística del número de eventos por subgrupo y la exclusión de dos casos en el análisis de la prevalencia por no tener datos suficientes. Debido a las características del estudio no se puede afirmar una relación de causalidad entre los procedimientos mencionados y el desarrollo de endocarditis infecciosa, pero los resultados sugieren una asociación entre estas dos variables. Para resolver estas limitaciones se requieren estudios con mayor robustez estadística, centrados en la prevalencia y la incidencia de endocarditis infecciosa asociada al cuidado de la salud, su relación con los distintos procedimientos e intervenciones invasivas, y el papel de la profilaxis antibiótica. Del mismo modo, es relevante aumentar los estudios que caractericen los microorganismos implicados en la epidemiología nacional, regional, local e institucional.

Conclusiones

En los pacientes que fueron sometidos a procedimientos invasivos, en particular la colocación de dispositivos intracardiacos y de dispositivos intravasculares de alto flujo, se documentó una elevada prevalencia de endocarditis infecciosa al compararla con la reportada en la población general. Lo anterior indica que estos pacientes pueden tener un riesgo elevado de endocarditis infecciosa conferido por el procedimiento. Desde el punto de vista fisiopatológico, este hecho se podría explicar por la bacteriemia generada al lesionar las barreras mecánicas, sumado a la alteración en la estructura cardíaca con material abiótico que facilita la adhesión bacteriana. El aumento en la prevalencia de esta infección con mal pronóstico puede estar relacionado con un incremento en el número de procedimientos y de dispositivos invasivos, los cuales se comportan como factores de riesgo. Así mismo, el aumento de la edad promedio de presentación y la distribución igual entre sexos son congruentes con el progresivo cambio en las características de la población afectada. Finalmente, la baja tasa de mortalidad intrahospitalaria puede estar relacionada con la notable tasa de aislamiento positivo en hemocultivos, que facilitó la terapia antibiótica dirigida, recalcando la importancia de tomar muestras idóneas para determinar el microorganismo causal y hacer un ajuste en la terapia.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses por parte de ninguno de los autores en el presente artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Christaki E, Giamarellos-Bourboulis EJ. The complex pathogenesis of bacteremia. *Virulence*. 2014;5:57-65. [Citado 30 julio 2019]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.26514>.
- Smith DA, Nehring SM. Bacteremia. *StatPearls*. 2019. [Citado 30 julio 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723008>.
- Brady M, Oza A, Cunney R, Burns K. Attributable mortality of hospital-acquired bloodstream infections in Ireland. *J Hosp Infect*. 2017;96:35-41. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670117300920>.
- Ávila-Puentes M. Boletín Epidemiológico. Infecciones Asociadas a la Atención en Salud 2013-2014. Secretaría Distrital de Salud. 2014. Disponible en: http://theific.org/wp-content/uploads/2014/08/Spanish_ch3_PRESS.pdf.
- Park LP, Chu VH, Peterson G, Skoutelis A, LejkoiZupa T, Bouza E, et al. Validated Risk Score for Predicting 60Month Mortality in Infective Endocarditis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003016. [Citado 29 julio 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091179>.
- Cahill T, Jewell P, Denne L, Franklin R, Frigiola A, Orchard E, et al. Contemporary epidemiology of infective endocarditis in patients with congenital heart disease: a UK prospective study. *Am Heart J*. 2019;215:70-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.05.014>.
- Camou F, Dijos M, Barandon L, Cornolle C, Greib C, Laine M, et al. Management of infective endocarditis and multidisciplinary approach. *Médecine Mal Infect*. 2019;49:17-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.06.007>.
- Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, Miro JM, Bermejo J, Rodríguez-Abella H, et al. Current epidemiology and outcome of infective endocarditis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1816. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201510270-00037>.
- Lin AN, Kyaw H, Lin K, Pendharkar S, Shaikh AZ, Ayala-Rodríguez C, et al. Trends in epidemiology: analysis of risk factors and outcomes of infective endocarditis. A retrospective study (2009-2015). *Cureus*. 2019;11:1-8. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/17242-trends-in-epidemiology-analysis-of-risk-factors-and-outcomes-of-infective-endocarditis-a-retrospective-study-2009-2015>.
- Janszky I, Gémes K, Ahnve S, Asgeirsson H, Möller J. Invasive procedures associated with the development of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2744-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109718345522>.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*. 2015;36:3075-128. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv319>.
- Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, Hobohm L, Munzel T, Konstantinides S, et al. Temporal trends in the prevalence of infective endocarditis in Germany between 2005 and 2014. *Am J Cardiol*. 2017;119:317-22. [Citado 29 julio 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27816113>.
- Dayer M, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. An increase in the incidence of infective endocarditis in England since 2008: a secular trend interrupted time series analysis. *Lancet*. 2017;385:1219-28.
- Van Den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, Alipour A, Kelder JC, Jaarsma W, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3:141-7.
- Lomas JM, Martínez-Marcos FJ, Plata A, Ivanova R, Gálvez J, Ruiz J, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: an undesirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1683-90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14605668>.
- Joffre J, Dumas G, Aegerter P, Dubée V, Bigé N, Preda G, et al. Epidemiology of infective endocarditis in French intensive care units over the 1997-2014 period — from CUB-Réa Network. *Crit Care*. 2019;23:143. Disponible en: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2387-8>.
- Farah A, Ben Abdeljelil O, Jomaa W, Gana A, Ben Hamda K, Maatouk F. Infective endocarditis: a changing epidemiological profile over the years. A prospective cohort study. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2019;11:e316-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvdsp.2019.04.026>.
- Cecchi E, Chirillo F, Castiglione A, Faggiano P, Cecconi M, Moreo A, et al. Clinical epidemiology in Italian Registry of Infective Endocarditis (RIE): focus on age, intravascular devices and enterococci. *Int J Cardiol*. 2015;190:151-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527315008463>.
- Chirillo F, Faggiano P, Cecconi M, Moreo A, Squeri A, Gaddi O, et al. Predisposing cardiac conditions, interventional procedures, and antibiotic prophylaxis among patients with infective endocarditis. *Am Heart J*. 2016;179:42-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.03.028>.
- Noureddine-López M, de la Torre-Lima J, Ruiz-Morales J, Gálvez-Acebal J, Hidalgo-Tenorio C, de Alarcón González CA. Endocarditis infecciosas izquierdas, cambios con el nuevo milenio. *Med Clin (Barc)*. 2019;153:63-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.04.018>.
- Noreña E, Arango A, Marin F, Bertra J. Caracterización clínica, microbiológica y ecocardiográfica de pacientes con endocarditis infecciosa en la Fundación Cardioinfantil 2002-2012. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/4976>.
- Echeverría R, Rojo J, Jaramillo C, Rodríguez C. Características epidemiológicas de la endocarditis infecciosa en la Fundación Clínica A. Shatio entre 1994-2001. *Rev Colomb Cardiol*. 2002;10:59-63.
- Madrid CA, Jaramillo AN, Roncancio G, Mauricio J, Pérez G, Franco L, et al. Epidemiología de la endocarditis infecciosa en pacientes adultos atendidos en un centro cardiovascular de Colombia, experiencia de 10 años. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:914.
- Yeo I, Kim LK, Park SO, Wong SC. In-hospital infective endocarditis following transcatheter aortic valve replacement: a cross-sectional study of the National Inpatient Sample database in the USA. *J Hosp Infect*. 2018;100:444-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.05.014>.
- Athan E, Chu VH, Tattevin P, Selton-Suty C, Jones P, Naber C, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices. *JAMA*. 2012;307:1727. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.497>.
- Flouriot C, Avinee G, Joulakian M, Alarçon C, Marchand C, Savouré A, et al. Infective endocarditis after transcatheter aortic valve implantation. A comparison with endocarditis occurring in surgical aortic prosthesis and native aortic valve patients. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 2019;11:246. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878648019301910>.
- Fowler VJ, Scheld W, Bayer A. Endocarditis and intravascular infections. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2009.
- Reji R, Thomas A, Rajappan A, Joseph S, Reghu R. A Prospective study to analyse the agreement between empirical antimicrobials used in infective endocarditis and culture sensitivity reports. *J Clin Diagnostic Res*. 2019;13:5-9.
- Benito N, Miró JM, De Lazzari E, Cabell CH, Del Río A, Altclas J, et al.; International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis in patients with no history of injection drug use: current importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Int Med*. 2009;150:586-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3625649/pdf/nihms451194.pdf>.
- Giannitsioti E, Skiadas I, Antoniadou A, Tsiodras S, Kanavos K, Triantafyllidi H, et al. Nosocomial vs. community-acquired infective endocarditis in Greece: changing epidemiological profile and mortality risk. *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:763-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01746.x>.
- Francischetto O, da Silva LAP, Senna KMS, Vasques MR, Barbosa GF, Weksler C, et al. Healthcare-associated infective endocarditis: case series in referral hospital from 2006 to 2011. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103:292-8. Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20140126>.
- Martín-Dávila P, Fortún J, Navas E, Cobo J, Jiménez-Mena M, Moya JL, et al. Nosocomial endocarditis in a tertiary hospital. *Chest*. 2005;128:772-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215504248>.
- Garrett TR, Bhakoo M, Zhang Z. Bacterial adhesion and biofilms on surfaces. *Prog Nat Sci*. 2008;18:1049-56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1002007108002049>.
- Hwang J, Park SW, Cho EJ, Lee GY, Kim EK, Chang S-A, et al. Risk factors for poor prognosis in nosocomial infective endocarditis. *Korean J Intern Med*. 2018;33:102-12. Disponible en: <http://kjm.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjm.2016.106>.

Relación entre mortalidad y tratamiento recibido en pacientes con endocarditis infecciosa

Relationship between mortality and treatment received in patients with infective endocarditis

Juan E. Gómez-Mesa^{1*}, Camilo Calderón-Miranda², Camilo Romo-Escorcía², Stephania Galindo-Coral¹, Angy Cruz-Suárez³ y Pablo Moncada-Vallejo⁴

¹Servicio de Cardiología y Falla Cardíaca, Fundación Valle del Lili; ²Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili; ³Departamento de Epidemiología, Universidad del Valle; ⁴Servicio de Infectología, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

Resumen

Introducción: La endocarditis infecciosa es una enfermedad de baja incidencia y alta morbilidad. Puede tener un curso agudo o subagudo, con complicaciones que están directamente relacionadas con la mortalidad y varían según el agente infeccioso; el más frecuente es *Staphylococcus aureus*. Dependiendo de la condición clínica se puede elegir una terapia antimicrobiana exclusiva o una terapia combinada (antimicrobiana y cirugía); la elección adecuada impacta en las tasas de supervivencia. **Objetivo:** Describir las características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas en pacientes con endocarditis infecciosa y analizar la mortalidad según el tratamiento recibido (terapia antimicrobiana o terapia combinada). **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, en Cali, Colombia, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados mayores de 18 años que cumplían los criterios de Duke modificados para diagnóstico de endocarditis infecciosa. Se evaluaron dos cohortes según hubieran recibido tratamiento antimicrobiano exclusivo o terapia combinada. Los pacientes fueron seguidos hasta el egreso hospitalario. **Resultados:** De 101 pacientes, 58 recibieron terapia antimicrobiana y 43 terapia combinada. La supervivencia global fue del 77.35%; el grupo de terapia combinada tuvo una hazard ratio ajustada de 0.13 (intervalo de confianza del 95%: 0.036-0.505; $p = 0.003$). La tasa de mortalidad calculada por 1000 días-persona fue de 25.9 con terapia antimicrobiana y de 4.33 con terapia combinada. **Conclusiones:** El grupo de terapia combinada tuvo más complicaciones y mayor estancia en la unidad de cuidados intensivos, pero menores tasas de mortalidad que los pacientes con terapia antimicrobiana exclusiva. De acuerdo con las indicaciones actuales de manejo quirúrgico descritas en las guías internacionales, se pueden obtener excelentes resultados en los pacientes más enfermos.

Palabras clave: Endocarditis. Mortalidad. Cirugía. Falla cardíaca.

Abstract

Introduction: Infective endocarditis is a disease of low incidence but high morbidity. It can have an acute or subacute course, with complications that are directly related to mortality and vary according to the infectious agent; the most common is *Staphylococcus aureus*. Based on the clinical condition, an exclusive antimicrobial therapy or a combined therapy (antimicrobial

Correspondencia:

*Juan E. Gómez-Mesa

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

Fecha de recepción: 03-07-2019

Fecha de aceptación: 27-05-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000049

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):246-253

www.rccardiologia.com

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

and surgery) can be chosen; their proper choice impacts survival rates. **Objective:** To describe the clinical, microbiological and echocardiographic characteristics in patients with infective endocarditis and to analyze how mortality behaved according to the treatment received (antimicrobial therapy or combined therapy). **Method:** A retrospective cohort study, carried out at the Fundación Valle del Lili University Hospital, Cali, Colombia, which included hospitalized patients over 18 years of age who met modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Two cohorts were evaluated according to treatment: exclusive antimicrobial and combined therapy. They were followed until discharge from the hospital. **Results:** Of 101 patients, 58 received antimicrobial therapy and 43 combined therapy. Overall survival was 77.35%, the combined therapy group had an adjusted hazard ratio of 0.13 (95% confidence interval: 0.036-0.505; $p = 0.003$). The mortality rate calculated per 1000 person-days was 25.9 in antimicrobial therapy and 4.33 in combination therapy. **Conclusions:** the combined therapy group had more complications and a longer hospital stay in the ICU, but lower mortality rates than the patients on exclusive antimicrobial therapy. According to the current indications for surgical management described in international guidelines, excellent results can be obtained in sicker patients.

Key words: Endocarditis. Mortality. Surgery. Heart failure.

Introducción

La endocarditis infecciosa tiene una incidencia que va de 1.5 hasta 9.6 casos por 100,000 habitantes¹⁻³, y se asocia con elevadas morbilidad y mortalidad durante su curso. En Colombia hay pocas publicaciones referentes a datos epidemiológicos y la evidencia está dada por pequeños registros y series de casos^{4,5}.

Por otra parte, el riesgo de endocarditis infecciosa está asociado con cambios estructurales causados por valvulopatía degenerativa o reumática, o por implantación de válvulas protésicas mecánicas y biológicas, catéteres venosos centrales o dispositivos cardioimplantables⁶⁻⁸, entre otros. Las condiciones de comorbilidad que aumentan el riesgo de presentar endocarditis infecciosa incluyen diabetes *mellitus* (odds ratio [OR]: 3.5; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.03-12.97), insuficiencia cardíaca (OR: 3.12; IC95%: 1.13-8.69)⁷, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y uso de drogas intravenosas^{7,9,10}. *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico más común y se asocia con mayor mortalidad, mientras que otros patógenos menos frecuentes son *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus bovis*, *Pseudomonas aeruginosa* y hongos tipo *Candida albicans*^{11,12}.

Las guías internacionales recomiendan cirugía (para control de la infección mediante eliminación de material infectado y drenaje de abscesos) en pacientes con endocarditis infecciosa e insuficiencia cardíaca grave, o si hay lesiones obstructivas que causan síntomas (clase I, nivel B), infección incontrolada por complicaciones locales como abscesos, pseudoaneurismas o fístulas (clase I, nivel B), si no se controla la

bacteriemia a pesar de tratamiento antimicrobiano dirigido (clase IIa, nivel B), o si las vegetaciones aórticas o mitrales miden más de 10 mm (clase I, nivel B). Existen otras indicaciones, pero con menor nivel de evidencia¹³.

Los pacientes con endocarditis infecciosa de válvula nativa que cumplen criterios quirúrgicos y son llevados a cirugía temprana tienen una baja tasa de mortalidad intrahospitalaria (OR: 0.57; IC95%: 0.42-0.77; $p = 0.000$) y a largo plazo (OR: 0.57; IC95%: 0.43-0.77; $p = 0.001$), mientras que los pacientes con endocarditis infecciosa de válvula protésica no presentan diferencias significativas en mortalidad hospitalaria entre cirugía temprana y tardía (OR: 0.83; IC95%: 0.65-1.06; $p = 0.413$)¹⁴. Al realizar una comparación entre la terapia antimicrobiana sola y la terapia combinada, en un estudio que incluyó 203 pacientes con endocarditis infecciosa, se encontró una mortalidad del 22% si eran llevados a cirugía y de un 32% si se elegía manejo antibiótico solo¹⁵. En otro estudio con pacientes con endocarditis infecciosa posterior a reemplazo valvular aórtico transcáteter se encontró que la mortalidad a 1 año no presentaba una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de intervenciones (68.2 vs. 65%; $p = 0.82$)¹⁶. La insuficiencia renal, la edad mayor de 77 años y la endocarditis infecciosa por *S. aureus* se han asociado con mayor mortalidad hospitalaria, a la vez que la insuficiencia renal y la cirugía tardía se han considerado predictores de mortalidad hospitalaria¹⁷.

El presente estudio tiene como objetivo describir las características clínicas, microbiológicas y ecocardiográficas de pacientes con endocarditis infecciosa, y analizar cómo se comporta la mortalidad según el tratamiento, ya sea con terapia antimicrobiana exclusiva o con terapia antimicrobiana y cirugía complementaria.

Método

Se realizó un estudio de cohortes, retrospectivo, en el que se incluyeron pacientes hospitalizados entre enero de 2011 y junio de 2017, con diagnóstico de endocarditis infecciosa, en el Hospital Universitario Fundación Valle del Lili.

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética institucional, que provee una excepción a la realización de consentimiento informado. Por medio del sistema de diligenciamiento institucional (SAP), se identificaron los pacientes con diagnóstico de endocarditis infecciosa (códigos CIE-10: B376, I011, I33, I330, I339, I38, I38X, I39, I398) admitidos en la institución en el periodo de tiempo determinado.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplieran los criterios de Duke modificados para endocarditis infecciosa definida según las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2015. Se excluyeron los pacientes cuyo diagnóstico hubiera sido realizado en otra institución, no contaran con resultados de hemocultivos o de estudios histopatológicos, o que hubieran sido intervenidos de cirugía valvular o de retiro de dispositivo previamente al ingreso hospitalario. Los pacientes recibieron cirugía y terapia antimicrobiana (combinado) si tenían insuficiencia valvular (aórtica o mitral) aguda grave, obstrucción o fistula con edema pulmonar refractario, choque cardiogénico, infección localmente incontrolada (por absceso, pseudoaneurisma, fistula o vegetación > 15 mm, insuficiencia valvular grave o embolia séptica), infección por hongos o hemocultivos persistentemente positivos a pesar del tratamiento antibiótico dirigido, y finalmente si el grupo tratante consideraba esta terapia. Los pacientes que no cumplían estas condiciones recibieron terapia antimicrobiana establecida por el servicio de infectología teniendo en cuenta el aislamiento de patógenos.

Se consideraron las características basales de cada grupo de pacientes según la estrategia de tratamiento, incluyendo variables demográficas, como edad y sexo, comorbilidad, características clínicas, ecocardiográficas y aislamientos microbiológicos más frecuentes. Se describieron y analizaron las variables relacionadas con complicaciones propias de la enfermedad, tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad.

Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de la enfermedad y que tuvieran registro en su historia clínica según los códigos CIE-10 relacionados.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables. En el análisis univariado se utilizaron la prueba de ji al cuadrado y la prueba exacta de Fisher para determinar diferencias entre los grupos de estrategias terapéuticas respecto a las características demográficas y microbiológicas, las manifestaciones clínicas y la comorbilidad. Para comparar las variables continuas se utilizó la prueba de Wilcoxon. El análisis de sobrevida se hizo con el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en la sobrevida entre los grupos fueron evaluadas mediante *log-rank* test. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo, y para todos los análisis estadísticos se presentan los IC95%. Todos los análisis se realizaron con STATA® versión 15.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). La sobrevida general se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico de endocarditis infecciosa y la fecha de la muerte o del último seguimiento registrado. Para determinar la diferencia en cuanto a sobrevida entre ambas estrategias de tratamiento observadas y ajustadas por confusores se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados

Entre enero de 2011 y junio de 2017 se diagnosticaron 101 casos de endocarditis infecciosa, con predominio del sexo masculino (67%) y una mediana de edad de 60 años (rango: 47-69). La comorbilidad más frecuente incluyó insuficiencia cardiaca (31.68%), enfermedad renal crónica (61.3%), diabetes *mellitus* tipo 2 (22.77%) y valvulopatías, entre las que se encontraron estenosis aórtica (23.76%) y mitral (4.95%), e insuficiencia mitral (28.71%), tricuspídea (16.83%) y aórtica (11.88%). El 65.3% de los pacientes tenían reemplazo valvular previo, mientras que el uso de esteroides y antibióticos durante los 3 meses anteriores al diagnóstico fue del 13.86% y el 46.53%, respectivamente. La endocarditis infecciosa asociada a dispositivos ocurrió en el 86.14%, incluyendo catéter implantable (25.74%), cardiodesfibrilador implantable (6.93%), marcapasos transcutáneo (7.92%) y catéter venoso central (86.14%) (Tabla 1).

La fiebre fue la manifestación clínica más frecuente (84.16%), seguida de fenómenos vasculares aislados (13.86%). Las válvulas con mayor compromiso fueron la mitral (33.66%) y la aórtica (29.7%). El ecocardiograma mostró vegetación (79.2%) y perforación valvular (8.91%). Los patógenos predominantes fueron *S. aureus* (31.68%) y *Streptococcus* spp. (13.86%); se obtuvieron cultivos positivos independientemente del patógeno en cultivo de vegetación (70.3%), punta de catéter (69.31%)

Tabla 1. Características generales de los pacientes con endocarditis infecciosa por grupo de terapia

	Total (n = 101)		Antimicrobiana (n = 58)		Combinada (n = 43)		p
	n	%	n	%	n	%	
Edad, mediana (rango)	60 (47-69)		64 (50-75)		56 (37-62)		0.0211*
Sexo							
Masculino	67	66.34	41	70.69	26	60.47	0.282 [†]
Antecedentes							
Enfermedad periodontal	56	55.45	31	53.45	25	58.14	0.908 [‡]
Falla cardíaca	32	31.68	18	31.03	14	32.56	0.871 [†]
Estenosis valvular							NA
Mitral	5	4.95	3	5.17	2	4.65	
Tricuspídea	1	0.99	0	0.00	1	2.33	
Aórtica	24	23.76	13	22.41	11	25.58	
Insuficiencia valvular							NA
Mitral	29	28.71	14	24.14	15	34.88	
Tricuspídea	17	16.83	12	20.69	5	11.63	
Aórtica	12	11.88	7	12.07	5	11.63	
Reemplazo valvular	66	65.35	36	62.07	30	69.77	0.421 [†]
Endocarditis infecciosa previa	8	7.92	4	6.90	4	9.30	0.720 [‡]
Enfermedad renal crónica							
Hemodiálisis	61	60.40	36	62.07	25	58.14	0.817 [‡]
Neoplasia							0.825 [‡]
Sin neoplasia	85	84.16	49	84.48	36	83.72	
Hematolinfoide	9	8.91	5	8.80	4	9.10	
Órgano sólido	6	6.93	4	7	2	4.50	
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	23	22.77	13	22.41	10	23.26	0.921 [†]
Dispositivos							
Catéter implantable	26	25.74	17	29.31	9	20.93	0.341 [†]
Cardiodesfibrilador implantable	7	6.93	3	5.17	4	9.30	0.455 [‡]
Marcapasos	8	7.92	5	8.62	3	6.98	1.000 [‡]
Catéter central	87	86.14	49	84.48	38	88.37	0.772 [‡]
Uso de esteroides < 90 días	14	13.86	9	15.52	5	11.63	0.576 [†]
Uso de antibiótico < 90 días	47	46.53	23	39.66	24	55.81	0.107 [†]

NA: no aplica.

*Prueba de Wilcoxon.

†Prueba de ji al cuadrado.

‡Prueba exacta de Fisher.

y hemocultivo (36.63%). Las complicaciones más frecuentes asociadas a la endocarditis infecciosa fueron embolia pulmonar (68.32%), embolia cerebral (65.35%), rotura valvular (61.39%), insuficiencia cardíaca aguda (47.52%) y sepsis (40.59%). Un 42.57% de los pacientes recibieron tratamiento combinado y a un 18.81% se les retiró el dispositivo (Tabla 2).

Los pacientes se dividieron en dos grupos: 58 con terapia antimicrobiana y 43 con terapia combinada (antimicrobiana y cirugía). Los grupos tuvieron un tiempo de seguimiento promedio de 22 y 44 días,

respectivamente. La supervivencia global fue cercana al 77.35%, pero la terapia combinada presentó mejor supervivencia a lo largo del periodo de observación, siendo más notoria la diferencia en los primeros 30 días (Fig. 1). No se observaron diferencias significativas respecto al tiempo para el diagnóstico entre ambos grupos. Los pacientes con terapia combinada tuvieron una estancia en la UCI más prolongada. La tasa de mortalidad calculada por 1000 días-persona fue de 25.9 para la terapia antimicrobiana y de 4.33 para la terapia combinada; cifras que indican que la tasa de mortalidad es

Tabla 2. Hallazgos clínicos y paraclínicos de pacientes con endocarditis infecciosa por grupo de terapia

	Total (n = 101)		Antimicrobiana (n = 58)		Combinada (n = 43)		p
	n	%	n	%	n	%	
Presentación clínica							
Fiebre	85	84.16	52	89.66	33	76.74	0.079*
Fenómenos vasculares e inmunitarios	25	24.75	16	27.59	9	20.93	0.031†
Aislamiento							
Sin aislamiento	16	15.84	7	12.07	9	20.93	0.486†
<i>Staphylococcus aureus</i>	32	31.68	20	34.48	12	27.91	
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos	10	9.90	6	10.34	4	9.30	
<i>Streptococcus</i> spp.	14	13.86	7	12.07	7	16.28	
<i>Enterococcus</i>	11	10.89	6	10.34	5	11.63	
Gramnegativos	9	8.91	8	13.79	1	2.33	
Hongos	5	4.95	2	3.45	3	6.98	
Tipo de cultivo							
Hemocultivo	37	36.63	22	37.93	15	34.88	0.753*
Cultivo de punta de catéter	70	69.31	36	62.07	34	79.07	0.067*
Cultivo de vegetación					31	72.09	NA
Histopatología					14	32.5	NA
Hallazgos en ecocardiograma							
Válvula afectada							0.812†
Mitral	34	33.66	18	31.03	16	37.21	
Aórtica	30	29.70	16	27.59	14	32.56	
Tricuspídea	15	14.85	9	15.52	6	13.95	
Complicaciones locales							0.027†
Absceso perivalvular	7	6.93	2	3.45	5	11.63	
Perforación valvular	9	8.91	5	8.62	4	9.30	
Aneurisma valvular	1	0.99	0		1	2.33	
Fístula insuficiencia cardiaca o perivalvular	1	0.99	0		1	2.33	
Engrosamiento de válvula	9	8.91	3	5.17	6	13.95	
Rotura de cuerda	2	1.98	0		2	4.65	
Ninguna	72	71.29	48	82.76	24	55.81	
Endocarditis infecciosa dispositivo implantable con vegetación	58	57.43	34	58.62	24	55.81	0.778*
Endocarditis infecciosa válvula nativa	51	50.50	32	55.17	19	44.19	0.485†
No hallazgos ecocardiográficos	12	11.88	7	12.07	5	11.63	0.560†
Complicaciones							
Sepsis	41	40.59	22	37.93	19	44.19	0.527*
Falla cardiaca aguda	48	47.52	32	55.17	16	37.21	0.070†
Rotura valvular	62	61.39	38	65.52	24	55.81	0.322*
Insuficiencia valvular	26	25.74	20	34.48	6	13.95	0.020*
Embolia cerebral	66	65.35	36	62.07	30	69.77	0.104†
Embolia pulmonar	69	68.32	39	67.24	30	69.77	0.267†
Retiro de dispositivo	19	18.81	6	10.34	13	30.23	0.011*

NA: no aplica.

*Prueba de ji al cuadrado.

†Prueba exacta de Fisher.

casi seis veces mayor en el grupo de terapia antimicrobiana (Tabla 3). La sobrevida con la terapia combinada de acuerdo con los hallazgos previos mostró una *hazard ratio* [HR] de 0.24 (IC95%: 0.08-0,67; p = 0.007),

y al ajustarla por las variables de confusión, que fueron estadísticamente significativas (edad, antibiótico en los 90 días previos al diagnóstico, aislamiento en cultivo de punta de catéter, insuficiencia cardiaca aguda y retiro

Tabla 3. Asociación observada y ajustada por confusores entre las dos estrategias de terapia y mortalidad

Terapia	Casos	Tiempo*	Tasa [†]	Observada			Ajustada		
				HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Antimicrobiana	17	657	25.9	1.00					
Combinada	5	1154	4.33	0.24	0.08-0.67	0.007	0.13	0.036-0.505	0.003

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

*En días-persona.

[†]Tasa de mortalidad por 1000 días-persona.

Tabla 4. Asociación de confusores y mortalidad por endocarditis infecciosa (n = 101)

Variable	Ajustada		
	HR	IC95%	p
Edad	1.035	1.000-1.071	0.044
Antibiótico previo	1.027	0.408-2.580	0.954
Fiebre	5.85	0.437-78.354	0.182
Falla cardíaca aguda	0.515	0.189-1.405	0.195
Insuficiencia valvular	0.428	0.116-1.573	0.202
Cultivo de punta	3.482	1.086-11.162	0.036
Retiro de dispositivo	2.221	0.602-8.191	0.231

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

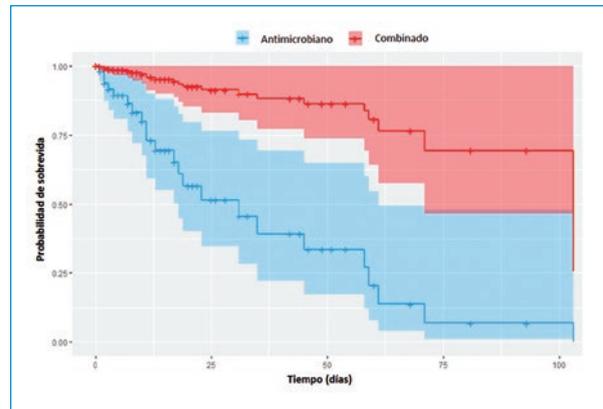


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida relacionada con el tipo de terapia elegida en los pacientes con diagnóstico de endocarditis infecciosa.

del dispositivo), se encontró una HR ajustada de 0.13 (IC95%: 0.036-0.505; p = 0.003) (Tablas 3-4).

Discusión

Aunque se han descrito numerosos síntomas y signos asociados a endocarditis infecciosa, los cuales son agrupados en los criterios de Duke modificados, estos no se presentan de forma constante, pero la fiebre sigue siendo la manifestación clínica más frecuente^{12,13}. La fiebre y los fenómenos vasculares e inmunitarios se presentaron con más frecuencia en el grupo de terapia antimicrobiana, con una diferencia estadísticamente significativa. No se identificaron muchos pacientes con infección por VIH ni con uso previo de esteroides, lo cual puede influir en la poca frecuencia observada de infecciones por hongos, micobacterias y bacterias gramnegativas, que son comunes en los pacientes inmunosuprimidos^{18,19}. Los patógenos más frecuentes siguen siendo *S. aureus* y *Streptococcus* spp. El uso de antibióticos en los 90 días previos al

diagnóstico es una de las principales causas de hemocultivos negativos, y en este estudio esto ocurrió en el 46.53%. El cultivo de punta de catéter y el cultivo de la vegetación fueron las principales fuentes de aislamiento, y solo el 36.6% de los pacientes tuvieron hemocultivos positivos.

Se observó un mayor compromiso valvular izquierdo (mitral y aórtico); aunque los usuarios de drogas por vía intravenosa se presentan con mayor compromiso valvular derecho (tricuspídea y pulmonar), este factor de riesgo no se identificó en las historias clínicas evaluadas. El grupo de terapia combinada tuvo más complicaciones asociadas a endocarditis infecciosa, como absceso perivalvular, perforación valvular o rotura de cuerda tendinosa, así como más casos de insuficiencia cardíaca, insuficiencia valvular y embolias sistémicas, que condicionaron la elección de la terapia combinada^{12,13}.

Se encontró que los pacientes con endocarditis infecciosa que recibieron terapia combinada eran más jóvenes, lo cual puede influir en el desenlace de sobrevida. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos según los antecedentes,

los factores de riesgo ni la comorbilidad previa al diagnóstico de endocarditis infecciosa. El grupo de terapia combinada tuvo mayor tiempo de seguimiento, lo cual es de esperar dado que estuvieron sometidos a intervención quirúrgica; por lo tanto, también tuvieron un mayor tiempo de estancia en la UCI.

La tasa de mortalidad del grupo de terapia antimicrobiana comparada con la del grupo de terapia combinada es casi seis veces mayor. Aunque se podría pensar que los pacientes llevados a cirugía tienen mayores complicaciones y su condición clínica es más crítica, al analizar la asociación entre sobrevida y el uso de estrategia combinada la HR ajustada fue de 0.13 (IC95%: 0.036-0.505; $p = 0.003$), lo que no parece estar influenciado por las variables de confusión y las variables con diferencias estadísticas entre grupos, y no se está entregando el manejo quirúrgico a personas de peor pronóstico. Según estos datos, en esta institución, elegir la estrategia de terapia combinada (antimicrobiana y cirugía), siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales, se asocia a una mejor sobrevida en comparación con los pacientes con terapia antimicrobiana sola, pero con un mayor tiempo de estancia en la UCI.

Se requieren estudios adicionales, con un control más riguroso de los criterios, para decidir la indicación de manejo quirúrgico, evaluar las diferentes técnicas de intervención y estandarizar el tratamiento antimicrobiano, así como la inclusión de otros centros hospitalarios.

Conclusiones

A pesar de presentar un mayor tiempo de estancia en la UCI y más complicaciones, los pacientes que reciben terapia combinada (cirugía y antimicrobiano) tienen mejores tasas de sobrevida que aquellos en quienes se elige solamente terapia antimicrobiana, esto si se tiene en cuenta que deben seguirse de forma estricta las indicaciones de manejo quirúrgico descritas en las guías internacionales.

Limitaciones

En este estudio solo se incluyeron pacientes de una institución. Por otra parte, al ser un estudio observacional y basado en registros de pacientes, no es posible tener un estricto control de las variables. Adicionalmente, la cohorte dependía de la elección del tratamiento por el grupo tratante, mientras que la terapia antimicrobiana fue seleccionada por el servicio de infectología.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Felipe Rosero y Juan David Agrado (estudiantes de medicina de la Universidad Icesi), a la Universidad CES de Medellín, al Centro de Investigaciones Clínicas y al Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, de Cali.

Financiamiento

Este estudio no recibió ninguna ayuda económica específica de agencias de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores de este estudio no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Ambrosioni J, Hernández-Meneses M, Téllez A, Pericàs J, Falces C, Tolosana JM, et al. Hospital Clinic Infective Endocarditis Investigators, 2017. The changing epidemiology of infective endocarditis in the twenty-first century. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19:21.
2. Cabell CH, Heidenreich PA, Chu VH, Moore CM, Stryjewski ME, Corey GR, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries: 1990-1999. *Am Heart J.* 2004;147:582-6.
3. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:325-44.
4. Calvo N, Enrique I. Caracterización clínica, microbiológica y ecocardiográfica de pacientes con endocarditis infecciosa en la Fundación Cardiolinfantil 2002-2012. (Tesis de Grado.) Bogotá: Universidad del Rosario; 2014.
5. Capilla E, Poyet R, Tortat AV, Marchi J, Brocq FX, Pons F, et al. Infective endocarditis: clinical features and prognosis between 2004 and 2014 in a non-teaching hospital. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2017;66:87-91.
6. Carrasco F, Anguita M, Ruiz M, Castillo JC, Delgado M, Mesa D, et al. Clinical features and changes in epidemiology of infective endocarditis on pacemaker devices over a 27-year period (1987-2013). *Europace.* 2016;18:836-41.
7. Gebo KA, Burkey MD, Lucas GM, Moore RD, Wilson LE. Incidence of, risk factors for, clinical presentation, and 1-year outcomes of infective endocarditis in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:426-32.
8. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al.; ESC Scientific Document Group, 2015. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075-128.

9. Hercé B, Nazeyrollas P, Lesaffre F, Sandras R, Chabert JP, Martin A, et al. Risk factors for infection of implantable cardiac devices: data from a registry of 2496 patients. *Europace*. 2013;15:66-70.
10. Krecki R, Drozd J, Ibata G, Lipiec P, Ostrowski S, Kasprzak J, et al. Clinical profile, prognosis and treatment of patients with infective endocarditis — a 14-year follow-up study. *Pol Arch Med*. 2007;117:512-20.
11. Liang F, Song B, Liu R, Yang L, Tang H, Li Y. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22:336-45.
12. Mangner N, Leontyev S, Woitek FJ, Kiefer P, Haussig S, Binner C, et al. Cardiac surgery compared with antibiotics only in patients developing infective endocarditis after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e010027.
13. N'Guyen Y, Duval X, Revest M, Saada M, Erpelding ML, Selton-Suty C, et al.; AEPEI study group. Time interval between infective endocarditis first symptoms and diagnosis: relationship to infective endocarditis characteristics, microorganisms and prognosis. *Ann Med*. 2017;49:117-25.
14. Nunes MCP, Guimarães-Júnior MH, Murta Pinto PHO, Coelho RMP, Souza Barros TL, Faleiro Maia N, et al. Outcomes of infective endocarditis in the current era: early predictors of a poor prognosis. *Int J Infect Dis*. 2018;68:102-7.
15. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2070-6.
16. Rosso F, Cedano JA, Franco-Molina MA, Borrero-González AF, García-Robledo JE. Comparación de las características y curso clínico de la endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible versus meticilino resistente. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25:314-20.
17. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, Scott CG, Bailey KR, Steckelberg JM, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest*. 2007;132:1025-35.
18. Vasudev R, Shah P, Bikkina M, Shamoof F. Infective endocarditis in HIV. *Int J Cardiol*. 2016;214:216-7.
19. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaodimos L, Kousoulis AA. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35:1227-45.

Caracterización sociodemográfica, clínica y terapéutica de pacientes con falla cardíaca con fracción de eyección intermedia: cohorte MED-ICAI

Sociodemographic, clinical and therapeutic characteristics of patients with heart failure with mid-range ejection fraction: MED-ICAI cohort

Kevin Y. Ruales-Mora^{1,2*}, Tatiana Rojas-López¹, Julio C. Valencia-Maturana¹, Irene Salas-Giraldo¹, Luis M. Ruiz-Peña¹, Marly García-Sánchez³ y Andrés Zapata-Cárdenas^{1,4}

¹Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia; ²Departamento de Medicina Interna, IPS Universitaria Clínica León XIII; ³Facultad de Salud, Universidad Pontificia Bolivariana; ⁴Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia

Resumen

Antecedentes: Clásicamente, la falla cardíaca se ha clasificado en dos grupos, según tengan fracción de eyección preservada o reducida; no obstante, en fecha reciente se ha añadido el grupo de fracción intermedia, y aún existe gran desconocimiento sobre sus características fisiopatológicas y clínicas. **Objetivo:** Caracterizar el grupo de pacientes con fracción intermedia en cuanto a sus variables sociodemográficas, clínicas y de tratamiento. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se analizaron historias clínicas de pacientes con falla cardíaca hospitalizados por agudización en el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2017. **Resultados:** Se revisaron 1536 historias clínicas, de las cuales 864 cumplían los criterios de inclusión. El grupo con fracción intermedia correspondió a 83 (9.6%) pacientes, en quienes se encontró predominio del sexo femenino (53%) y una edad mediana de 77 años. La coronariopatía fue la etiología más frecuente (26.5%), mientras que la falta de adherencia a los medicamentos fue la causa principal de descompensación (14.5%). Los medicamentos más usados fueron los betabloqueadores y la furosemida, tanto al ingreso como al egreso. El grupo con mayor mortalidad fue el de fracción de eyección reducida (4.1%). La estancia hospitalaria, el ingreso y la estancia en la unidad de cuidados intensivos fueron similares en todos los grupos, independientemente de la fracción de eyección. **Conclusiones:** Los hallazgos son similares a los descritos en otras poblaciones internacionales y en algunas nacionales, y avalan la hipótesis de un fenotipo intermedio con un comportamiento etiológico semejante al de la fracción de eyección reducida.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Volumen sistólico. Mortalidad. Factores de riesgo.

Abstract

Background: Classically, heart failure has been classified in two groups, depending on a preserved or reduced ejection fraction, but a mid-range ejection fraction group has been introduced recently, and there is still great ignorance about its physiopathological and clinical characteristics. **Objective:** To characterize this group of patients as for their sociodemographic, clinical and treatment variables. **Method:** We carried out a descriptive, retrospective study, by analyzing medical records from

Correspondencia:

*Kevin Y. Ruales-Mora
E-mail: valyam1989@gmail.com

Fecha de recepción: 27-06-2019
Fecha de aceptación: 15-05-2020
DOI: 10.24875/RCCAR.M21000050

Disponible en internet: 29-07-2021
Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):254-262
www.rccardiologia.com

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

patients hospitalized with acute heart failure between January 2015 and December 2017. **Results:** We reviewed 1536 medical records of which 864 met the inclusion criteria. The mid-range ejection fraction group corresponded to 83 (9.6%) of patients, of which the majority were women (53%), with a median age of 77 years, coronary heart disease as the most frequent etiology (26.5%) and lack of adherence to medications as the main cause of decompensation (14.5%). The most frequently used drugs were betablockers and furosemide, both upon admission and discharge. Mortality was higher between patients with reduced ejection fraction (4.1%). Hospital stay, admission to and length of stay in an ICU, were similar between all groups regardless of ejection fraction. **Conclusions:** Our findings are similar to those described in previous international and national cohorts, and support the hypothesis of an intermediate phenotype with an etiology similar to that seen with a reduced ejection fraction.

Key words: Heart failure. Stroke volume. Mortality. Risk factors.

Introducción

La falla cardiaca es altamente prevalente, constituye un problema de salud pública y es una de las principales causas de hospitalización en mayores de 65 años^{1,2}. Clásicamente se ha dividido en dos grupos en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): falla cardiaca con FEVI preservada y falla cardiaca con FEVI reducida³.

En el año 2014, las guías internacionales del American College of Cardiology y la American Heart Association identificaron un nuevo grupo intermedio, con FEVI entre el 40% y el 50%⁴, debido a que en los estudios de FEVI reducida se tomó como punto de corte < 35-40% y en los de FEVI preservada se tomó > 45%¹. Esta nueva categoría no fue creada con bases fisiopatológicas ni datos sobre desenlaces específicos, sino por la necesidad de dar nombre al grupo conocido como «área gris»⁵.

Esta zona, creada por la arbitrariedad en los puntos de corte, representa aproximadamente el 10-20% de todos los pacientes con falla cardiaca⁶. Aún se ignora si tienen características propias o si pueden pasar a ser parte de uno de los otros dos grupos. Hasta ahora, existen artículos que sugieren que sus características clínicas, ecocardiográficas, hemodinámicas y bioquímicas se encuentran en un punto medio entre la FEVI preservada y la FEVI reducida⁵.

Un estudio colombiano, en el subgrupo de FEVI intermedia, describe una edad mayor, una estancia hospitalaria más prolongada y un ingreso considerable a la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁶; sin embargo, la cantidad escasa de pacientes limita el análisis.

En Medellín se realizó un estudio descriptivo, pionero en la caracterización de los pacientes con falla cardiaca y FEVI intermedia. Se trazaron como objetivos principales describir las características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento de estos pacientes, y hacer

una comparación con los grupos con FEVI preservada y reducida.

Método

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo con una base de datos generada a partir de registros clínicos de la IPS Universitaria Clínica León XIII de Medellín, Colombia. Se revisaron las historias clínicas del periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2017 con el código diagnóstico CIE 10 de insuficiencia cardiaca (I50X).

Participantes

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la institución por falla cardiaca agudamente descompensada, entendida como el comienzo o el cambio rápido en los signos y síntomas de la enfermedad, que requerían un tratamiento urgente. Para los pacientes que ingresaron en más de una ocasión a la institución durante el periodo de estudio solo se tuvo en cuenta el primer ingreso. Se excluyeron las mujeres gestantes y los pacientes que no requirieron hospitalización o que no tuvieron ecocardiograma intrahospitalario ni extrahospitalario para la clasificación del estadio según la FEVI.

Tamaño del estudio

Dado que se trató de un estudio descriptivo, para lograr una adecuada caracterización de la población se intentó recolectar la mayor muestra de pacientes durante el tiempo asignado. No se realizó muestreo probabilístico, sino que se tomó una muestra a conveniencia.

Variables

Se revisaron en el Sistema de Gestión Hospitalaria IPS – GHIPS todas las historias clínicas filtradas con el código diagnóstico CIE-10 de falla cardíaca (I50X) en el periodo de estudio. Como variables sociodemográficas y de historia personal se tomaron la edad en años, el sexo, la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) de base y al ingreso (clases I a IV), los medicamentos utilizados al ingreso y al alta, y la presencia o no de comorbilidad.

Del episodio estudiado se describieron como variables clínicas el síntoma principal de consulta, el perfil hemodinámico según la clasificación de Stevenson, los signos vitales al ingreso, el tiempo de evolución del cuadro clínico, la etiología de la falla cardíaca, el requerimiento de UCI, la duración de estancia hospitalaria y en la UCI, y la mortalidad intrahospitalaria. Se precisó la etiología de la descompensación cuando fue documentada.

Para la clasificación del estadio según la FEVI, se registró la fracción de eyección ambulatoria y se tomaron los datos del ecocardiograma intrahospitalario. En caso de no tener ecocardiograma intrahospitalario se utilizó la FEVI documentada previamente. Se revisaron las características ecocardiográficas, como la presencia de disfunción diastólica, hipertensión pulmonar y valvulopatía. Se hizo el diagnóstico de falla cardíaca con FEVI preservada según la clínica compatible y las alteraciones estructurales o funcionales en el ecocardiograma.

La recolección de la información estuvo a cargo de los investigadores por medio de un formato de captura de datos diseñado en Microsoft Office Excel®. Los datos se procesaron con el *software* SPSS versión 22.0.

Análisis estadístico

Se calcularon las frecuencias absoluta y relativa de las variables cualitativas. Se utilizaron medidas de tendencia central y medidas de variabilidad (promedio, mediana y rango intercuartílico [RIC]) para las variables cuantitativas. Se describió la mortalidad intrahospitalaria para toda la muestra.

Consideraciones éticas

No se realizó ninguna intervención ni modificación intencionada de aspectos fisiológicos, psicológicos o sociales de la población estudiada, por lo que no hubo

lugar a daño o perjuicio de la integridad de los participantes, lo que justifica la no obtención del consentimiento informado. El proyecto de investigación fue aprobado, previamente a su ejecución, por el comité de ética médica de la institución, y fue financiado en su totalidad por los autores.

Resultados

Pacientes

La [figura 1](#) ilustra la distribución de la muestra obtenida. La búsqueda inicial arrojó 1536 historias clínicas de pacientes, de las cuales 297 correspondían a duplicados por reingresos (1239 historias elegibles) y 381 no cumplían los criterios de inclusión por no tener ecocardiograma o no cursar con agudización de la falla cardíaca. Finalmente, 864 adultos fueron incluidos en el estudio y analizados.

Los pacientes se clasificaron según su FEVI y se obtuvieron cuatro grupos: FEVI 40-49% (intermedia) con 83 (9.6%) pacientes, FEVI < 40% (reducida) con 338 (39.1%) pacientes, FEVI > 50% (preservada) con 289 (33.4%) pacientes, y un grupo de 154 (17.8%) pacientes sin ecocardiograma intrahospitalario que se subdividieron según la FEVI extrahospitalaria.

Características sociodemográficas y de historia personal

Del total de los pacientes evaluados, 470 (54.4%) eran mujeres y 394 (45.6%) eran hombres. En el grupo con FEVI intermedia predominó el sexo femenino (53%), proporción que se mantuvo en quienes tenían FEVI preservada y se invirtió en los de FEVI reducida. La mediana de edad fue de 75 años (rango: 18-105 años), con una distribución semejante en los tres grupos ([Tabla 1](#)).

La comorbilidad más frecuente incluyó hipertensión arterial (32.1%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14.8%), diabetes *mellitus* tipo 2 (14%), infarto agudo de miocardio (10.6%) y fibrilación auricular (9.8%). En los pacientes con FEVI intermedia, las enfermedades más prevalentes fueron hipertensión arterial, fibrilación auricular, diabetes *mellitus* y síndrome coronario, con una distribución semejante a la de los otros dos grupos; sin embargo, fue mayor la coexistencia de fibrilación auricular ([Tabla 1](#)).

En los pacientes con FEVI intermedia, la clasificación NYHA basal fue clase II en el 50.6%, y al ingreso la más frecuente fue la clase III (48.2%), seguida de la IV

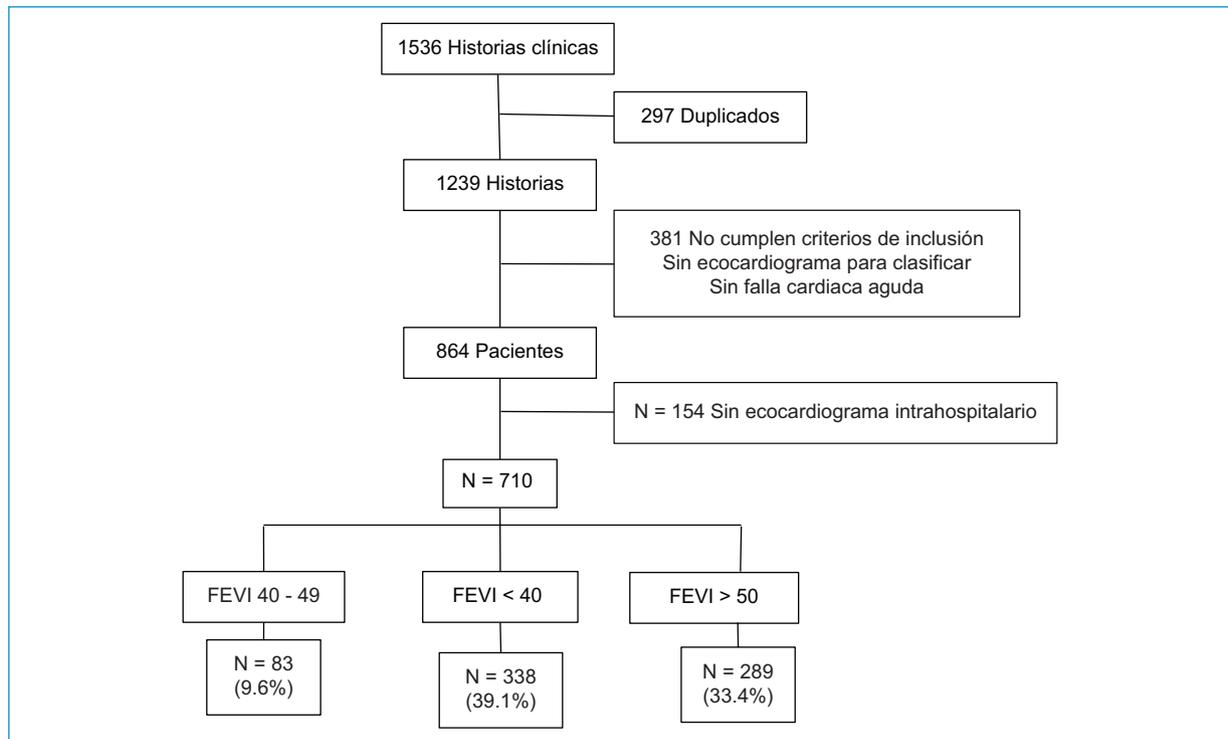


Figura 1. Distribución de la muestra. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

(39.8%). En este parámetro no hay diferencias respecto a la cohorte total ni a los otros grupos (Tabla 1).

Variables clínicas

El perfil hemodinámico predominante fue Stevenson B (91.6% para el grupo de FEVI intermedia), con una pequeña proporción de Stevenson A y C (4.8% y 3.6%, respectivamente) y ningún paciente con Stevenson L; presentación muy similar a lo encontrado para los pacientes con FEVI preservada y reducida (Tabla 2).

En los pacientes con FEVI intermedia, la etiología más común fue la coronariopatía (26.5%), seguida de causa no determinada (24.1%) y, en tercer lugar, de hipertensión arterial (12%), con un comportamiento similar al de los pacientes con FEVI reducida (coronariopatía en el 29.3%), mientras que en aquellos con FEVI preservada prevaleció la hipertensión arterial (29.1%). En el total de pacientes, la causa idiopática fue del 7.2% y hasta un 23.5% de los pacientes egresaron con una etiología indeterminada (Tabla 3).

Las principales causas registradas de descompensación en los pacientes con FEVI intermedia fueron la no adherencia al tratamiento (14.5%), las arritmias (13.3%) y las infecciones (9.6%). No se registró la etiología en el 30.1%. En los tres grupos, la no adherencia fue una

de las principales causas. La enfermedad coronaria contribuyó a la agudización en los pacientes con FEVI intermedia y reducida, en un 8.4% y un 7.1%, respectivamente, mientras que en aquellos con FEVI preservada solo se observó en un 2.1% (Tabla 3).

Tiempo de evolución, estancia hospitalaria, ingreso a la UCI y mortalidad general

El tiempo de evolución del cuadro clínico tuvo una mediana de 7 días (RIC: 3-15), igual para los tres grupos. La mediana de estancia hospitalaria para el total de los pacientes fue de 6 días (RIC: 4-9); el grupo con FEVI intermedia tuvo una mediana de 7 días (RIC: 5-10) (Tabla 3).

Del total de los pacientes, 23 (3.2%) requirieron ingreso a la UCI. En el grupo con FEVI intermedia, 2 (2.4%) pacientes requirieron ingreso a la UCI y la mediana de estancia fue de 5 días (RIC: 1-9) (Tabla 3).

Fallecieron 23 pacientes (3.2%), de los cuales solo 1 (1.2%) pertenecía al grupo de FEVI intermedia; de este se sabe que la etiología de la falla fue una coronariopatía, ingresó con un perfil hemodinámico Stevenson B y no se documentó la causa de la descompensación. La mortalidad fue más alta en los pacientes con FEVI

Tabla 1. Variables sociodemográficas y de historia personal

Variable	FEVI < 40%	FEVI 40-49%	FEVI > 50%	Total
	338 (39.1%)	83 (9.6%)	289 (33.4%)	710 (100%)
Sexo femenino	141 (41.7%)	44 (53%)	200 (69.2%)	385 (54.2%)
Edad (años)	73 (20-96)	77 (23-105)	76 (18-98)	75 (18-105)
Clase NYHA base				
I	69 (20.4%)	18 (21.7%)	51 (17.6%)	138 (19.4%)
II	161 (47.6%)	42 (50.6%)	141 (48.8%)	344 (48.5%)
III	78 (23.1%)	16 (19.3%)	63 (21.8%)	157 (22.1%)
IV	19 (5.6%)	6 (7.2%)	22 (7.6%)	47 (6.6%)
No reportado	11 (3.3%)	1 (1.2%)	12 (4.2%)	24 (3.4%)
Clase NYHA ingreso				
I	5 (1.5%)	1 (1.2%)	6 (2.1%)	12 (1.7%)
II	26 (7.7%)	7 (8.4%)	31 (10.7%)	64 (9.0%)
III	145 (42.9%)	40 (48.2%)	120 (41.5%)	305 (43.0%)
IV	156 (46.2%)	33 (39.8)	122 (42.2%)	311 (43.8%)
No reportado	6 (1.8%)	2 (2.4%)	10 (3.5%)	18 (2.5%)
Principal comorbilidad				
Diabetes <i>mellitus</i>	41 (12.1%)	12 (14.5%)	50 (17.3%)	103 (14.5%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	44 (13%)	6 (7.2%)	60 (20.8%)	110 (15.5%)
Enfermedad renal crónica	7 (2.1%)	2 (2.4%)	4 (1.4%)	13 (1.8%)
Fibrilación auricular	30 (8.9%)	13 (15.7%)	21 (7.3%)	64 (9.0%)
Hipertensión arterial	118 (34.9%)	27 (32.5%)	98 (33.9%)	243 (34.2%)
Enfermedad coronaria	38 (11.2%)	10 (12%)	15 (5.2%)	63 (8.9%)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; NYHA: New York Heart Association.

Tabla 2. Variables clínicas: principales síntomas de consulta y perfil hemodinámico

Variable	FEVI < 40%	FEVI 40-49%	FEVI > 50%	Total
	338 (39.1%)	83 (9.6%)	289 (33.4%)	710 (100%)
Síntoma principal de consulta				
Disnea	203 (60.1%)	57 (68.7%)	160 (55.4%)	420 (59.2%)
Dolor de tórax	37 (10.9%)	8 (9.6%)	29 (10%)	74 (10.4%)
Edema	71 (21%)	12 (14.5%)	82 (28.4%)	165 (23.2%)
Fatiga	10 (3%)	0 (0%)	6 (2.1%)	16 (2.3%)
Otros	12 (3.6%)	5 (6%)	9 (3.1%)	26 (3.7%)
Palpitaciones	3 (0.9%)	1 (1.2%)	3 (1%)	7 (1.0%)
Tos	2 (0.6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.3%)
Perfil hemodinámico (Stevenson)				
A	13 (3.8%)	4 (4.8%)	13 (4.5%)	30 (4.2%)
B	312 (92.3%)	76 (91.6%)	273 (94.5%)	661 (93.1%)
C	12 (3.6%)	3 (3.6%)	3 (1%)	18 (2.5%)
L	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.1%)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

reducida y preservada (4.1% y 2.8%, respectivamente) (Tabla 3).

En cuanto a la estancia hospitalaria y la mortalidad de acuerdo con el perfil hemodinámico presentado, los pacientes con Stevenson C tuvieron una mediana de hospitalización de 10 días (RIC: 7.25-16.25), los del

grupo de Stevenson A de 8 días (RIC: 4.25-9.5) y los de Stevenson B de 7 días (RIC: 5-10). En cuanto a la mortalidad, la más alta se presentó en el grupo de Stevenson B (82.9%), con un 45% que correspondían al grupo de FEVI reducida y un 7% al grupo de FEVI intermedia.

Tabla 3. Variables clínicas: etiología de la falla cardiaca y de la descompensación, estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos, y mortalidad intrahospitalaria

Variable	FEVI < 40% 338 (39.1%)	FEVI 40-49% 83 (9.6%)	FEVI > 50% 289 (33.4%)	Total 710 (100%)
Tiempo de evolución del cuadro clínico (RIC)	7 (4-15)	7 (3-15)	7 (4-15)	7 (3-15)
Etiología de la falla cardiaca				
Arritmia	17 (5%)	8 (9.6%)	14 (4.8%)	39 (5.5%)
Miocardiopatía	17 (5%)	3 (3.6%)	4 (1.4%)	24 (3.4%)
Coronariopatía	99 (29.3%)	22 (26.5%)	34 (11.8%)	155 (21.8%)
Hipertensión arterial	57 (16.9%)	10 (12%)	84 (29.1%)	151 (21.3%)
Idiopática	28 (8.3%)	6 (7.2%)	17 (5.9%)	51 (7.2%)
Otros	22 (6.5%)	6 (7.2%)	38 (13.1%)	66 (9.3%)
Etiología no determinada	68 (20.1%)	20 (24.1%)	79 (27.3%)	167 (23.5%)
Tóxico	11 (3.3%)	1 (1.2%)	1 (0.3%)	13 (1.8%)
Valvulopatía	19 (5.6%)	7 (8.4%)	18 (6.2%)	44 (6.2%)
Ingreso a UCI, estancia y mortalidad				
Requerimiento de UCI	11 (3.3%)	2 (2.4%)	10 (3.5%)	23 (3.2%)
Días de estancia en UCI, mediana (RIC)	4.5 (4-11.5)	5 (1-9)	5.5 (3-10.7)	5 (3-9)
Días de estancia hospitalaria, mediana (RIC)	6 (4-9)	7 (5-10)	6 (4-9)	6 (4-9)
Mortalidad intrahospitalaria	14 (4.1%)	1 (1.2%)	8 (2.8%)	23 (3.2%)
Etiología de la descompensación				
Arritmias	41 (12.1%)	11 (13.3%)	26 (9%)	78 (11%)
Enfermedad coronaria	24 (7.1%)	7 (8.4%)	6 (2.1%)	37 (5.2%)
Infección	35 (10.4%)	8 (9.6%)	42 (14.5%)	85 (12.0%)
No adherencia a dieta	3 (0.9%)	0 (0%)	1 (0.3%)	4 (0.6%)
No adherencia a tratamiento	68 (20.1%)	12 (14.5%)	43 (14.9%)	123 (17.3%)
Otros	48 (14.2%)	20 (24.1%)	43 (14.9%)	111 (15.6%)
No registrada	117 (34.6%)	25 (30.1%)	123 (42.6%)	265 (37.3%)
Tromboembolia pulmonar	2 (0.6%)	0 (0%)	5 (1.7%)	7 (1.0%)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RIC: rango intercuartílico; UCI: unidad de cuidados intensivos.

VARIABLES DE TRATAMIENTO

Los medicamentos previos al ingreso más usados fueron betabloqueadores (54.9%), furosemida (53.7%), estatinas (37%), antiagregantes (38.3%), antagonistas del receptor de mineralocorticoides (25.3%), antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA 2) (37.5%), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (29.2%) y antagonistas del calcio (21.5%). En el grupo de FEVI intermedia, el 51.8% usaba betabloqueadores, el 36.1% ARA 2 y el 27.7% IECA; además, el 15.7% tomaba antagonistas del receptor de mineralocorticoides dentro del manejo de su falla cardiaca, el 39.8% estaba usando un diurético de asa y el 5.8% digitálicos.

Al comparar el manejo al ingreso y al egreso, el uso de antagonistas del receptor de mineralocorticoides en los pacientes con FEVI intermedia aumentó al 26.5%, el de betabloqueadores al 78.3%, el de diurético de asa al 61.4% y el de digitálicos al 8.4%. De los pacientes con antagonistas del receptor de mineralocorticoides al egreso, el 77% los iniciaron durante la

hospitalización; tendencia observada también en los pacientes con FEVI reducida (Tabla 4).

PACIENTES CON ECOCARDIOGRAMA EXTRAHOSPITALARIO

Este grupo tuvo un comportamiento similar al de aquellos pacientes clasificados según la FEVI con estudio intrahospitalario.

DISCUSIÓN

En este estudio se describen, por primera vez, las características y el pronóstico de una cohorte de pacientes hospitalizados con falla cardiaca y FEVI en rango intermedio, admitidos en un hospital universitario de cuarto nivel de complejidad. En cuanto al total de la muestra (sin discriminación por FEVI), puede afirmarse que mostró un comportamiento similar al de la cohorte MED-ICA, con epidemiología comparable, aunque con menor mortalidad intrahospitalaria⁶.

Tabla 4. Variables de tratamiento

Variable	FEVI < 40% 338 (39.1%)	FEVI 40-49% 83 (9.6%)	FEVI > 50% 289 (33.4%)	Total 710 (100%)
Medicación al ingreso				
Antiagregantes	128 (37.9%)	28 (33.7%)	106 (36.7%)	262 (36.9%)
Anticoagulantes	46 (13.6%)	17 (20.5%)	43 (14.9%)	106 (14.9%)
IECA	107 (31.7%)	23 (27.7%)	72 (24.9%)	202 (28.5%)
ARA 2	107 (31.7%)	30 (36.1%)	128 (44.3%)	265 (37.3%)
Betabloqueadores	178 (52.7%)	43 (51.8%)	135 (46.7%)	356 (50.1%)
Calcioantagonistas	58 (17.2%)	16 (19.3%)	86 (29.8%)	160 (22.5%)
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides	93 (27.5%)	13 (15.7%)	43 (14.9%)	149 (21.0%)
Digitálicos	27 (8%)	6 (7.2%)	8 (2.8%)	41 (5.8%)
Estatinas	121 (35.8%)	31 (37.3%)	96 (33.2%)	248 (34.9%)
Tiazidas	15 (4.4%)	8 (9.6%)	33 (11.4%)	56 (7.9%)
Furosemida	179 (53%)	33 (39.8%)	138 (47.8%)	350 (49.3%)
Otros	186 (55%)	43 (51.8%)	164 (56.7%)	393 (55.4%)
Medicación al alta				
Antiagregantes	148 (43.8%)	32 (38.6%)	85 (29.4%)	265 (37.3%)
Anticoagulantes	71 (21%)	30 (36.1%)	57 (19.7%)	158 (22.3%)
IECA	170 (50.3%)	39 (47.0%)	74 (25.6%)	283 (39.9%)
ARA 2	98 (29%)	30 (36.1%)	113 (39.1%)	241 (33.9%)
Betabloqueadores	272 (80.5%)	65 (78.3%)	149 (51.6%)	486 (68.5%)
Antagonistas del calcio	36 (10.7%)	15 (18.1%)	64 (22.1%)	115 (16.2%)
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides	198 (58.6%)	22 (26.5%)	40 (13.8%)	260 (36.6%)
Digitálicos	49 (14.5%)	7 (8.4%)	4 (1.4%)	60 (8.5%)
Estatinas	158 (46.7%)	43 (51.8%)	110 (38.1%)	311 (43.8%)
Tiazidas	3 (0.9%)	2 (2.4%)	15 (5.2%)	20 (2.8%)
Furosemida	246 (72.8%)	51 (61.4%)	169 (58.5%)	466 (65.6%)
Otros	208 (61.5%)	51 (61.4%)	183 (63.3%)	442 (62.3%)

ARA 2: antagonistas del receptor de la angiotensina 2; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Al presente, son varias las series internacionales que se han esforzado por caracterizar el grupo con FEVI intermedia. En general, se ha encontrado que un 10-25% de los pacientes con falla cardiaca pueden ser clasificados en este grupo⁷⁻¹¹. Nuestro estudio demuestra una prevalencia en el límite inferior de este rango, con una edad media que concuerda con la hallada en las demás poblaciones revisadas y que refleja el envejecimiento poblacional. La ligera predominancia del sexo femenino discrepa de lo descrito en la mayoría de las cohortes (CHART-2⁸, Rastogi et al.⁹, Gómez-Otero et al.¹⁰, registro RICA¹¹, TIME-CHF¹², Swede HF¹³, ESC-HF-LT¹⁴), pero sigue una distribución igual a la de registros extensos como OPTIMIZE-HF¹⁵ y GWTF-HF¹⁶. Cuando se compara con los grupos de FEVI preservada y reducida en estos datos demográficos, cae en un punto intermedio, hallazgo reforzado en la muestra de este estudio^{7,11,17}.

Una observación que concuerda en la mayoría de las series es la presencia de enfermedad coronaria como etiología y comorbilidad de la falla cardiaca en los pacientes con FEVI intermedia, elemento que los hace semejantes a aquellos con FEVI reducida. Esta fue la etiología más frecuente en nuestra cohorte, con

un porcentaje similar al del grupo de FEVI reducida, pero por debajo de lo encontrado en cohortes como CHART-2 (52.9%), el registro RICA (38%) y ESC-HF-LT (41.8%)^{8,11,14}. Cabe afirmar lo mismo sobre la isquemia miocárdica como comorbilidad en los pacientes evaluados, con una prevalencia cercana a la de quienes tenían FEVI reducida, pero de nuevo menor que en las cohortes internacionales. Algunos autores han sugerido que la alta tasa de enfermedad coronaria podría explicarse por una progresión de FEVI intermedia a reducida después de un evento coronario, o por una recuperación de la función sistólica con el tratamiento^{7,11}.

En cuanto a las demás etiologías, la cardiopatía hipertrófica también tuvo una frecuencia cercana a la del grupo de FEVI reducida y mucho menor que la de los pacientes con FEVI preservada. Esto también se ha descrito previamente y hace pensar en una fisiopatología semejante. Llama la atención la baja prevalencia de comorbilidad encontrada en los pacientes de este estudio, muy por debajo de la citada en muestras nacionales e internacionales, lo que hace pensar en una falta de adecuado registro en las historias clínicas e incluso evaluar la posibilidad de un error sistemático,

no diferencial, en la recolección de datos en este aspecto concreto. En las demás series se han encontrado unas prevalencias de hipertensión arterial y de fibrilación auricular similares a las de los pacientes con FEVI preservada o en un punto intermedio entre la preservada y la reducida^{7,8,10-15}.

La disnea fue el síntoma más reportado en nuestra cohorte, seguida del edema, que es la presentación predominante en los demás estudios. Este resultado responde a la epidemiología de la falla cardiaca con manifestaciones congestivas como el perfil más frecuente, sin ser específico de este síndrome⁶.

En esta cohorte, el principal motivo de descompensación fue la falta de adherencia al tratamiento farmacológico, como en MED-ICA, muy superior a la detectada en registros como RICA¹¹. Los estudios prospectivos latinoamericanos, como ICARO¹⁸, BREATHE¹⁹ y CONAREC XVIII²⁰, evidenciaron que la falta de adherencia farmacológica explica entre el 13% y el 29% de las descompensaciones, factor potencialmente modificable o evitable²¹⁻²³.

No hay recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con FEVI intermedia, ya que la información sobre su impacto es limitada. Por tanto, se asume que deben manejarse como aquellos con FEVI preservada, con control de su comorbilidad y sintomatología. El uso de diuréticos de asa es similar en todos los grupos, tanto en este como en los demás estudios revisados. Sin embargo, llama la atención el uso de betabloqueadores en un porcentaje cercano al de los pacientes con FEVI reducida, que podría ser reflejo de la indicación por isquemia miocárdica. Además, el uso de antagonistas de la aldosterona se encuentra en un punto medio entre los otros dos grupos, dato que coincide en la mayoría de las cohortes. Los resultados del estudio TOPCAT muestran un mejor pronóstico de los pacientes con FEVI del 45-49% tratados con espironolactona, pero aún se requieren más luces respecto a la utilidad de la terapia²².

La mortalidad intrahospitalaria fue similar a la descrita en las cohortes internacionales, pero menor que en la cohorte MED-ICA^{6,14,24}. Recientemente se han formulado cuestionamientos sobre el valor pronóstico de la clasificación que incluye la FEVI intermedia. Muchos estudios prospectivos han intentado dilucidarlo y han obtenido resultados conflictivos^{21,23,25-27}; algunos sugieren que su pronóstico es similar al de los pacientes con FEVI preservada²⁷⁻²⁹. Esto destaca la utilidad de un diseño prospectivo en estudios futuros en nuestra población.

Limitaciones

El carácter retrospectivo del estudio limita el análisis de los datos a profundidad en diversos aspectos, debido a la dificultad en la recolección de información. Se llevó a cabo en un único centro en la ciudad de Medellín, lo que constituye un posible sesgo de referencia que no demuestre, necesariamente, la realidad global de la falla cardiaca aguda en rango intermedio en Colombia. El seguimiento fue a corto plazo y se limitó a la mortalidad intrahospitalaria.

Para clasificar la falla cardiaca según la FEVI del ecocardiograma en los tres grupos (reducida, intermedia y conservada), se utilizaron los registros disponibles en la institución en donde se desarrolló la investigación. Más de la mitad de los pacientes no tenían registro de ecocardiogramas previos y un alto porcentaje solo tenían reportado un valor aislado, sin información sobre el año ni la técnica de medición, razón que obligó a separarlos en el análisis de quienes tenían estudio intrahospitalario. En estudios futuros se podrá evaluar la correlación entre los ecocardiogramas previos a la descompensación y los intrahospitalarios.

También se dificultó la recolección de variables con valor pronóstico, como los péptidos natriuréticos, ya que es una prueba aún poco disponible y utilizada en nuestro medio. Además, cabe mencionar que en este estudio se encontró un subregistro de algunas enfermedades concomitantes, entre ellas la dislipidemia, lo cual probablemente se debe a un sesgo de selección al tratarse de pacientes hospitalizados.

Conclusiones

La población con falla cardiaca aguda de esta cohorte presenta similitudes con otras poblaciones internacionales y algunas nacionales, pero con una mortalidad y una estancia hospitalaria menores que las descritas en el mismo centro en una cohorte previa, a pesar de la edad, la carga de comorbilidad y la falta de adherencia a la terapia farmacológica. Este subgrupo parece tener un comportamiento intermedio cuando se compara con los otros dos, pero con un perfil etiológico que se asemeja al de los pacientes con FEVI reducida. Cabe destacar la alta tasa de pacientes sin diagnóstico etiológico y la aparente ausencia de consenso en la implementación de las directrices de tratamiento farmacológico según la clasificación por la FEVI.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Doctor Andrés Zapata Cárdenas, especialista en medicina interna, director del proyecto y docente de la Universidad de Antioquia. Y al Doctor Fabián Jaimes Barragán, especialista en medicina interna y epidemiología, y codirector, por su participación en todo el desarrollo de la investigación y la redacción del manuscrito.

Financiamiento

El estudio fue financiado en su totalidad por los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975.
2. Cho JH, Choe WS, Cho HJ, Lee HY, Jang J, Lee SE, et al. Comparison of characteristics and 3-year outcomes in patients with acute heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Circ J.* 2019;83:347-56.
3. Grooten P, Cohen A, Juillière Y, Damy T. New guidelines, new recommendations! But what is really new? A pragmatic interpretation of the 2016 European guidelines for the management of chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110:1-6.
4. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich P, Eabon ZJ, Hernández AF, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4:464-72.
5. Nauta JF, Hummel YM, Van-Melle JP, Van-der-Meer P, Lam CS, Ponikowski P, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur Heart Fail.* 2017;19:1569-73.
6. Muñoz-Mejía OE, Sierra-Vargas EC, Zapata-Cárdenas A, Isaza-Montoya M, Muñoz-Cifuentes ME, Sánchez-Echavarría JD, et al. Caracterización sociodemográfica y clínica de una población con falla cardiaca aguda: cohorte MED-ICA. *Rev Colomb Cardiol.* 2018;25:200-8.
7. Hsu JJ, Ziaean B, Fonarow GC. Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction: clinical implications and future directions. *JACC Heart Fail.* 2017;5:763-71.
8. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction — a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1258-69.
9. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1597-605.
10. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela-Román A, Seijas-Amigo J, Pascual-Figal DA, Delgado-Jiménez J, et al. La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:338-46.
11. Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas O, Conde-Martel A, Arias-Jiménez JL, Llàcer-Iborra P, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol.* 2018;255:124-8.
12. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1586.
13. Savarese G, Vasko P, Jonsson A, Edner M, Dahlström U, Lund LD. The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Ups J Med Sci.* 2019;124:65-9.
14. Chioncel O, Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MD, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1574-85.
15. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiadu M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:768-77.
16. Ambardekar AV, Fonarow GC, Hernández AF, Pan W, Yancy CW, Krantz MJ. Characteristics and in-hospital outcomes for nonadherent patients with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). *Am Heart J.* 2009;158:644-52.
17. Lopatin Y. Heart failure with mid-range ejection fraction and how to treat it. *Card Fail Rev.* 2018;4:9-13.
18. Castro GP, Vukasovic RJL, Garcés SE, Sepúlveda ML, Ferrada KM, Alvarado OS. Insuficiencia cardiaca en hospitales chilenos: Resultados del Registro Nacional de Insuficiencia Cardiaca. Grupo ICARO. *Rev Med Chil.* 2004;132:655-62.
19. Albuquerque DC, Souza Neto JD, Bacal F, Rohde LEP, Bernardes-Pereira S, Berwanger O, et al. I Brazilian Registry of Heart Failure — clinical aspects. Care quality and hospitalization outcomes. *Arq Bras Cardiol.* 2015;104:433-42.
20. Corradi L, Pérez G, Costabel JP, González N, Da Rosa W, Amirano MA, et al. XVIII CONAREC registry on decompensated heart failure in Argentina. *Rev Argent Cardiol.* 2014;82:494-503.
21. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:1750-7.
22. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37:455-62.
23. Senior JM, Lugo LH, Acosta N, Acosta JL, Díaz J, Osio OH, et al. Guía de práctica clínica para el síndrome coronario agudo. Ministerio de Salud y Protección Social. 2012;17:7-43
24. Nadar SK, Tariq O. What is heart failure with mid-range ejection fraction? A new subgroup of patients with heart failure. *Card Fail Rev.* 2018;4:6-8.
25. Altaie S, Khalife W. The prognosis of mid-range ejection fraction heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018;5:1008-16.
26. Choi KH, Yeon-Lee G, Choi JO, Jeon ES, Lee HY, Cho HJ, et al. Outcomes of de novo and acute decompensated heart failure patients according to ejection fraction. *Heart.* 2018;104:525-32.
27. Bhamhani V, Kizer JR, Lima JA, Van-der-Harst P, Bahrami H, Nayor M, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:651-9.
28. Bartunek J, Davison B, Sherman W, Povsic T, Henry TD, Gersh B, et al. Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy (CHART-1) trial design. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:160-8.
29. Shiga T, Suzuki A, Haruta S, Mori F, Ota Y, Yagi M, et al. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. *ESC Heart Fail.* 2019;6:475-86.

Efecto del programa de rehabilitación cardíaca en la calidad de vida de pacientes con enfermedad coronaria

Effect of cardiac rehabilitation program on the quality of life of patients with coronary heart disease

Óscar M. Hernández-Vásquez, Carlos J. Jaramillo-Gómez, Elsa M. Vásquez-Trespacios, María J. Orrego-Garay, Laura Duque-González y Mauricio Duque-Ramírez*

Centro de Medicina y Rehabilitación Cardíaca (CEMDE), CES Cardiología, Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia

Resumen

Objetivo: Evaluar el efecto del programa de rehabilitación cardíaca en la calidad de vida, la clase funcional y la tolerancia al ejercicio de pacientes con enfermedad coronaria en un centro médico de la ciudad de Medellín. **Método:** Estudio descriptivo, longitudinal, comparativo antes y después, del cambio en la calidad de vida, la clase funcional y la tolerancia al ejercicio de pacientes con enfermedad coronaria sometidos a rehabilitación cardíaca. **Resultados:** Completaron 12 sesiones de rehabilitación 41 pacientes, de los que 28 eran hombres (68.3%), con una edad promedio de 61.59 ± 9.5 años. La frecuencia cardíaca máxima lograda tuvo una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Tanto la clase funcional como la capacidad funcional no presentaron cambios significativos con el programa de rehabilitación; el peso y el índice de masa corporal tampoco se modificaron. Posterior al programa de rehabilitación se observó una mejoría significativa en los dominios de función física, dolor, salud general, vitalidad y salud mental. **Conclusiones:** Luego del programa de rehabilitación se observaron mejorías en la calidad de vida de los participantes, en los dominios físicos, de dolor, salud general, vitalidad y salud mental.

Palabras clave: Rehabilitación cardíaca. Calidad de vida. Enfermedad coronaria. Clase funcional.

Abstract

Objective: To assess the effect of a cardiac rehabilitation program on the quality of life, functional status and exercise tolerance of patients with coronary heart disease in a medical center in the city of Medellín. **Method:** A descriptive, longitudinal study comparing the change in quality of life, functional status and exercise tolerance of patients with coronary heart disease undergoing cardiac rehabilitation. **Results:** Twelve rehabilitation sessions were completed by 41 patients, 28 were men (68.3%). The mean age was 61.59 ± 9.5 years. The maximum heart rate had a statistically significant reduction ($p < 0.0001$). Both functional status and functional capacity did not show a significant change with the rehabilitation program, weight and body mass index were neither modified. Significant improvement was observed in the domains of physical function, pain, general health, vitality and mental health after the rehabilitation program. **Conclusions:** The rehabilitation program improved quality of life, physical and pain domains, vitality and mental health of participants.

Key words: Cardiac rehabilitation. Quality of life. Coronary artery disease. Functional status.

Correspondencia:

*Mauricio Duque-Ramírez

E-mail: mauricioduquemd@gmail.com

Fecha de recepción: 27-08-2019

Fecha de aceptación: 16-04-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000051

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):263-268

www.rccardiologia.com

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

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en el mundo. Cada año mueren aproximadamente 17.9 millones de personas debido a ella, lo que representa un 31% de todas las muertes, con el 75% de los casos en países de bajos y medianos recursos¹. Casi la mitad de las muertes por enfermedad cardiovascular están relacionadas con la cardiopatía isquémica. En Colombia, de acuerdo con las estadísticas publicadas por el Ministerio de Salud y Protección Social, la enfermedad isquémica del corazón es la principal causa de muerte tanto en hombres como en mujeres mayores de 45 años, e incluso supera a las muertes violentas y la mortalidad por cáncer^{2,3}. Además, es una enfermedad con alto impacto económico. Solo en los Estados Unidos de América, para el año 2015, los costos directos de salud atribuibles a enfermedad cardiovascular, sumados a los costos indirectos, se elevaron a 555 billones de dólares⁴. Por esta razón, todos los avances que se realicen en cuanto al tratamiento de dicha patología benefician tanto al paciente como a los sistemas de salud en general.

El manejo de la enfermedad coronaria requiere tratamiento farmacológico y no farmacológico. El no farmacológico incluye cambios en el estilo de vida y en la dieta, y un plan de ejercicio dirigido en programas de rehabilitación cardiaca. Dentro del proceso de recuperación de pacientes con síndrome coronario agudo, las recomendaciones incluyen la remisión y la asistencia regular a un programa de rehabilitación integral y dirigido. La American Heart Association recomienda que los programas de rehabilitación incluyan una evaluación basal del individuo, asesoramiento nutricional, estrategias para el control de factores de riesgo modificables (perfil lipídico, hipertensión, diabetes *mellitus*, obesidad y tabaquismo), consejo psicosocial, indicaciones de actividad física y entrenamiento físico⁵. Mediante este programa se espera mejorar la capacidad funcional de los pacientes, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, e incluso disminuir el riesgo de muerte de causa cardiovascular⁶. Igualmente, se ha encontrado que por medio de programas de rehabilitación cardiaca se puede disminuir la carga económica que conllevan las enfermedades cardiovasculares⁷.

Se ha visto que la rehabilitación cardiaca después de un infarto es infrautilizada, especialmente por mujeres y ancianos. Además, un estudio encontró que solo se encuentra disponible en un 40% de los países con bajos-medios recursos, donde la mayoría de los pacientes deben pagar por asistir a dicho programa⁸.

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del programa de rehabilitación cardiaca en la clase funcional, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida de pacientes con enfermedad coronaria en un centro médico de la ciudad de Medellín, Colombia.

Método

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, con comparación antes y después de completar el programa de rehabilitación. La muestra del estudio estuvo constituida por personas mayores de 18 años que hubieran ingresado al programa de rehabilitación cardiaca de CEMDE por enfermedad coronaria. Se ingresaron los pacientes remitidos al programa de rehabilitación cardiaca de CEMDE entre los meses de abril y junio de 2016, como parte de su tratamiento por enfermedad coronaria.

Fueron incluidos en el estudio pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infarto de miocardio, angina, enfermedad coronaria evidenciada por coronariografía o sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Todos debían aceptar voluntariamente y firmar su autorización para ingresar al estudio y al programa de rehabilitación.

Dentro del protocolo de la institución, al ingresar al programa los pacientes son sometidos a una prueba de esfuerzo que determina su capacidad funcional aeróbica al ingreso en MET (*Metabolic Equivalent Time*) y sirve para definir el plan de ejercicio que se seguirá. Se excluyeron del análisis los pacientes que no terminaron las 12 primeras sesiones de terapia de rehabilitación cardiaca.

Instrumentos

Todos los pacientes diligenciaron un formulario en el que se consignaron los datos generales (nombre, edad y sexo), la comorbilidad asociada (hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia y tabaquismo) y el diagnóstico de ingreso al programa de rehabilitación (enfermedad coronaria, cirugía de revascularización miocárdica, revascularización percutánea con angioplastia o *stent*, o ambos).

Para la medición de la calidad de vida se utilizó el formulario SF36, y para la asignación del puntaje se utilizó el enfoque Rand que transforma el puntaje a una escala de 0 a 100. Así, en las ocho dimensiones del cuestionario, las preguntas de tres categorías se

puntúan 0-50-100; las de cinco categorías se puntúan 0-25-50-75-100; y las de seis categorías se puntúan 0-20-40-60-80-100. Luego, los puntajes de ítems de una misma dimensión se promedian para crear los puntajes de las escalas que van de 0 a 100. Los ítems no respondidos no se incluyeron.

El cálculo de los MET logrados se efectuó de manera indirecta teniendo en cuenta la última etapa que alcanzó el paciente, la carga máxima (velocidad e inclinación en millas por hora) y el peso corporal de la persona, según el protocolo de Bruce. Con todos estos datos se calculó el consumo de oxígeno relativo alcanzado en mililitros por kilogramo por minuto, y luego se convirtió a MET (1 MET = 3,5 ml/kg/min). La clase funcional se determinó según los MET logrados en la primera y la última sesión de terapia de rehabilitación, medidos por el equipo de ergometría.

Intervención

El programa de rehabilitación cardiaca de CEMDE consta de 12 sesiones iniciales. Los pacientes ingresan al programa al ser remitidos de otras instituciones donde fueron atendidos por enfermedad coronaria. En la primera cita se les explica detalladamente en qué consiste el programa de rehabilitación, se realiza una entrega de material informativo sobre factores de riesgo y orientaciones básicas para el inicio del programa, y se hace énfasis en la necesidad de cumplir de manera adecuada el tratamiento farmacológico indicado al egreso de la hospitalización. En cada sesión, de acuerdo con la tolerancia, se aumenta progresivamente la cantidad de ejercicio, buscando incrementar la velocidad y el tiempo logrados en la banda con respecto a la sesión previa. Al finalizar la intervención, se miden de nuevo la calidad de vida, la clase funcional y la tolerancia al ejercicio de los pacientes.

Análisis estadístico

Se evaluaron las variables clínicas y sociodemográficas, la capacidad funcional, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida de los pacientes elegibles antes del inicio del estudio. Para evaluar el cambio en la calidad de vida y en los parámetros fisiológicos, antes y después de la rehabilitación, se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, y el cambio en las variables cualitativas se calculó con la prueba de McNemar. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0.05$.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de CEMDE. Siempre se promulgaron el respeto, la justicia y la beneficencia de los pacientes de acuerdo con las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud dadas por el Ministerio de Salud en la Resolución # 008430 del año 1993. De cada persona se obtuvo el consentimiento informado, después de explicarle los objetivos, los métodos, los posibles beneficios, los riesgos previsibles y la posibilidad de negarse a participar o retirarse en cualquier momento del programa de rehabilitación y del estudio.

Resultados

De todos los pacientes remitidos a terapia de rehabilitación, 16 no completaron las 12 sesiones y dos se negaron a participar en el estudio. Se presenta la experiencia de la aplicación de un programa de rehabilitación cardiaca en 41 pacientes con enfermedad coronaria remitidos al egreso de su hospitalización o desde la consulta externa al programa de rehabilitación de CEMDE. De estos 41 pacientes que completaron las primeras 12 sesiones establecidas, 28 eran hombres (68.3%) y 13 mujeres (31.7%). En la [tabla 1](#) se muestran los datos de edad, peso e índice de masa corporal (IMC) de los pacientes.

Al completar las primeras 12 sesiones se evidenció una disminución del peso, de un promedio inicial de 71.9 kg a un promedio final de 71.68 kg. Lo mismo sucedió con el IMC, que disminuyó de un promedio inicial de 26.79 kg/m² a un promedio final de 26.18 kg/m². Si bien tanto el peso como el IMC disminuyeron, la diferencia no fue estadísticamente significativa ([Tabla 2](#)). En los hombres, el peso inicial fue de 71.09 ± 8.98 kg y el peso final de 70.51 ± 9.33 kg, y el IMC inicial fue de 26.79 ± 4.78 kg/m² y el final fue de 26.18 ± 6.08 kg/m². En las mujeres, el peso inicial fue de 73.70 ± 12.95 kg y el final fue de 74.20 ± 13.22 kg, y el IMC inicial fue de 30.77 ± 5.92 kg/m² y el final fue de 30.80 ± 5.81 kg/m².

En cuanto a la capacidad funcional en MET, al completar las 12 sesiones no se encontró una variación estadísticamente significativa. Tampoco se modificó de forma estadísticamente significativa la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) ($p = 0.183$). La respuesta presora fue normal en todos los pacientes antes y después de completar las 12 sesiones de rehabilitación. La respuesta cronotrópica fue normal en

Tabla 1. Características iniciales de los participantes

Variable	Promedio	Rango
Edad (años)	61.59	42-83
Peso (kg)	71.9	49.7-102.2
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26.79	18.26-41.38

Tabla 2. Cambio en los parámetros fisiológicos

Variable	Promedio ± DE inicio	Promedio ± DE final	p
Peso promedio	71.9 ± 10.3	71.68 ± 10,6	0.479
IMC promedio	26.79 ± 4.78	26.18 ± 6.0	0.246
MET	5.31 ± 2.8	5.52 ± 2.3	0.318
Frecuencia cardiaca máxima alcanzada	110.12 ± 24.2	94.90 ± 14.9	< 0.0001

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; MET: Metabolic Equivalent Time.

Tabla 3. Cambios en las ocho dimensiones de calidad de vida

Dimensión	Promedio ± DE inicio	Promedio ± DE final	p
Función física	74.39 ± 19.9	76.58 ± 18.7	0.011
Rol físico	39.02 ± 40.3	43.90 ± 38.2	0.155
Dolor corporal	60.97 ± 30.3	68.71 ± 23.9	0.002
Salud general	61.21 ± 20.6	65.24 ± 16.4	0.001
Vitalidad	60.36 ± 18.5	62.80 ± 17.5	0.013
Función social	64.02 ± 28.2	64.63 ± 27.0	0.577
Rol emocional	69.10 ± 44.9	74.79 ± 41.3	0.102
Salud mental	71.70 ± 20.1	77.26 ± 17.5	< 0.0001

DE: desviación estándar.

el 100% de los pacientes antes y después de las primeras 12 sesiones de rehabilitación.

Al evaluar la frecuencia cardiaca, tras completar la rehabilitación se evidenció una disminución de la máxima alcanzada, en comparación con el valor máximo alcanzado en la primera sesión, con una variación estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

Al analizar las respuestas de calidad de vida se evidenció una mejoría en las ocho dimensiones del formulario (Tabla 3). De estas, fueron estadísticamente

significativas la variación en función física, dolor corporal, salud general, vitalidad y salud mental. La dimensión de función física evalúa el grado en que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria, como el cuidado personal, caminar, subir escaleras, coger o transportar cargas, y realizar esfuerzos moderados e intensos. La dimensión de dolor corporal representa la medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar. La dimensión de salud general es la valoración personal del estado de salud, que incluye la situación actual, las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar. La dimensión de vitalidad indica la energía frente al cansancio y el desánimo. La dimensión de salud mental general considera la depresión, la ansiedad, el autocontrol y el bienestar general. Para evitar un posible sesgo generado por el entrevistador, el cuestionario fue autoadministrado para de esta forma impedir las interpretaciones por parte del investigador.

Discusión

En el presente estudio se evidenció una reducción significativa de la frecuencia cardiaca máxima alcanzada con el ejercicio y una mejoría en la calidad de vida posterior a 12 sesiones de rehabilitación cardiaca basada en ejercicio.

Los estudios previos han demostrado una mejoría en la frecuencia cardiaca. En un estudio retrospectivo realizado en Austria⁹ se encontró, en un grupo de pacientes de sexo masculino, que la rehabilitación cardiaca se asoció con la normalización de la curva de rendimiento de la frecuencia cardiaca, que viene dada por la frecuencia cardiaca contra la intensidad de ejercicio en el tiempo. Teniendo en cuenta dicha curva en personas sanas y en pacientes que sobrevivieron a un infarto de miocardio, se puede interpretar que, alcanzado cierto nivel de intensidad de ejercicio, los enfermos tenían mayores cifras de frecuencia cardiaca en reposo que los sanos, y que posterior a un programa de ejercicio físico la frecuencia cardiaca de los pacientes disminuyó⁹. En el estudio de Szalewska, et al.¹⁰, en el cual se realizaron entre 19 y 22 sesiones de telerrehabilitación cardiaca en pacientes con enfermedad cardiovascular, se encontró una disminución no significativa en la frecuencia cardiaca al máximo esfuerzo, con respecto al inicio del estudio. En nuestro estudio, al evaluar la frecuencia cardiaca máxima alcanzada al completar la rehabilitación se evidenció una disminución respecto al valor inicial, con una

variación estadísticamente significativa. Se plantea que esta respuesta es por la modulación de la regulación parasimpática.

En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los MET logrados. Estudios previos, como en el de Golabchi, et al.¹¹ realizado en Irán, sí encontraron mejoría en cuanto a los MET alcanzados luego de 24 sesiones de ejercicio, además que una disminución de la frecuencia cardiaca basal en estos pacientes. En el estudio retrospectivo de Gee et al.¹², en los Estados Unidos de América, se encontró una mejoría significativa en los MET luego de 36 sesiones de rehabilitación cardiaca, especialmente en los hombres.

A diferencia de nuestros resultados, en un estudio realizado en pacientes con falla cardiaca crónica estable, en estadio C y clase funcional NYHA II-III, de diverso origen, solo se encontraron cambios en el estado de salud. Esta diferencia puede deberse a que no todos los participantes completaron todas las sesiones del programa de rehabilitación¹³.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de la clase funcional (NYHA). Sin embargo, en el estudio de Zhang et al.¹⁴ se halló una disminución estadísticamente significativa de la clase funcional NYHA tanto en los pacientes sometidos a rehabilitación cardiaca como en los que no tuvieron esta intervención. Esto puede deberse a que se realizaron más sesiones de ejercicio que en nuestro estudio.

En cuanto a la calidad de vida, también ha sido analizada en diversos estudios que han demostrado un beneficio posterior a la rehabilitación cardiaca. En el estudio de Gostoli, et al.¹⁵ se encontró beneficio en la percepción de la calidad de vida, expresado en la calidad de vida física, mental y total. En el estudio de Aldana et al.¹⁶, en el que se empleó el cuestionario SF-36 en pacientes con enfermedad coronaria, se encontró una mejoría significativa en salud general, rol físico, función social, dolor corporal y salud mental, pero no en función emocional, en los pacientes que recibieron rehabilitación cardiaca; resultados similares a los de nuestro estudio. En nuestro estudio sí se evidenció mejoría en la dimensión de vitalidad. Finalmente, en una revisión sistemática Cochrane de 2016 sobre rehabilitación cardiaca en la enfermedad coronaria se encontró que en la mayoría de los estudios mejoró la calidad de vida relacionada con la salud⁶.

La principal limitación de nuestro estudio fue la dificultad de los pacientes para poder asistir y cumplir las

citas al programa de rehabilitación. Este es un factor que debe ser tenido en cuenta por las instituciones de salud para asegurar la asistencia a los programas y de esta forma mejorar las opciones de tratamiento en todos los pacientes. Otra limitación son las diferencias de las características basales de los pacientes. Finalmente, existen otros factores que pueden alterar los resultados, como la adherencia al tratamiento farmacológico, que podría influir en la frecuencia cardiaca de los pacientes.

En conclusión, la rehabilitación cardiaca es útil en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria en cuanto ayuda a mejorar parámetros de la calidad de vida y a modular la respuesta parasimpática medida como la frecuencia cardiaca ante un máximo esfuerzo.

Financiamiento

Los autores declaran que no existe financiamiento.

Conflicto de intereses

Se declara que no existe ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

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

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. 2017. [Consultado el 30 de julio de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Indicadores básicos 2015. Situación de salud en Colombia. 2015. [Consultado el 31 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/indicadores-basicos-en-salud-2015.pdf>
3. Instituto Nacional de Salud. Enfermedad cardiovascular. Principal causa de muerte en Colombia. Boletín N.º 1. Observatorio Nacional de Salud; 2013. Disponible en: <https://www.ins.gov.co>

4. Khavjou O, Phelps D, Leib A. Projections of cardiovascular disease prevalence and costs: 2015–2035. Technical report. RTI International; 2016. [Consultado el 31 de julio de 2019]. Disponible en: <https://health-metrics.heart.org/wp-content/uploads/2017/10/Projections-of-Cardiovascular-Disease.pdf>
5. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e78-140.
6. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1-12.
7. Hautala A, Kiviniemi A, Makikallio T, Koistinen P, Ryyanen O, Martikainen J, et al. Economic evaluation of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with a recent acute coronary syndrome. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;27:1395-403.
8. Pesah E, Turk-Adawi K, Supervia M, López-Jiménez F, Britto R, Ding R, et al. Cardiac rehabilitation delivery in low/middle-income countries. *Heart*. 2019;105:1806-12.
9. Heber S, Sallaberger-Lehner M, Hausharter M, Volf I, Ocenasek H, Gabriel H, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation is associated with a normalization of the heart rate performance curve deflection. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29:1364-74.
10. Szalewska D, Zieliński P, Tomaszewski J, Kusiak-Kaczmarek M, Łepska L, Gierat-Haponiuk K, et al. Effects of outpatient followed by home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease. *Kardiol Pol*. 2015;73:1101-7.
11. Golabchi A, Basati F, Kargarfard M, Sadeghi M. Can cardiac rehabilitation programs improve functional capacity and left ventricular diastolic function in patients with mechanical reperfusion after ST elevation myocardial infarction? A double-blind clinical trial. *ARYA Atheroscler*. 2012;8:125-9.
12. Gee MA, Viera AJ, Miller PF, Tolleson-Rinehart S. Functional capacity in men and women following cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2014;34:255-62.
13. Atehortúa DS, Gallo JA, Rico M, Durango L. Efecto de un programa de rehabilitación cardiaca basado en ejercicio sobre la capacidad física, la función cardiaca y la calidad de vida, en pacientes con falla cardiaca. *Rev Colomb Cardiol*. 2011;18:25-36.
14. Zhang Y, Cao H, Jiang P, Tang H. Cardiac rehabilitation in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention: a community-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9785.
15. Gostoli S, Roncuzzi R, Urbinati S, Rafanelli C. Clinical and subclinical distress, quality of life, and psychological well-being after cardiac rehabilitation. *Appl Psychol Health Well-Being*. 2017;9:349-69.
16. Aldana SG, Whitmer WR, Greenlaw R, Avins AL, Thomas D, Salberg A, et al. Effect of intense lifestyle modification and cardiac rehabilitation on psychosocial cardiovascular disease risk factors and quality of life. *Behav Modif*. 2006;30:507-25.

Evaluación y comparación del desempeño de cinco modelos de predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con falla cardiaca aguda

Evaluation and comparison of the performance of five prediction models of in-hospital mortality in patients with acute heart failure

Marietta Juan-Guardela, Ángel García-Peña*, Alejandro Mariño-Correa, Emilio Juan-Guardela, Lina Arbeláez, Lauren Calvo y Margarita Valencia

Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Resumen

Objetivo: Los modelos de predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con falla cardiaca aguda pueden ser útiles para la toma de decisiones, situación que hace necesario evaluar la capacidad predictiva y de discriminación en la población colombiana. **Método:** Estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con falla cardiaca aguda. Se evaluó el desempeño de los modelos de predicción de mortalidad intrahospitalaria ADHERE, OPTIMIZE-HF, GWTG-HF y PROTECT, durante los años 2013 a 2015. Se realizó el cálculo de la puntuación para cada uno de los modelos y se determinó la capacidad de predicción y discriminación. **Resultados:** Se incluyeron 776 pacientes con una edad promedio de 71.5 años (desviación estándar: 14.3), el 56% hombres, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 39%. La mortalidad global fue del 6.1%. El área bajo la curva para ADHERE fue de 0.56 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.49-0.64), para EHMRG de 0.63 (IC95%: 0.55-0.71), para GWTG-HF de 0.63 (IC95%: 0.55-0.70), para OPTIMIZE de 0.65 (IC95%: 0.56-0.74) y para PROTECT de 0.69 (IC95%: 0.60-0.77). **Conclusiones:** Los modelos de predicción de muerte intrahospitalaria en pacientes con falla cardiaca aguda muestran pobre desempeño y baja capacidad de predicción y discriminación en población colombiana, lo cual sugiere el desarrollo de escalas de predicción de mortalidad en pacientes con falla cardiaca aguda específicas para dicha población.

Palabras clave: Mortalidad. Falla cardiaca. Modelos de riesgo.

Abstract

Objective: In-hospital mortality prediction models on acute heart failure can be beneficial for decision-making, a situation necessary to evaluate, our goal was to compare predictive and discriminatory capacity of Colombian population. **Method:** A retrospective cohort study in patients with acute heart failure was conducted. The following performance evaluation of in-hospital mortality prediction models were conducted from 2013 to 2015: ADHERE, EHMRG, OPTIMIZE-HF, GWTG-HF and PROTECT. Data was calculated for each model, prediction and discriminatory capacity was evaluated. **Results:** A sample of

Correspondencia:

*Ángel García-Peña
E-mail: aagarcia@husi.org.co

Fecha de recepción: 21-11-2019
Fecha de aceptación: 31-07-2020
DOI: 10.24875/RCCAR.M21000052

Disponible en internet: 29-07-2021
Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):269-273
www.rccardiologia.com

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

776 patients, 56% male, with an average age of 71.5 (standard deviation: 14.3) and with left ventricle ejection fraction rate of 39% was studied. Global mortality was of 6.1%. The area under curve for ADHERE was of 0.56 (95% confidence interval [95%CI]: 0.49-0.64), for EHMRG 0.63 (95%CI: 0.55-0.71), for GWTG-HF 0.63 (95%CI: 0.55-0.70), for OPTIMIZE 0.65 (95%CI: 0.56-0.74) and for PROTECT 0.69 (95%CI: 0.60-0.77). **Conclusions:** The models for predicting in-hospital death in patients with acute heart failure show poor performance, predictability and discrimination in the Colombian population, suggesting the development of mortality prediction scales in patients with acute heart failure specific to our population.

Key words: Mortality. Heart failure. Risk models.

Introducción

La falla cardíaca es considerada un problema de salud pública. Su prevalencia en población adulta oscila entre el 0.4% y el 2%, y aumenta con la edad, ya que para los mayores de 70 años alcanza más del 10% y su incidencia es de aproximadamente 10 por 10,000 personas en los mayores de 65 años. En 2012, según el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, la prevalencia de falla cardíaca en la población general era del 2.3%, y de este porcentaje, el 59.7% eran hombres y el 40.3% eran mujeres¹.

La mortalidad por falla cardíaca aguda viene en descenso en los últimos años. Esta se modifica por factores como la edad, la gravedad, el estadio, la función ventricular y el manejo recibido². En Colombia, la mortalidad durante la fase hospitalaria es de alrededor del 16%, durante seguimiento a 3 meses es del 31%, a 6 meses es del 37.6% y a 1 año es del 4.2%³.

Los cuadros de descompensación aguda de esta enfermedad generan altos costos para el sistema de salud, derivados de las consultas a servicios de urgencias, las hospitalizaciones, el tratamiento farmacológico, la rehabilitación cardíaca y la discapacidad asociada¹.

Por consiguiente, la estratificación del riesgo es una tarea médica esencial, lo cual está dirigido a detectar pacientes con condiciones de alto riesgo y probabilidad elevada de mortalidad o de reingreso, con el objetivo de intensificar las medidas de tratamiento y seguimiento para este grupo de pacientes.

Existen diferentes modelos de predicción del riesgo de mortalidad intrahospitalaria o de desenlaces adversos durante la hospitalización y hasta a 1 año desde el episodio. Entre ellos, los más utilizados son ADHERE⁴, OPTIMIZE-HF⁵ y GWTG-HF⁶, que se encuentran recomendados en las guías internacionales para el manejo de pacientes con falla cardíaca⁷ y algunos cuentan con validaciones en poblaciones diferentes de la cohorte inicial⁶; sin embargo, ninguno se utiliza sistemáticamente en nuestra institución y no existe, en el momento, una recomendación formal para su uso en

las guías y los consensos para el manejo de la falla cardíaca en Colombia^{1,4-9}.

Una estratificación del riesgo adecuada puede mejorar los desenlaces clínicos o evitar tanto el sobretratamiento de pacientes de bajo riesgo como el egreso hospitalario inapropiado de aquellos de alto riesgo. Para predecir la mortalidad durante la estancia hospitalaria y a corto plazo se han derivado y validado varios marcadores clínicos¹. De acuerdo con la alta prevalencia de esta enfermedad y con que estos modelos pueden ser útiles para la toma de decisiones, el objetivo de este estudio fue evaluar y comparar su capacidad predictiva y de discriminación en población colombiana.

Método

Estudio de pruebas diagnósticas de una cohorte retrospectiva de pacientes adultos, admitidos en el servicio de urgencias del Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, con diagnóstico de falla cardíaca aguda, recolectadas entre enero de 2013 y diciembre de 2015. Se incluyeron pacientes adultos, con diagnóstico de falla cardíaca aguda y estancia hospitalaria mayor de 24 horas. Se excluyeron aquellos con antecedente de trasplante de cualquier órgano o de médula ósea, falla cardíaca avanzada en lista de espera de trasplante cardíaco o con dispositivos de asistencia ventricular de cualquier tipo, y remitidos a otra institución. Para la recolección de la información se utilizaron el programa de historia clínica electrónica de la institución y la lista de ingresos hospitalarios de enero de 2013 a diciembre de 2015, con diagnósticos de ingreso de insuficiencia cardíaca congestiva (I500), insuficiencia ventricular izquierda (I501) o insuficiencia ventricular izquierda (I509). Se excluyeron pacientes con diagnóstico al ingreso de falla cardíaca cuyo diagnóstico fue modificado o reemplazado tras la realización de evaluaciones.

De acuerdo con la naturaleza de cada variable, se describió la población con medidas de tendencia

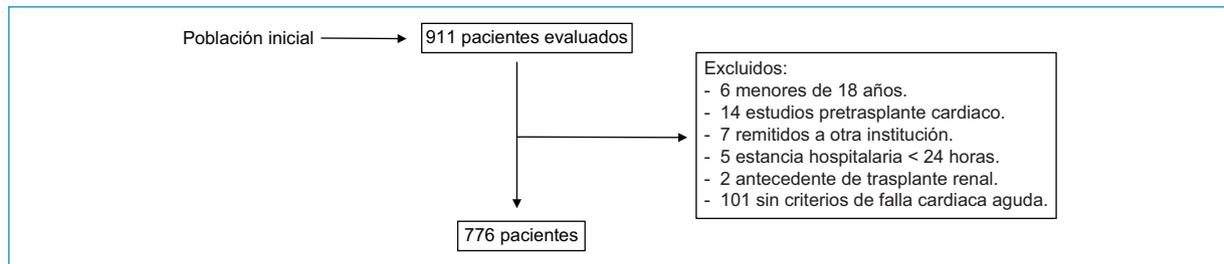


Figura 1. Obtención de la muestra.

central y de dispersión para las variables continuas y con frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Se utilizaron promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas, en tanto que para las variables nominales y ordinales se emplearon la descripción de conteos, las frecuencias y los porcentajes. Posteriormente, se realizó el cálculo de cada uno de los índices de interés y se evaluó el número de eventos (esperados y presentados). Según el número de eventos, se realizó el análisis de la capacidad de discriminación de las escalas mediante evaluación a través de la comparación de las áreas bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y cálculo de las características operativas para diferentes puntos de corte según los percentiles (OPTIMIZE, GWTG-HF) o la clasificación o predicción de riesgo (ADHERE, EHMRG9, PROTECT10). Se trabajó con un nivel de significancia <0.05 y un estadístico C esperable de 0.7.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Javeriana basándose en los principios éticos y científicos citados en la declaración de Helsinki, versión 64.^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013.

Resultados

Entre enero de 2013 y diciembre de 2015 se reclutaron 911 pacientes, de los cuales se incluyeron 776 y se excluyeron 135 de acuerdo con los criterios establecidos (Fig. 1).

El 56% eran hombres y el 44% eran mujeres, con una edad promedio de 71.5 años (desviación estándar [DE]: 14.3). El tiempo promedio de estancia hospitalaria fue de 10 días y la mortalidad intrahospitalaria global fue del 6.18%. En cuanto a los antecedentes, un 69% presentaba hipertensión arterial, un 63% falla cardiaca previa, un 30% enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, un 29% fibrilación auricular, un 26% enfermedad renal crónica y un 24% diabetes *mellitus*. Se estimó una fracción de eyección del ventrículo izquierdo promedio del 39.8% (DE: 16.4%), una presión arterial sistólica de 127.8 mmHg (DE: 40.9 mmHg), una frecuencia cardiaca de 82.8 latidos por minuto (DE: 21.1 latidos por minuto), una frecuencia respiratoria de 20.3 respiraciones por minuto (DE: 4.9 respiraciones por minuto) y una saturación arterial de oxígeno del 91.5% (DE: 6.1%). El 8% de los pacientes presentaron signos electrocardiográficos de isquemia y el 49% signos radiográficos congestivos.

El promedio de los valores del péptido natriurético cerebral fue de 2368 pg/dl, el de creatinina de 1.48 mg/dl y el de nitrógeno ureico en sangre de 29.1 mg/dl. Las características generales de la población se describen en la tabla 1.

Al realizar el análisis de la capacidad de predicción de la mortalidad intrahospitalaria se encontró un área bajo la curva de 0.56 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.49-0.64) para el ADHERE, de 0.63 (IC95%: 0.55-0.71) para el EHMRG, de 0.63 (IC95%: 0.56-0.74) para el GWTG-HF, de 0.65 (IC95%: 0.56-0.74) para el OPTIMIZE y de 0.69 (IC95%: 0.60-0.77) para el PROTECT (Figs. 2-3).

Discusión

En este estudio se evaluaron y compararon cinco modelos de predicción de muerte intrahospitalaria en pacientes con falla cardiaca aguda. Los resultados obtenidos indican una pobre precisión de la predicción de mortalidad con estas escalas, con un área bajo la curva entre 0.56 (0.49-0.64) y 0.69 (0.60-0.77). Se ha publicado un estudio en el cual se incluyeron pacientes hospitalizados con diagnóstico de falla cardiaca descompensada para evaluar la mortalidad intrahospitalaria mediante escalas de riesgo (ADHERE, OPTIMIZE y GWTG-HF) en un hospital de tercer nivel en

Tabla 1. Características generales de la población

Variable	Valor
Edad (años)	71.5 (DE: 14.3)
Mujeres	342 (44%)
Hombres	434 (56%)
FEVI (%)	39.8 (DE: 16.4)
Presión arterial sistólica (mmHg)	127.8 (DE: 40.9)
Frecuencia respiratoria (r.p.m.)	20.3 (DE: 4.9)
Frecuencia cardiaca (l.p.m.)	82.8 (DE: 21.1)
SatO ₂ (%)	91.5 (DE: 6.1)
Comorbilidad	
Hipertensión arterial (%)	69
Diabetes <i>mellitus</i> (%)	24
Dislipidemia (%)	19
Falla cardiaca previa (%)	63
Fibrilación auricular (%)	29
EPOC (%)	30
Enfermedad renal crónica (%)	26
Enfermedad arterial periférica (%)	4
Cáncer (%)	6
Hallazgos	
Electrocardiograma con signos de isquemia (%)	8
Radiografía de tórax con signos congestivos (%)	49
Paraclínicos	
Péptido natriurético (pg/dl)	2368 (DE: 3672)
Hemoglobina (g/dl)	13.1 (DE: 4.1)
Creatinina (mg/dl)	1.48 (DE: 1.26)
BUN (mg/dl)	29.1 (DE: 16.4)
Sodio (mEq/l)	135.3 (DE: 14.2)
Potasio (mEq/l)	4.4 (DE: 3.8)
Glucemia (mg/dl)	75.3 (DE: 74.9)
Estancia hospitalaria	
Tiempo promedio (días)	10 (DE: 9)

BUN: nitrógeno ureico en sangre; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; l.p.m.: latidos por minuto; r.p.m.: respiraciones por minuto; SatO₂: saturación arterial de oxígeno.

la ciudad de Bogotá, Colombia. En él se tamizaron 485 pacientes, a 379 de los cuales se les aplicaron las escalas en mención, y se consideró pobre la capacidad de estas para la discriminación del riesgo de muerte durante la estancia hospitalaria¹⁰⁻¹⁴; resultados que concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio.

La mortalidad fue mayor al compararse con la esperada según la razón estandarizada de mortalidad entre 1.29 y 1.41 para los diferentes modelos, asociado a una estancia hospitalaria prolongada, lo cual se atribuye a

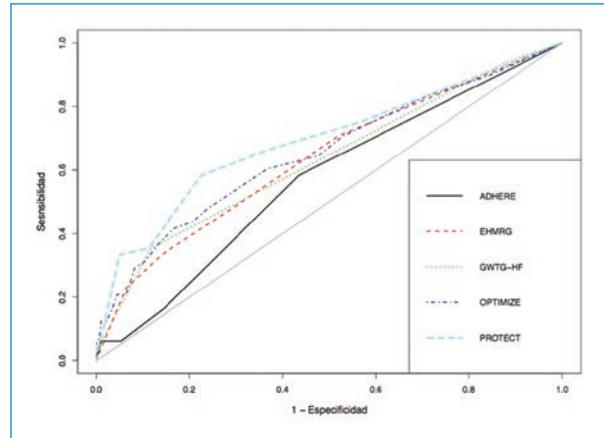


Figura 2. Características operativas con las áreas bajo la curva de las diferentes escalas de riesgo de muerte intrahospitalaria en pacientes con falla cardiaca aguda.

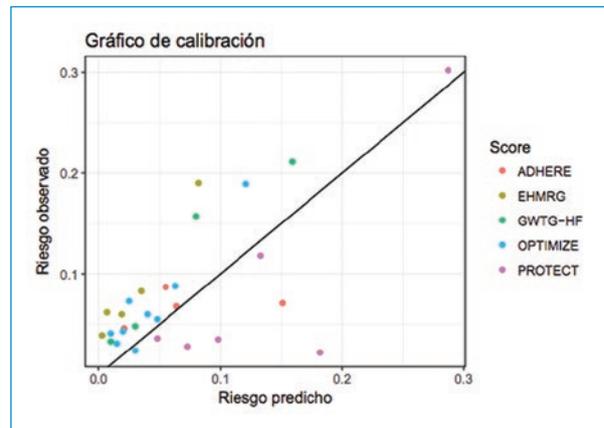


Figura 3. Calibración, riesgo observado y riesgo predicho.

diferencias en nuestra población, que se caracterizó por presentar diversa comorbilidad, fracción de eyección muy comprometida y elevación marcada de los péptidos natriuréticos y de la troponina. La calibración de estas escalas es difícil dada la heterogeneidad de los resultados, por lo que se recomienda aplicarlas solo en poblaciones similares a las utilizadas en los estudios de derivación o en aquellos en los que haya sido evaluada la capacidad predictiva^{6,13-18} (Fig. 3).

Una de las ventajas de este estudio es el gran número de pacientes incluidos, pues la cohorte de falla cardiaca aguda es la más grande en población colombiana publicada hasta el momento; adicionalmente, se evaluaron cinco escalas de predicción de mortalidad en una misma población, con datos suficientes para su cálculo.

Entre las limitaciones de este estudio están el tipo de diseño retrospectivo, que se haya incluido un solo centro de alta complejidad y de referencia en Colombia para el manejo de falla cardiaca y que la población fuera de alto riesgo con múltiple comorbilidad y en estadios avanzados de falla cardiaca. Así mismo, el número de pacientes es bajo respecto a las cohortes de derivación de los modelos de predicción evaluados y comparados, y la mortalidad global es mayor que la esperada, por lo cual no es posible realizar una validación o recalibración.

En el futuro se requieren estudios multicéntricos, que incluyan instituciones de todos los niveles de atención, con el fin de obtener datos precisos de pacientes con falla cardiaca aguda en Colombia, y de acuerdo con estos, establecer un modelo de predicción de mortalidad intrahospitalaria en nuestra población.

Conclusiones

Los modelos de predicción de muerte intrahospitalaria en pacientes con falla cardiaca aguda muestran pobre desempeño y baja capacidad de predicción y discriminación en población colombiana, lo cual sugiere el desarrollo de escalas de predicción de mortalidad en pacientes con falla cardiaca aguda específicas para nuestra población.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital Universitario San Ignacio y a la Pontificia Universidad Javeriana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran que no existió financiamiento.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Jaramillo C, Gómez E, Hernández E, Saldarriaga C, Flórez N, Buitrago R, et al. Consenso colombiano de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda. Bogotá: Inversiones Tecnográficas; 2014.
2. De la Fuente-Cid R, Hermida-Ameijeiras A, Pazo-Núñez M, Lado-Lado F. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca: proporciones de epidemia. *An Med Intern.* 2007;24:500-4.
3. Gómez E. Epidemiología de la falla cardiaca e historia de las clínicas de falla cardiaca en Colombia. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23:6-12.
4. Adams K, Abraham W, Yancy C, Boscardin W. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. *JAMA.* 2005;5:572-80.
5. Abraham W, Fonarow G, Albert N, Stough W, Gheorghiadu M, Greenberg B, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure. Insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2008;5:347-56.
6. Peterson P, Rumsfeld J, Liang L, Albert N, Hernández A, Peterson E, et al. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;52:25-32.
7. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128:240-327.
8. Lee D, Stitt A, Austin P, Stukel T, Schull M, Chong A, et al. Prediction of heart failure mortality in emergent care. A cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:767-75.
9. Oconnor C, Mentz R, Cotter G, Metra M, Cleland J, Davison B, et al. The PROTECT in-hospital risk model: 7-day outcome in patients hospitalized with acute heart failure and renal dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14:605-12.
10. Sprockel J, Alfaro L, Cifuentes J, Jiménez M, Barón R, Chaves W. Escalas de estratificación del pronóstico en pacientes con falla cardíaca aguda. *Rev Argent Cardiol.* 2016;84:574-80.
11. Passantino A, Monitillo F, Iacoviello M, Scutrinio D. Predicting mortality in patients with acute heart failure: role of risk scores. *World J Cardiol.* 2015;7:902-11.
12. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-847.
13. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
14. Ospina A, Gamarra G. Características clínicas y epidemiológicas de la insuficiencia cardiaca en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia. *Revista Salud UIS.* 2004;36:125-31.
15. Auble T, Hsieh M, Gardner W, Cooper G, Stone R, McCausland J, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with heart failure. *Acad Emerg Med.* 2005;12:514-21.
16. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams T, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2:440-6.
17. Pocock S, Ariti C, McMurray J, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013;34:1404-13.
18. Auble T, Hsieh M, McCausland J, Yealy D. Comparison of four clinical prediction rules for estimating risk in heart failure. *Ann Emerg Med.* 2007;50:127-35.

Hipertrigliceridemia grave y síndrome de quilomicronemia familiar: una revisión de la literatura reciente

Severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome: a review of recent literature

Dora I. Molina-de Salazar^{1,2*}, Raúl Villar-Moya^{3,4}, Matías Villar-Henríquez⁵ y M. Camila Murillo-Aranguren⁶

¹Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia; ²Clínica, IPS Médicos Internistas de Caldas, Manizales, Colombia; ³Equipo Tratamiento Síndrome Apnea del Sueño (SAHOS), Clínica Ossandon, La Serena, Chile; ⁴Integramédica-Bupa La Serena, La Serena, Chile; ⁵Facultad de Medicina, Universidad Católica del Norte, Coquimbo, Chile; ⁶Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Javeriana, Bogotá, Colombia

Resumen

La hipertrigliceridemia (HTG) es un problema que se presenta con frecuencia en la práctica clínica. Su prevalencia en adultos es cercana al 10%. El espectro varía desde una predisposición que resulta en HTG solo en presencia de sobrepeso considerable o consumo excesivo de alcohol hasta mutaciones graves muy raras que pueden conducir a HTG grave en la infancia, incluso en ausencia de factores adicionales, como en el síndrome de quilomicronemia familiar (FCS, *familial chylomicronemia syndrome*). Este es un trastorno autosómico recesivo poco frecuente del metabolismo del quilomicron que causa una importante elevación de los triglicéridos (>10 mmol/885 mg/dl). Esta condición está asociada con un riesgo significativo de pancreatitis aguda recurrente. La aproximación diagnóstica se logra mediante la caracterización fenotípica, y el hallazgo de la alteración genética ayuda a dar un diagnóstico más preciso. Además, se ha propuesto una puntuación clínica para el diagnóstico de FCS, pero necesita más validación. Las opciones de tratamiento disponibles para reducir los triglicéridos, como los fibratos y los ácidos grasos omega-3, no son eficaces en los pacientes con FCS. Actualmente, el único tratamiento sigue siendo una dieta de por vida muy baja en grasas, que reduce la formación de quilomicrones. Finalmente, los inhibidores de la apolipoproteína C-III están en desarrollo y podrían constituir opciones de tratamiento para estos pacientes. Considerando lo anterior, el objetivo de este artículo es realizar una revisión general sobre la HTG grave, con énfasis en el FCS, basados en la literatura disponible más reciente.

Palabras clave: Síndrome de quilomicronemia familiar. Hipertrigliceridemia grave. Deficiencia de lipoproteína lipasa. Hiperliproteinemia tipo 1. Pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia.

Abstract

Hypertriglyceridemia (HTG) is a problem that occurs frequently in clinical practice. Its prevalence in adults is close to 10% and it varies between regions. The spectrum ranges from a disposition that results in HTG only in the presence of considerable overweight and/or excessive alcohol consumption to very rare serious mutations that can lead to severe HTG in childhood, even in the absence of additional factors such as familial chylomicronemia syndrome (FCS). This is a rare autosomal

Correspondencia:

*Dora I. Molina
E-mail: doraines56@gmail.com

Fecha de recepción: 25-08-2020
Fecha de aceptación: 16-02-2021
DOI: 10.24875/RCCAR.M21000053

Disponible en internet: 29-07-2021
Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):274-283
www.rccardiologia.com

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

recessive disorder of chylomicron metabolism that causes a severe elevation in triglyceride levels (>10 mmol/885 mg/dL). This condition is associated with a significant risk of recurrent acute pancreatitis. Because this is a genetic condition, the optimal diagnostic strategy remains the genetic test. In addition, a clinical score for the diagnosis of FCS has been proposed but it needs further validation. Available treatment options to lower triglycerides, such as fibrates or omega-3 fatty acids, are not effective in patients with FCS. Currently, the cornerstone of treatment remains a very low-fat, lifetime diet that reduces chylomicron formation. Finally, apolipoprotein C-3 inhibitors are under development and may eventually be treatment options for these patients. The objective of this article is to carry out a general review of severe HTG, with an emphasis on FCS and based on the most recent available literature.

Key words: *Familial chylomicronemia syndrome. Severe hypertriglyceridemia. Lipoprotein lipase deficiency. Type 1 hyperlipoproteinemia. Type 1 hyperlipidemia. HTG-induced acute pancreatitis.*

Introducción

La hipertrigliceridemia (HTG) es un problema que se presenta con frecuencia en la práctica clínica. Su prevalencia en los adultos es cercana al 10%. La prevalencia de HTG leve a moderada es paralela a la prevalencia de la obesidad y la diabetes *mellitus* tipo 2; su aumento, por lo tanto, no es sorprendente en las últimas décadas^{1,2}. La gravedad de la HTG varía ampliamente y hasta la fecha no se ha establecido una clasificación uniforme de la afección¹⁻³. La mayoría de las personas afectadas (80-90%) tienen valores de triglicéridos (TG) moderadamente aumentados, es decir, entre 1.7 mmol/l (150 mg/dl) y 4.6 mmol/l (400 mg/dl)². La HTG grave, definida como la concentración de TG en plasma > 10 mmol/l (> 885 mg/dl) es menos común, con una prevalencia que varía del 0.10% al 0.20%, mientras que la HTG muy grave, definida como TG > 20 mmol/l (> 1770 mg/dl), es aún más rara (prevalencia del 0.014%)¹. Al interpretar las concentraciones de TG se debe tener en cuenta que estos valores umbral se aplican a los TG en ayunas².

Como ya se dijo, la HTG está estrechamente asociada con la presencia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes *mellitus*. Por ejemplo, hasta el 50% de los pacientes con diabetes tipo 2 tienen HTG concomitante. Independientemente de esto, con frecuencia existe una predisposición genética que conduce, en combinación con factores de estilo de vida, a HTG. Esta predisposición suele ser poligénica. El espectro varía desde una disposición que resulta en HTG solo en presencia de sobrepeso considerable o de consumo excesivo de alcohol hasta mutaciones graves y muy raras. Estas mutaciones se pueden encontrar en genes que codifican proteínas tales como la lipoproteína lipasa (LPL) y las apolipoproteínas (Apo) A-V, CII y CIII, las cuales pueden conducir a HTG sumamente grave en la infancia, incluso en ausencia de factores

adicionales, como el síndrome de quilomicronemia familiar (FCS, *familial chylomicronemia syndrome*)^{2,4}.

El FCS también se conoce como hiperlipoproteíemia tipo I o deficiencia de LPL⁵⁻⁷. Esta es una enfermedad autosómica recesiva rara (una o dos personas por cada millón) del metabolismo del quilomicrón asociada con una importante elevación de la concentración de TG circulantes, así como una mayor incidencia de pancreatitis, pancreatitis recurrente y mortalidad asociada con pancreatitis aguda³.

Desafortunadamente, esta enfermedad a menudo es desconocida por muchos proveedores de atención médica, lo que lleva a retrasos en el diagnóstico y tratamientos inadecuados⁵⁻⁷. Por lo tanto, el objetivo de la presente revisión es ampliar la comprensión de estas afecciones, proporcionando una visión general basada en la literatura.

Obtención de los datos

Se identificaron todos los artículos relevantes en PubMed y Google Scholar usando términos de búsqueda tales como “severe hypertriglyceridaemia”, “familial hyperchylomicronemia”, “familial chylomicronemia syndrome”, “lipoprotein lipase deficiency”, “type I hiperlipoproteinemia”, “type I hiperlipidemia”, “chylomicronemia” y términos relacionados que no se refieren directamente al FCS, incluyendo “HTG-induced acute pancreatitis”. También se revisaron las listas de referencias de cada publicación seleccionada, así como la literatura disponible. En este trabajo nos centramos en publicaciones de los últimos 5 años (2015-2020). Es de importancia mencionar que la disponibilidad de literatura en español es muy limitada.

Metabolismo normal de los triglicéridos

Las lipoproteínas ricas en TG, es decir, quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), son

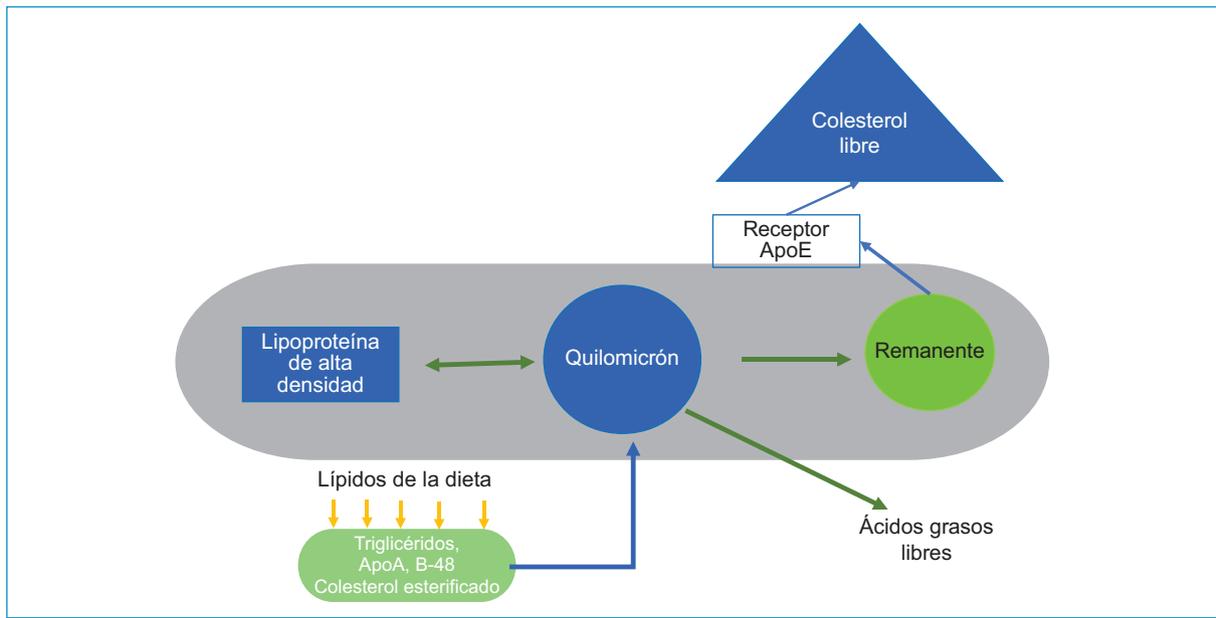


Figura 1. Metabolismo de los quilomicrones. Contenido adaptado de: Arca M. et al.⁹

complejos esféricos compuestos de lípidos centrales (TG y ésteres de colesterol) con apolipoproteínas de superficie, fosfolípidos y colesterol libre. Los TG exógenos (dietéticos) se transportan en quilomicrones derivados del intestino, mientras que los TG de origen endógeno circulan en las VLDL derivado hepáticamente (Fig. 1)^{1,8,9}. En cualquier nivel de secreción de quilomicrones y VLDL, la eficacia de la lipólisis mediada por LPL y la captación hepática de partículas remanentes determinará la cantidad de TG circulantes en ayunas y posprandial. La lipólisis mediada por lipasa de lipoproteínas ricas en TG recientemente secretadas es un proceso saturable, y a medida que aumentan las tasas de secreción y las cifras de TG en plasma disminuye la lipólisis^{1,10}. En general, el aumento de la producción de VLDL es el factor iniciador más común para la HTG¹.

La LPL es una enzima que elimina los TG de las lipoproteínas ricas en TG y los descompone en ácidos grasos libres para usarlos como energía. Se produce en los tejidos adiposos y musculares, y se secreta en el espacio intersticial de estos tejidos. Después de que se sintetiza LPL, para ganar más capacidad funcional necesita cofactores y proteínas de transporte. El factor de maduración de la lipasa 1 (LMF-1) facilita la secreción de LPL del retículo endoplásmico de adipocitos y miocitos en forma activa como homodímero. Después de eso, se requiere de la proteína 1 de unión a lipoproteína de alta densidad anclada (GPIHBP1) para

transferir LPL desde el espacio intersticial a través del endotelio capilar y anclarlo a la superficie capilar. Para volverse completamente funcional, la LPL se une a la Apo C-II. Adicionalmente, la Apo A-V también mejora la actividad de la LPL al actuar como cofactor para la interacción de la LPL y la Apo C-II. Por otra parte, cuando la Apo C-III está presente en lipoproteínas ricas en TG, actúa para inhibir la función de la LPL y también tiene otras funciones, incluida la inhibición de la proteína triglicérido lipasa hepática. Las mutaciones en genes que codifican proteínas que causan fallas en la producción de LPL (como LMF-1), el transporte de LPL (como GPIHBP1) o la activación de la LPL (como Apo C-II y Apo A-V) pueden afectar la función de la LPL y el exceso de quilomicrones en la circulación^{4,7,10}.

Quilomicronemia

La quilomicronemia es la acumulación en el torrente sanguíneo de quilomicrones, que como ya se mencionó son partículas de lipoproteínas producidas por los eritrocitos después de una comida. En condiciones fisiológicas, los quilomicrones se eliminan rápidamente del plasma mediante la acción de la LPL. Los quilomicrones se convierten en quilomicrones remanentes, que a su vez son absorbidos por receptores celulares específicos¹¹.

La quilomicronemia en ayunas se caracteriza por unos valores de TG en plasma > 10 mmol/l (> 885 mg/dl), clasificado como HTG grave por el Panel de Consenso

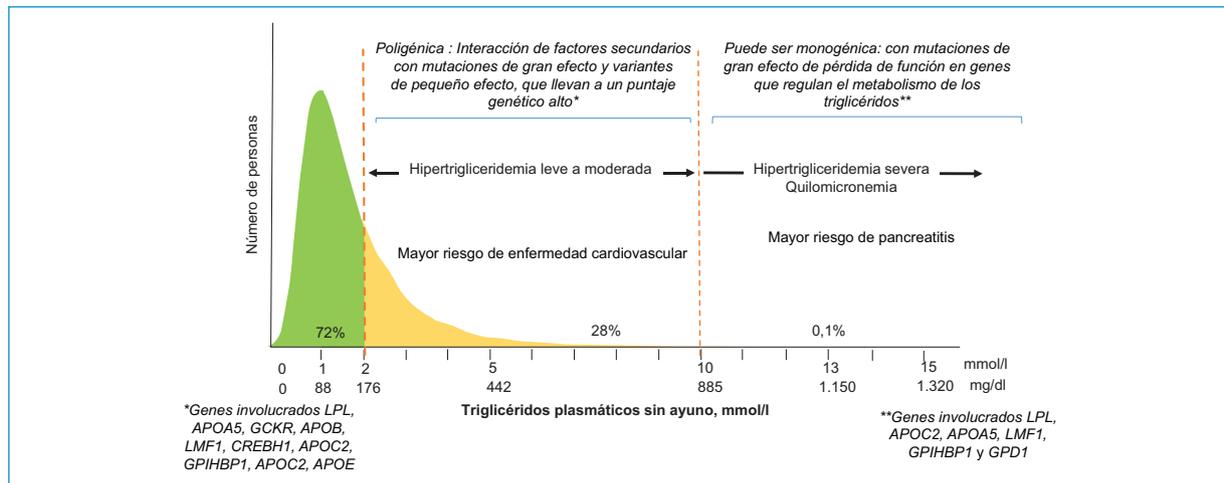


Figura 2. Quilomicronemia poligénica y monogénica. Contenido adaptado de: Hegele RA, *et al.*³

de la Sociedad Europea de Aterosclerosis. La quilomicronemia es una causa poco reconocida de HTG grave, por lo cual se decidió abordarla en esta revisión⁴.

El síndrome se puede clasificar en dos grupos principales^{4,10,12,13}: FCS y síndrome de quilomicronemia multifactorial (MCS).

El FCS, anteriormente conocido como hiperlipoproteinemia de tipo 1, actualmente se cree que es un trastorno monogénico^{1,5}. Genera HTG constante, con descompensaciones recurrentes en ausencia de evidencia de factores secundarios. Además de la deficiencia homocigótica de LPL, deben considerarse las mutaciones homocigotas de pérdida de función en los genes *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1*, *LMF1* y *G3PDH1*, así como mutaciones heterocigotas compuestas que involucran LPL y estos genes (Fig. 2)^{9,11}. Se hereda de forma autosómica recesiva, y frecuentemente se manifiesta en niños o adolescentes. La enfermedad se asocia con falta de crecimiento, pancreatitis, TG altos y valores bajos de otras fracciones lipídicas. Además, suele ser refractaria a la terapia de reducción de TG, lo que dificulta el tratamiento⁴.

Por el contrario, el MCS, antes conocido como hiperlipoproteinemia de tipo 5, es un trastorno mucho más frecuente, que incluye una variedad de factores patológicos combinados genéticos y ambientales, como son la diabetes tipo 2, el abuso de alcohol y el uso de estrógenos, entre otros^{4,10,12,13}. Los pacientes pueden tener una combinación de una mutación heterocigota de pérdida de función o variantes frecuentes patogénicas probables en genes que aumentan los TG, produciendo HTG grave (oligogénica o poligénica). Sin

embargo, en tales casos, la hiperquilomicronemia a menudo es transitoria y la baja actividad de LPL es inconstante. Entre las descompensaciones recurrentes, estos pacientes presentan principalmente HTG leve. Este fenotipo se observa a menudo en mutaciones heterocigotas de pérdida de función de *APOA5*⁵. La quilomicronemia poligénica generalmente se manifiesta más tarde en la vida y suele responder a las terapias disponibles para reducir los TG (Fig. 2)⁴.

Manifestaciones clínicas

El fenotipo aparentemente similar entre MCS y FCS significa que se puede pasar por alto o no diagnosticar esta última, convirtiéndose en una causa poco conocida y poco diagnosticada de HTG grave⁵.

Las manifestaciones asociadas con el FCS son bastante heterogéneas e inespecíficas. Los hallazgos clásicos y más frecuentes incluyen xantomas eruptivos, lipemia retiniana, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia, náuseas, vómitos, dolor abdominal recurrente y falta de crecimiento^{2,5,7}. Además, se han documentado síntomas neurológicos, como confusión transitoria, irritabilidad, problemas de memoria, demencia y depresión^{5,7}. Los pacientes tienden a tener un peso corporal más bajo debido a la restricción de su ingesta de alimentos debido al dolor abdominal⁴, y a menudo muestran un relativo agotamiento del tejido adiposo sin evidencia de obesidad central⁷. El impacto de la enfermedad es tal que la calidad de vida y las actividades diarias, incluido el trabajo, pueden verse negativamente afectadas^{5,7}.

Los xantomos eruptivos, en general presentes en las nalgas, los hombros y las superficies extensoras de las extremidades, representan una respuesta inflamatoria a la acumulación de lípidos en los tejidos y se observan en aproximadamente un tercio de los pacientes. En la lipemia retiniana, los vasos retinianos aparecen blanqueados en la fundoscopia, pero la visión no se ve afectada. La hepatoesplenomegalia se debe a la infiltración de macrófagos en respuesta al depósito de quilomicrones⁵.

Los pacientes con FCS tienen un alto riesgo de episodios de pancreatitis aguda, potencialmente mortales y que pueden ser recurrentes si los TG no se controlan de manera óptima⁵. Los episodios recurrentes de pancreatitis aguda pueden conducir a pancreatitis crónica, así como a insuficiencia pancreática exocrina y endocrina. Aunque el mecanismo preciso por el cual la HTG o la quilomicronemia conducen a pancreatitis aguda es desconocido, los mecanismos propuestos incluyen la formación excesiva de radicales oxidados a partir de ácidos grasos libres catabolizados aberrantemente por la lipasa pancreática o la inflamación provocada por la sobrecarga mitocondrial, así como la hiperviscosidad de la sangre por los quilomicrones circulantes excesivos que llevan a isquemia local y acidosis dentro del páncreas^{2,5,7}.

Diagnóstico

No hay unos criterios de diagnóstico unificados para el FCS^{5,14}. Existen varios algoritmos propuestos, de los que algunos recomiendan el uso de secuenciación genética diagnóstica, otros proponen un puntaje fenotípico de FCS y otros sugieren diagnosticar la condición en función de las características clínicas después de la exclusión de la HTG secundaria o poligénica^{14,15}.

Antes de que las pruebas genéticas estuvieran disponibles, una prueba tradicional para diagnosticar la deficiencia de LPL era la medición de la actividad de LPL en plasma después de la inyección de heparina^{5,7}. Una marcada reducción o la ausencia de actividad de LPL (es decir, $\leq 20\%$ de lo normal) a menudo se usaba en el pasado para documentar la deficiencia de LPL. Sin embargo, este ensayo ya no suele estar disponible en el entorno clínico y es relativamente poco confiable, ya que el rendimiento varía en gran medida dependiendo de la experiencia del laboratorio de diagnóstico⁴.

La presencia de quilomicrones en una muestra de plasma en ayunas es fácilmente observable. Justo después del muestreo de sangre y la centrifugación,

se observará plasma lactescente (lechoso) cuando los TG sean ≥ 10 mmol/l (≥ 885 mg/dl), lo que indica la presencia de quilomicrones u otras lipoproteínas grandes ricas en TG. Adicionalmente, después del almacenamiento durante la noche a 4 °C se puede confirmar la presencia de quilomicrones, ya que solo estas lipoproteínas son capaces de formar una capa cremosa de sobrenadante en la parte superior del tubo, lo que se conoce como «prueba del refrigerador». Si la muestra no contiene VLDL, lo cual es típico en el FCS, la capa inferior del plasma estará clara^{2,5}.

Los pacientes con TG en ayunas ≥ 10 mmol/l (≥ 885 mg/dl) en tres muestreos consecutivos deben evaluarse con un enfoque gradual. Una proporción entre TG totales y colesterol total > 5 mg/dl sugiere una gran cantidad de quilomicrones y VLDL circulantes. Para diferenciarse de la hiperlipidemia combinada poligénica, que se manifiesta con altos valores de TG y de lipoproteínas de baja densidad (LDL), en relación con un aumento de las concentraciones plasmáticas de Apo B-100⁷, se ha debatido sobre el uso de los valores de Apo B como herramienta de diagnóstico diferencial (FCS Apo B < 100 mg/dl y MCS Apo B > 130 mg/dl)^{4,7,15}.

Se debe realizar una evaluación clínica para buscar las características físicas y las complicaciones del FCS. Deben excluirse factores secundarios que conducen a la elevación de los TG, como embarazo, obesidad, abuso de alcohol, diabetes no controlada, hipotiroidismo no tratado, síndrome nefrótico, mala alimentación, uso de diuréticos tiazídicos, estrógenos, corticosteroides, retinoides, resinas de ácidos biliares, antipsicóticos de segunda generación, bloqueadores beta y agentes antirretrovirales⁷. Estos factores secundarios, superpuestos a los trastornos de los TG leves subyacentes, a menudo exacerban la elevación marcada de los TG, pero en general responden al tratamiento y a los medicamentos que disminuyen los TG. Después de eso, se recomienda la secuenciación genética de *LPL*, *LMF1*, *GPIHBP1*, *APOC2* y *APOA5*, que representa el método de referencia actual para el diagnóstico de FCS⁴.

Un panel de expertos clínicos europeos con experiencia en el diagnóstico de FCS se reunió en Amsterdam en julio de 2017 para discutir las estrategias óptimas para la identificación, el diagnóstico y la evaluación de estos pacientes⁴. Propusieron un diagnóstico pragmático para FCS, que podría ayudar a distinguir entre FCS y MCS, basado en ocho ítems biológicos/clínicos:

- Concentración de TG en plasma en ayunas > 10 mmol/l (> 885 mg/dl) en tres muestras consecutivas (+5 puntos).
- TG previos < 2 mmol/l (< 177 mg/dl) (–5 puntos).
- Falta de factores secundarios (+2 puntos) (excepto embarazo y anticonceptivos orales estrogénicos).
- Antecedentes de pancreatitis aguda (+1 punto).
- Sin antecedentes de hiperlipidemia combinada familiar (+1 punto).
- No respuesta a tratamiento hipolipemiente (disminución de TG < 20%) (+1 punto).
- Edad al inicio de los síntomas (< 40 años +1 punto, < 20 años +2 puntos, < 10 años +3 puntos).
- Dolor abdominal inexplicado (+1 punto).

Se dio un bajo peso al antecedente de pancreatitis, ya que no es específico para FCS frente a MCS, aunque parece ser más frecuente en el FCS. Además, una gran proporción de pacientes jóvenes con FCS aún no tienen antecedentes de pancreatitis y serían excluidos si el puntaje otorgara demasiado peso a este ítem. Los puntos de corte fueron > 10 puntos para FCS muy probable, < 9 puntos para FCS improbable y < 8 puntos para FCS muy improbable¹⁴.

Inicialmente probaron la puntuación FCS de los ocho ítems en dos cohortes de 29 pacientes en Roma y Lyon. La sensibilidad se estimó en una cohorte con FCS y la especificidad se probó en una cohorte con MCS. Teniendo en cuenta todos los pacientes estudiados, la sensibilidad general fue del 88% (intervalo de confianza del 95%: 0.97-0.76), con una especificidad general del 85% (intervalo de confianza del 95%: 0.94-0.75)¹⁴. Con respecto a este estudio, si bien puede ser fácilmente aplicable a cualquier población, los estudios de sensibilidad y especificidad deberían validarse en población latinoamericana para mejorar el abordaje de los pacientes con HTG grave, lo cual permitiría un diagnóstico más temprano al considerarse quién requeriría pruebas genéticas y por tanto un tratamiento oportuno.

Tratamiento

Antes de iniciar la terapia de reducción de TG se deben identificar y tratar las causas secundarias reversibles de HTG, como el hipotiroidismo, la diabetes *mellitus* tipo 2 mal controlada, la obesidad, la paraproteinemia, el lupus eritematoso sistémico, los trastornos renales y la anorexia nerviosa⁷. Además, los factores dietéticos que son causas establecidas de elevaciones de los TG, como el consumo excesivo de alcohol o de azúcar, requieren intervención. Cuando la HTG parece ser causada, al menos en parte, por

medicamentos (como corticosteroides, tiazidas, betabloqueantes no selectivos, estrógenos, tamoxifeno, sequestrantes de ácidos biliares, ciclofosfamida, antirretrovirales y antipsicóticos de segunda generación)^{1,7} (Tabla 1), las opciones de tratamiento incluyen eliminar o disminuir la dosis del agente incitante, sustituyendo dentro de la misma clase de fármacos o cambiando por otro tipo diferente. Si estos cambios no son posibles o no son efectivos, puede ser necesario iniciar la farmacoterapia para reducir los TG¹.

Modificaciones del estilo de vida

La restricción dietética de la ingesta de grasas es crucial, en especial para el tratamiento de la deficiencia homocigótica de LPL, es decir, el FCS. Las recomendaciones son reducir la ingesta de grasas en la dieta a menos del 20% de la ingesta calórica diaria total o incluso menos (10-15%). El consumo de grasa diario en gramos varía entre las diferentes revisiones, pero la mayoría coincide en que debe ser entre 20 y 40 g/día^{1,13}. El éxito de la terapia depende de la aceptación individual de la restricción de grasas, incluidas las grasas saturadas y no saturadas. La adherencia puede ser un desafío clínico teniendo en cuenta que una dieta occidental normal contiene al menos 120 g de grasa por día. Los lactantes pueden recibir fórmulas con TG de cadena media, los cuales pueden usarse como una fuente de energía alternativa, ya que pueden absorberse directamente en la circulación portal debido a que no se incorporan a los TG ni a la formación de quilomicrones^{1,16}.

Dado el papel central de los cambios en el estilo de vida, se debe ofrecer a los pacientes la oportunidad de recibir asesoramiento nutricional. Igualmente, es importante incrementar la actividad física a 2.5-5 horas por semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada. En los pacientes con sobrepeso, el objetivo es lograr la pérdida de peso, y en los pacientes con diabetes *mellitus*, lograr un buen control de la glucemia².

Fibratos

Son hipolipemiantes útiles para reducir los TG elevados, ya que actúan sobre el receptor alfa activador del proliferador peroxisomal (PPAR- α), aumentan la actividad de la LPL y reducen la Apo C-III3, lo que incrementa la eliminación de lipoproteínas ricas en TG. Son una terapia de primera línea para la HTG grave y son efectivos en todos los pacientes con cualquier actividad residual de LPL. El manejo de la hiperlipidemia muestra

Tabla 1. Causas de hiperlipidemia secundaria

	Colesterol	Triglicéridos	HDL
Hipotiroidismo	↑↑	↑	
Cushing	↑	↑↑	
Lipodistrofia	↑	↑↑	↓
Diabetes mellitus tipo 2		↑↑	↓
Síndrome nefrótico	↑↑		
Insuficiencia renal crónica	↑	↑	↓
Colestasis	↑↑		
Alcoholismo		↑↑	↑
Embarazo		↑↑↑	
Sepsis		↑↑	
Bloqueadores beta		↑	↓
Tiazidas	↑	↑	↓
Estrógenos orales		↑↑	↑
Inhibidores de la proteasa		↑	↓

HDL: lipoproteínas de alta densidad.

una reducción en los episodios de pancreatitis paralela a su efecto en la reducción de los TG en hasta un 70%, aunque con una marcada variación interindividual^{1,16}.

Como monoterapia, los fibratos probablemente reducen el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Muchas clínicas de lípidos en los Estados Unidos de América y Canadá consideran la terapia de fibratos en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y concentraciones persistentes de TG > 2.2 mmol/l (> 200 mg/dl), a pesar de alcanzar el objetivo de LDL y a pesar de las modificaciones en el estilo de vida¹.

Estatinas

Las estatinas reducen los TG en proporción a su eficacia en la reducción de las LDL y a los valores basales de TG. Existen datos de que las estatinas reducen los TG de una manera proporcional a la dosis y sobre la eficacia obtenidos en un ensayo que reclutó pacientes con un valor de TG máximo de 8 mmol/l (708 mg/dl). Las estatinas actúan aumentando la expresión del receptor de LDL. El receptor de LDL puede unirse a dos ligandos: Apo B-100 y con menor afinidad Apo E. Las lipoproteínas ricas en TG tienen múltiples

moléculas de Apo E y solo una Apo B-100, por lo que se eliminan preferentemente a pesar de su menor afinidad molecular por el receptor¹⁶.

Las estatinas a menudo no son efectivas para reducir significativamente los TG en los pacientes con FCS, lo que es una pista para el diagnóstico. Se observa un mayor efecto en pacientes con una elevación de los TG leve a moderada, que tienen la forma poligénica de HTG, en comparación con aquellos con FCS⁷. La terapia combinada de fibrato-estatina se usa en el tratamiento del déficit de LPL en función de sus mecanismos de acción complementarios, y en series de casos de hiperlipidemia de tipos IV y V se han observado reducciones de hasta un 80% en los TG, lo que se logra principalmente a través de acciones sobre el recambio de VLDL. La terapia combinada de clofibrato y lovastatina resultó en una disminución del 75% en los TG y una caída del 67% en el colesterol total en un estudio en pacientes con hiperlipidemia de tipo V¹⁶.

Niacina

La niacina tiene la capacidad de reducir los TG en un 20%, solo un poco menos que los fibratos, en pacientes con HTG moderada. La niacina se ha utilizado para tratar la HTG, ya que reduce la lipólisis periférica a través del receptor hidroxicarboxílico tipo 3, imitando el ligando fisiológico. La niacina disminuye la actividad de la diacil-glicerol-acil-transferasa hepática 2 (DGAT-2) implicada en el ensamblaje de las VLDL. Más recientemente se ha sugerido que su acción principal es reducir la cantidad de Apo C-III disminuyendo la actividad del PPAR- γ coactivador-1 β (PGC-1 β), que interactúa con la proteína de unión al receptor de esteroides 1c (SREBP-1c) y las vías PPAR- α involucradas en el metabolismo de los TG con una acción secundaria sobre la diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT1) y la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT2). La niacina puede causar hiperglucemia y por tanto debe usarse con precaución en los pacientes con diabetes. Es aditiva a los fibratos en el tratamiento de la HTG. Hay pocos datos sobre el uso específico de la niacina en el FCS, pero los informes de casos muestran que tiene éxito en la reducción de los TG en la hiperlipidemia de tipo V con los efectos mediados por reducciones en la producción de quilomicrones (Apo B-48)¹⁶.

Omega-3

Los ácidos grasos insaturados omega-3 se manejan de manera diferente a los ácidos grasos saturados y

reducen los TG en el plasma. Actúan parcialmente a través del receptor de ácido graso libre 4 (FFAR4) para aumentar la sensibilidad a la insulina y reducir la inflamación. Muestran propiedades antiinflamatorias y antiapoptóticas en líneas celulares pancreáticas. Las preparaciones modernas de ácidos grasos omega-3 altamente purificados que contienen ácido docosahexaenoico (DHA) o ácido eicosapentaenoico (EPA) reducen los TG de forma proporcional a la dosis en pacientes con HTG¹⁶. Las altas dosis de ácidos grasos omega-3 (> 1.5-2 g de etilo de icosapento más 1.2-1.5 g de etilo de doconexento al día) tienen un efecto reductor de los TG (alrededor del 25-30%). Sin embargo, la evidencia de los estudios que evalúan el uso de dosis bajas de ácidos grasos omega-3 (1 g al día) para prevenir eventos cardiovasculares es neutral. Por lo tanto, no hay razón para iniciar el tratamiento con dosis bajas de ácidos grasos omega-3¹⁶.

Un informe científico de la American Heart Association ha abordado el uso de suplementos de ácidos grasos omega-3 para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Este informe se centra específicamente en el uso de estos agentes para tratar la HTG grave. Desde 2004, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América ha aprobado varios tipos de agentes con fórmula de ácidos grasos omega-3 para el tratamiento de la HTG grave¹⁷.

Nuevos tratamientos

Tratamientos para reducir la Apo CIII

El volanesorsén es un oligonucleótido antisentido de segunda generación dirigido al ARN mensajero Apo CIII. Como ya hemos comentado, la Apo CIII reduce el aclaramiento de las lipoproteínas ricas en TG del plasma, a través de una vía diferente de la LPL, cuyo mecanismo no está del todo claro. Por lo tanto, se espera que la reducción de Apo CIII disminuya los TG plasmáticos al facilitar su eliminación. Los pacientes tratados con volanesorsén tuvieron una reducción de aproximadamente un 70% en los valores de TG después de 3 meses de tratamiento. Los efectos secundarios más comunes fueron reacciones en el lugar de la inyección, síntomas similares a la gripe, hipersensibilidad, efectos secundarios hepáticos y renales, y trombocitopenia¹⁸. En mayo de 2019, el volanesorsén fue aprobado en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes adultos con FCS basándose en los resultados positivos de los estudios multinacionales de fase III APPROACH y COMPASS^{18,19}.

Inhibición de la diacilglicerol aciltransferasa

El pradigastat y el AZD7687 son inhibidores orales de la DGAT1 intestinal, que regula la absorción de grasas en la dieta y la síntesis de TG¹. El pradigastat mostró eficacia para reducir los TG en pacientes con FCS. Se evaluó en un estudio abierto con seis pacientes con FCS y mostró una reducción del 72% en los valores de TG con una dosis de 40 mg. El estudio con 45 pacientes con FCS aleatorizados mostró buena seguridad y tolerabilidad, pero el 72% de los participantes informaron diarrea. Esto podría complicar el uso adicional de pradigastat⁷.

Inhibidores de la secreción de quilomicrones y VLDL

El déficit de LPL se relaciona con la eliminación de partículas de quilomicrones y VLDL. Por lo tanto, las terapias que interfieren con la síntesis de partículas se han considerado en el FCS. La lomitapida es un inhibidor de la proteína de transferencia de TG microsomales con licencia para la hipercolesterolemia familiar homocigótica, en la que logra una reducción del 50% de LDL y una reducción paralela más pequeña de los TG. Su uso en el FCS se ha explorado en un caso basándose en un protocolo en el que la terapia con lomitapida disminuyó los TG en un 75% y redujo los ingresos por pancreatitis durante un periodo de 13 años. Sin embargo, el tratamiento se asoció con el desarrollo posterior de esteatohepatitis y fibrosis hepática¹⁶.

Terapia génica

La terapia de reemplazo del gen, denominada Alipogene Tiparvovec, es un vector viral adenoasociado no replicativo del serotipo 1 que fue diseñado para administrar y expresar el gen LPL. El medicamento fue administrado por inyección intramuscular. Los efectos de la terapia fueron de corta duración, pero se observó una menor incidencia de pancreatitis en los pacientes con FCS hasta 6 años después del tratamiento⁷. Una comparación de las tasas de ingreso por pancreatitis anteriores y posteriores al tratamiento indicó una reducción del 50% en el número y posiblemente en la gravedad de los eventos de pancreatitis después de 2 años. Alipogene tiparvovec fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos, pero las malas perspectivas comerciales y las incertidumbres sobre el reembolso provocaron su retirada en el año 2017¹⁶.

Metas de tratamiento

Existe el riesgo que al elevarse las concentraciones de TG se incremente el riesgo de pancreatitis, pero es difícil establecer un umbral de tratamiento específico. Los objetivos del tratamiento son controvertidos, ya que hay poca evidencia sistemática para el tratamiento del FCS. Cualquier base de evidencia disponible está relacionada con el riesgo de enfermedad cardiovascular y no con la pancreatitis. Muchos médicos considerarían como deseables unas concentraciones de TG < 10 mmol/l (< 885 mg/dl) y como ideales < 5 mmol/l (< 400 mg/dl). Sin embargo, los organismos reguladores y los estudios comerciales apuntan a objetivos de TG establecidos a partir de estudios sobre enfermedad cardiovascular o síndrome metabólico, y típicamente informan un objetivo de TG < 2.3 mmol/l (< 200 mg/dl) o < 1.7 mmol/l (< 150 mg/dl). No existe un objetivo para los TG en ninguna guía reciente de enfermedad cardiovascular, pero el riesgo de esta se encuentra incluido en las recomendaciones para la reducción del colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad a < 2.5-3.0 mmol/l (< 100-120 mg/dl)¹⁶.

Pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia

La HTG es la tercera causa de pancreatitis aguda y puede llegar al 10% de todos los casos, elevándose hasta el 50% durante el embarazo. La gravedad y las complicaciones tienden a ser mayores, y por lo tanto el tratamiento médico pertinente es fundamental. La pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia es una enfermedad que se presenta generalmente en pacientes con valores de TG > 11.3 mmol/l (1000 mg/dl)²⁰. El riesgo de pancreatitis aguda en los pacientes con TG > 11.3 y 22.5 mmol/l (>1000 y >2000 mg/dl) es del 5% y el 10-20%, respectivamente. Sin embargo, este umbral es arbitrario, la cifra de TG para que se presente la pancreatitis se desconoce y la gravedad no parece ser directamente proporcional a la cantidad de TG²¹.

El tratamiento agudo es la clave del manejo, ya que el 50% de la mortalidad se observa en este tiempo, y es similar al manejo de la pancreatitis aguda de otras causas²⁰. El tratamiento de la pancreatitis aguda en pacientes con HTG grave incluye medidas básicas, como ayuno estricto y manejo hídrico². La interrupción de la ingesta de alimentos también se utiliza para detener la producción de lipoproteínas secretadas posprandialmente desde el intestino. En general, los TG plasmáticos se reducen a la mitad cada 48 horas en esta situación¹⁶.

Por el momento no hay un tratamiento específico para la HTG grave, pero se han utilizado diferentes opciones terapéuticas, como la administración de insulina, heparina y plasmaféresis, para disminuir las concentraciones plasmáticas de TG²⁰.

En casos agudos muy graves, el exceso de lipoproteínas ricas en TG puede eliminarse físicamente mediante plasmaféresis. El objetivo del tratamiento es lograr las concentraciones de TG más bajas posible⁷. La plasmaféresis disminuye agudamente los TG en un 50-80%, y por lo tanto, en teoría, puede eliminar el factor causante en la pancreatitis inducida por HTG. Sin embargo, una serie de reportes de 22 casos de pancreatitis aguda con valores medios de TG de 45 mmol/l (3982 mg/dl) mostró unas reducciones de TG comparables, alrededor del 70% en 48 horas, utilizando un tratamiento conservador, sin plasmaféresis. Los valores de TG aumentan rápidamente después de la plasmaféresis si la causa no se maneja de manera adecuada¹.

La insulina promueve la síntesis y la activación de la LPL, disminuyendo los TG e incrementando la degradación de quilomicrones. Se utiliza en diferentes esquemas de infusión dependiendo de si el paciente tiene diabetes, logrando reducir los TG a < 11.3 mmol/l (1000 mg/dl) en un periodo de 3-4 días de infusión. En una serie de 10 casos, el uso de insulina intravenosa se relacionó con un descenso del 40% de los TG en 24 horas en pacientes con HTG grave y con un descenso del 87% en los pacientes tratados con insulina más ayuno. La terapia con insulina ha mostrado ser segura y efectiva en el tratamiento de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia²⁰.

La heparina, en el contexto de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia, altera el proceso inflamatorio por su acción sobre las células endoteliales, bloqueando la adhesión plaquetaria y de leucocitos al endotelio y reduciendo el reclutamiento leucocitario, llevando a una inhibición de la respuesta inflamatoria, reduciendo la mortalidad y mejorando la puntuación de Balthazar. Después de la interrupción de la heparina puede presentarse HTG de rebote, por lo que se recomienda usar heparina después del manejo inicial basado en ayuno, terapia hídrica e infusión de insulina; por lo anterior, la heparina no sería una terapia de elección como monoterapia²⁰.

Conclusión

La HTG grave es diagnosticada como hallazgo incidental en la mayoría de los casos. Dentro de sus causas, el FCS está subdiagnosticado y subtratado, por lo cual

se debe conocer sobre él. Diferenciar el FCS del MCS es importante para establecer las posibles complicaciones que se pueden presentar, realizar un diagnóstico genético oportuno y orientar el manejo más apropiado. Para ello, consideramos necesario que el personal médico conozca sobre la existencia de esta enfermedad, se realicen estudios para evaluar la epidemiología al respecto y se validen los puntajes de diagnóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran no tener ninguna fuente de financiación para la realización de este documento.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41:99-109c.
2. Parhofer KG, Laufs U. The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116:825-32.
3. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:655-66.
4. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhner JM, Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl*. 2017;23:1-7.
5. Baass A, Paquette M. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020;287:340-8.
6. Brown WV, Goldberg I, Duell B, Gaudet D. Roundtable discussion: Familial chylomicronemia syndrome: diagnosis and management. *J Clin Lipidol*. 2018;12:254-63.
7. Chyzyk V, Brown AS. Familial chylomicronemia syndrome: a rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:80-5.
8. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev*. 2015;36:131-47.
9. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, De Ferrari GM, Colivicchi F, Desideri G, et al. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28:197-205.
10. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: a narrative review of causes and treatment. *Ann Intern Med*. 2019;170:626-34.
11. Leiter LA, Lundman P, da Silva PM, Drexler H, Jünger C, Gitt AK. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients with diabetes mellitus in Europe and Canada: results of the Dyslipidaemia International Study. *Diabet Med*. 2011;28:1343-51.
12. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis*. 2019;283:137-42.
13. Warden BA, Minnier J, Duell PB, Fazio S, Shapiro MD. Chylomicronemia syndrome: familial or not? *J Clin Lipidol*. 2020;14:201-6.
14. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*. 2018;275:265-72.
15. Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: a clinical guide for endocrinologists. *Endocr Pract*. 2018;24:756-63.
16. Chaudhry R, Viljoen A, Wierzbicki AS. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11:589-98.
17. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140:e673-e91.
18. Paik J, Duggan S. Volanesorsen: first global approval. *Drugs*. 2019;79:1349-54.
19. Witzum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381:531-42.
20. Camargo-Mendoza JP, Rodríguez-Ariza DE, Bustos-Calvo JS. Heparina e insulina en el manejo de pancreatitis aguda asociada a hipertrigliceridemia. *Acta Médica Colombiana*. 2020;45:11-1.
21. Herrera del Águila DD, Garavito Rentería J, Linarez Medina K, Lizarraburu Rodríguez V. Pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia severa: reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2015;35:159-64.

Síndrome coronario agudo e insuficiencia mitral-aórtica grave en un paciente con rubeola congénita

Acute coronary syndrome and mitral-aortic insufficiency in a patient with congenital rubella

Daniela M. Sánchez-Romero*, Jaime G. López-Taylor, Miguel A. Medina-Andradre, Carlos A. Jiménez-Fernández, Ítalo D. Masini-Aguilera y Dulman O. Pineda-De-Paz

Departamento de Tórax y Cardiovascular, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

Resumen

La rubeola es una enfermedad exantemática que se produce en la infancia. En caso de que se presente durante la gestación y hubiera afectación del producto, este puede desarrollar el síndrome de rubeola congénita, el cual incluye malformaciones cardíacas que se presentan en el 67% de los pacientes, de las cuales la más común es la persistencia del conducto arterioso, seguida de la estenosis valvular pulmonar y la comunicación interauricular. Se presenta el caso de un hombre de 20 años con diagnóstico de síndrome de rubeola congénita, quien desarrolló glaucoma congénito, insuficiencia aórtica grave, insuficiencia mitral grave y enfermedad miocárdica isquémica. Se realizó procedimiento quirúrgico de revascularización coronaria y recambio valvular mitral y aórtico. Los estudios encontrados durante el proceso de investigación mencionan el daño de los vasos sanguíneos y del miocardio producido por el virus. Con los datos obtenidos se corrobora la baja incidencia de presentación con compromiso coronario y valvular, por lo cual se hace énfasis en la importancia de este caso.

Palabras clave: Rubeola congénita. Malformación cardíaca. Isquemia coronaria. Insuficiencia mitral. Insuficiencia aórtica.

Abstract

Rubella is an exanthematous disease that occurs in childhood. If it occurs during pregnancy and there is an effect on the product, it can develop congenital rubella syndrome. The congenital rubella syndrome includes cardiac malformations, which occur in 67% of patients, of which the most common is patent ductus arteriosus, followed by pulmonary valvular stenosis and atrial septal defect. We present the case of a 20-year-old man with a diagnosis of congenital rubella syndrome, presenting with congenital glaucoma, severe aortic insufficiency, severe mitral regurgitation and ischemic myocardial disease. In which a surgical procedure is performed by a coronary revascularization and mitral and aortic valve replacement. Studies found during the research process mention the damage to the blood vessels and myocardium produced by the virus. With the required data, the low incidence of presentation with coronary and valvular involvement is corroborated, which is why the importance of the present case is emphasized.

Key words: Congenital rubella. Cardiac malformation. Ischemic myocardial disease. Mitral insufficiency. Aortic insufficiency.

Correspondencia:

*Daniela M. Sánchez-Romero

E-mail: daniela.sanchezr@hotmail.com

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

Fecha de recepción: 30-10-2018

Fecha de aceptación: 03-08-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000054

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):284-288

www.rccardiologia.com

Introducción

La rubeola es una enfermedad exantemática que se produce en la infancia y es ocasionada por un virus de la familia *Togaviridae* del género *rubivirus*. Cuando ocurre en pacientes gestantes y afecta el producto, este puede desarrollar el síndrome de rubeola congénita, el cual altera la organogénesis y causa defectos cardiovasculares, sordera, catarata, retraso mental, retardo generalizado del crecimiento, alteraciones neurológicas, crecimiento visceral, ictericia, prematuridad y atresia de vías biliares, entre otras¹. Las malformaciones cardíacas más comunes son la persistencia del conducto arterioso, la estenosis de la válvula pulmonar y la comunicación interauricular.

El virus de la rubeola produce efectos citotóxicos en los vasos sanguíneos fetales y en el miocardio, el sistema nervioso central y las células epiteliales del oído interno y los dientes. Este efecto citotóxico hace más propenso al paciente a un evento isquémico cardíaco, aun cuando esté en condiciones hemodinámicamente estables². Los reportes de lesiones valvulares aisladas o miocárdicas oscilan entre el 1% y el 2%³.

Presentación del caso

Varón de 20 años, quien mediante interrogatorio indirecto refiere inicio de su padecimiento con disnea, dolor torácico en la región precordial de comienzo súbito, opresivo, no irradiado, el cual no mejoraba, e iba acompañado de disnea de medianos esfuerzos y vómito de contenido gastrobiliar. Entre los antecedentes de importancia se encuentran glaucoma congénito y madre con rubeola durante embarazo.

Acudió a la unidad hospitalaria, donde se observa elevación del segmento ST en V5 y V6, troponina de 1.94 y ecocardiograma transtorácico con acinesia anterolateral, inferolateral e inferior, motivo por el cual fue enviado a nuestra unidad por sospecha de síndrome coronario agudo.

Fue ingresado en la unidad de cuidados coronarios, donde se documentó choque cardiogénico que requirió ventilación mecánica invasiva. La troponina I fue > 30. Posteriormente se realizó ecocardiograma, en el que se diagnosticó insuficiencia de válvula mitral grave, *jet* excéntrico que llegaba hasta las venas pulmonares, insuficiencia aórtica moderada, fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 45%, ventrículo izquierdo moderadamente dilatado y ventrículo derecho hipertrófico. Luego, mediante cateterismo cardíaco, se observó



Figura 1. Obstrucción proximal del 100% de la arteria circunfleja, llena por flujo heterocoronario.



Figura 2. Válvula mitral con mala coaptación de valvas y hendiduras en valva anterior y posterior.

oclusión total de la arteria circunfleja en su porción proximal (Fig. 1).

Se decidió realizar procedimiento quirúrgico por esternotomía media; se hizo canulación de aorta, aurícula derecha y vena cava inferior, para iniciar protocolo de cardioplejía, durante el cual se encontró cardiomegalia de grado IV con predominio de cavidades derechas, válvula aórtica trivalva con defecto en la zona de coaptación de aproximadamente 1 cm, obtuso marginal con zona de cicatrización, válvula mitral con insuficiencia grave, mala coaptación de valvas y hendiduras en valva anterior y posterior que asemejan subdividir la válvula en cuatro valvas (Fig. 2). Se procedió con anastomosis distal de obtuso marginal a vena safena reversa, y se hizo sutura continua (Fig. 3). Se realizó recambio por válvula aórtica mecánica St Jude 21 (Fig. 4) con puntos separados, seguido de recambio de válvula mitral con válvula mecánica St Jude 31 con sutura continua intermitente (Fig. 5), y

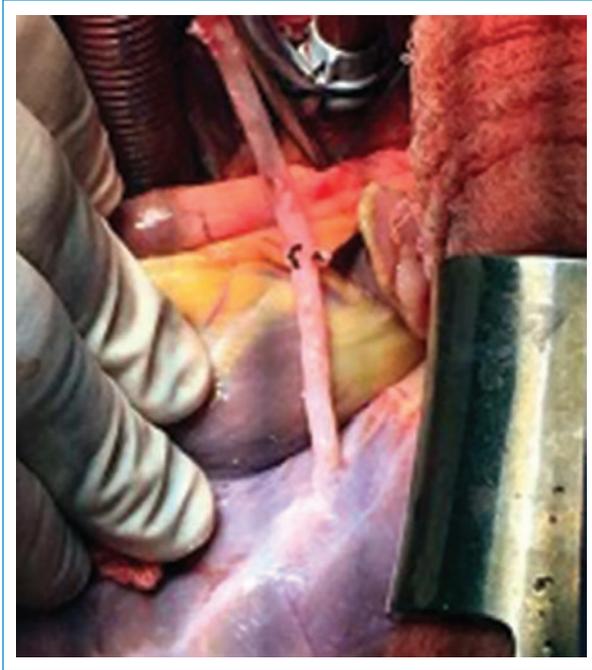


Figura 3. Anastomosis distal de ramo obtuso marginal a vena safena.

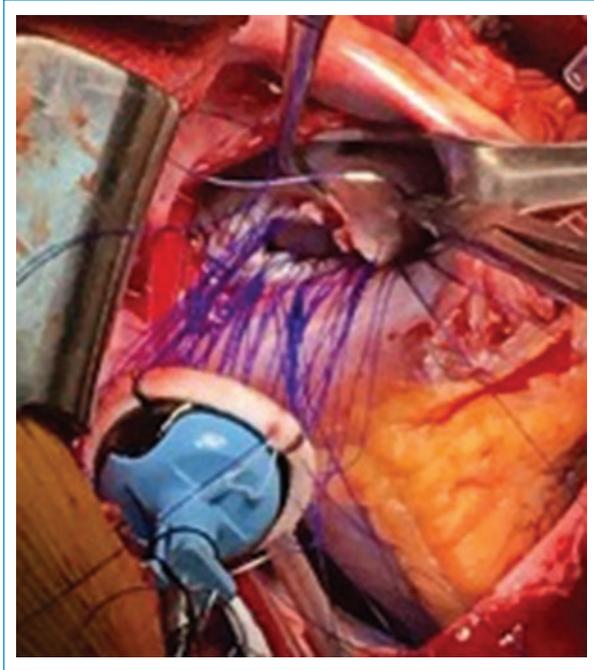


Figura 5. Colocación de válvula mitral mecánica St. Jude 31.

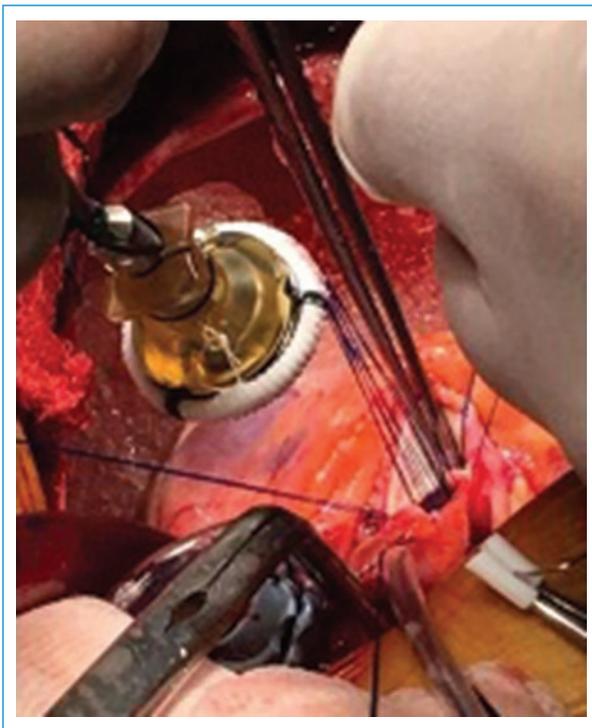


Figura 4. Colocación de válvula aórtica mecánica St. Jude 21.

posteriormente se inició el protocolo de salida de derivación cardiopulmonar.

Durante el posquirúrgico presentó deterioro neurológico súbito mientras se encontraba en destete crónico del ventilador mecánico. Se realizó tomografía computarizada cerebral, que no evidenció lesión alguna. Requirió ventilación mecánica durante 11 días. Posterior al evento, se inició terapia de rehabilitación pulmonar y física, y tratamiento con anticoagulación oral con warfarina hasta lograr el INR (*International Normalized Ratio*) objetivo. En vista de su mejoría clínica, se decidió darle egreso.

Discusión

La rubeola es una enfermedad producida por un virus de la familia *Togaviridae* del género *rubivirus*, aislado por primera vez en 1962 por Paul P. Parkman¹. El medio de transmisión son las secreciones faríngeas de personas con infección subclínica; sin embargo, el mecanismo de transmisión más frecuente es el contacto directo. Es una enfermedad exantemática que se produce en la infancia, pero también puede darse durante la gestación y afectar el producto. En este caso, el feto desarrolla síndrome de rubeola congénita, el cual altera la organogénesis y causa defectos cardiovasculares, sordera, catarata, retraso mental, retardo generalizado del crecimiento,

alteraciones neurológicas, crecimiento visceral, ictericia, prematuridad y atresia de vías biliares, entre otras¹. Las encuestas seroepidemiológicas en México han mostrado que aproximadamente el 20% de las mujeres en edad fértil son susceptibles a la rubeola^{4,5}. A pesar de que en el esquema nacional de vacunación en México está presente la vacuna triple viral (sarampión-rubeola-parotiditis) y de que se realizan campañas de prevención en adolescentes y adultos jóvenes, existe un alto porcentaje de susceptibilidad a la infección.

Si se produce infección perinatal, existe una correlación entre la edad gestacional en la cual la madre adquirió la infección y el tipo de malformación que presentará el producto; las malformaciones cardiacas ocurren si la infección afecta en las primeras 8 semanas de gestación. Se desconoce la edad gestacional del inicio del cuadro exantemático en la madre del paciente, pero por la correlación de la clínica es posible asumir la etapa gestacional de presentación.

Las malformaciones cardiacas ocurren en un 67% de los pacientes con rubeola congénita. Entre estas, la más común es la persistencia del conducto arterioso (21%), seguida de la estenosis valvular pulmonar (17%)¹. De igual manera, no se encontraron casos similares con compromiso coronario asociados a rubeola en adultos.

El virus de la rubeola produce efectos citotóxicos en los vasos sanguíneos fetales, el miocardio, el sistema nervioso central y las células epiteliales del oído interno y los dientes. Este efecto citotóxico hace más propenso al paciente a un evento isquémico cardiaco, aunque esté en condiciones hemodinámicamente estables², como podría haber sido el mecanismo de compromiso coronario en nuestro paciente.

En un estudio de una serie de 13 pacientes pediátricos con síndrome de rubeola congénita, tres tenían estenosis de la arteria coronaria, la cual involucraba las arterias coronarias derecha e izquierda en dos y la arteria coronaria derecha en uno⁶.

La patogenia suele ser multifactorial, pero también se ha encontrado que la aceleración de la actina se inhibe por el virus de la rubeola, lo que conduce a una alteración de la mitosis celular y al desarrollo de células precursoras. Así mismo, el interferón y las citocinas parecen estar reguladas por un aumento de las células fetales infectadas, lo cual podría alterar el desarrollo y la diferenciación de células⁷, y apoyar la presentación vascular y valvular del paciente.

Se han reportado lesiones valvulares en pacientes con rubeola congénita, que generalmente se acompañan de persistencia del conducto arterioso o estenosis de la arteria pulmonar, o de ambas. Los reportes de lesiones valvulares aisladas o miocárdicas suponen entre el 1% y el 2%³.

Pese a que no se apreció estenosis pulmonar en el paciente del caso, con los datos obtenidos se corrobora la baja incidencia de compromiso coronario y valvular, por lo cual se hace énfasis en la importancia del caso que aquí se expone, así como en su utilización para futuras investigaciones y para la práctica sanitaria.

Conclusiones

El síndrome de rubeola congénita se desarrolla cuando ocurre infección por el virus de la rubeola durante la gestación y se altera la organogénesis del producto. Los estudios encontrados durante el proceso de investigación mencionan el daño en el desarrollo y la diferenciación de células y vasos sanguíneos producido por el virus. Debido a que son pocos los casos reportados con dicho compromiso en pacientes con síndrome de rubeola congénita, se decidió presentar este caso.

Agradecimientos

Los autores agradecen al servicio de terapia intensiva coronaria del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde y al Departamento de Cardiología por su asistencia en la recopilación de la información del manejo posquirúrgico. A la Dra. Irma Niria Sánchez Góngora y a Claudia Torres Ruiz, por su asistencia en la obtención de datos, revisión y apoyo.

Financiamiento

No se requirió financiamiento.

Conflicto de intereses

No se presentó conflicto de intereses en el momento de realizar este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Solórzano-Santos F. Infección perinatal por el virus de la rubéola en lactantes con cardiopatía congénita. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51:158-63.
2. Carmona F, Mata KM, Oliveira MS, Ramos SG. Myocardial ischemia in congenital heart disease: a review. En: Gaze DC, editor. *Ischemic heart disease.* Croatia: InTech; 2013. p. 15-39. Disponible en: <http://librodigital.sangregorio.edu.ec/librosusgp/28909.pdf>
3. Oster ME, Riehle-Colarusso T, Correa A. An update on cardiovascular malformations in congenital rubella syndrome Children's Healthcare of Atlanta, Emory University, Atlanta, Georgia National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. *Birth Defects Research (Part A).* 2010;88:1(8).
4. Hesarur V. A rare case of congenital rubella syndrome. *J Indian Coll Cardiol.* 2018;8:99-101.
5. Emmanouilides G. Pulmonary artery stenosis associated with ductus arteriosus following maternal rubella. *Circulation.* 1964;29:514-22.
6. Macías-Hernández AE, Ponce de León S, Muñoz-Barrett JM, López-Jiménez F, Cano-Castro A, Vera- Peña A, et al. Seroepidemiología de la rubéola en una población femenina en edad reproductiva en León, Guanajuato. *Salud Publica Mex.* 1993;35:339-44.
7. Gupta V, Verma S, Ramakrishnan S, Hote M, Seth S, Bhargava B. Congenital rubella syndrome presenting in adulthood with fatigue. *Circulation.* 2013;128:2542-5.

Pacientes con corazón univentricular sometidos a cirugía de Glenn

Patients with univentricular heart submitted to Glenn surgery

Juan L. Ramírez-Roa^{1*} y Mónica I. Guzmán-Bustamante²

¹Cardiología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana; ²Clínica Cardio VID. Medellín, Colombia

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas, quirúrgicas y posquirúrgicas de pacientes univentriculares sometidos a cirugía de Glenn en un centro de referencia cardiovascular. **Método:** Estudio descriptivo, retrospectivo, llevado a cabo entre enero de 2012 y diciembre de 2016, en pacientes menores de 18 años que consultaron a una clínica de cuarto nivel, con cardiopatías de fisiología univentricular, definidos por ecocardiografía institucional, presentados en junta médico-quirúrgica, operados o no como primer estadio de paliación y seguidos en el programa de ventrículo único de la institución, posterior a un cateterismo cardiaco para ser presentado en junta médica que definió la realización de cirugía de Glenn. De la historia clínica se recolectaron datos de ecocardiogramas diagnósticos, cateterismos cardiacos, descripciones quirúrgicas y evoluciones.

Resultados: Se analizaron 88 pacientes univentriculares, de los cuales el 63% eran hombres y el 36% eran mujeres. La anatomía del ventrículo funcional univentricular derecho estuvo presente en el 38.6% y la morfología funcional izquierda en el 61.4%. Entre las características asociadas con la mortalidad se verificó que el 1.1% tuviera insuficiencia moderada de la válvula atrioventricular y que el 3.4% tuviera insuficiencia grave de la válvula atrioventricular. El 38.6% presentó cifras de presión pulmonar elevadas, medidas por cateterismo cardiaco, y el 46% tenían resistencia vascular pulmonar aumentada. Se usó terapia vasopresora antes de la cirugía de Glenn en nueve pacientes; todos recibieron milrinona. La mortalidad posquirúrgica fue del 18%. **Conclusiones:** Este estudio evidencia que el diagnóstico y la intervención temprana contribuyen a reducir la morbimortalidad en los pacientes con diagnóstico de corazón univentricular, puesto que sin intervención de segundo estadio de paliación sería mortal para la mayoría de ellos. Así mismo, evidencia la importancia de la implementación de un programa integral para la atención de enfermedades cardiovasculares complejas.

Palabras clave: Obstrucción del flujo ventricular externo. Cirugía torácica. Síndrome de circulación fetal persistente. Cuidados paliativos. Fenómenos fisiológicos cardiovasculares.

Abstract

Objective: To describe the clinical, surgical and post-surgical characteristics of univentricular patients undergoing Glenn's surgery in a cardiovascular reference center. **Method:** Descriptive, retrospective study from January 2012 to December 2016, in patients under 18 who consulted a fourth level clinic with cardiopathies of univentricular physiology defined by institutional

Correspondencia:

*Juan L. Ramírez-Roa
E-mail: juanleandror@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-09-2018
Fecha de aceptación: 03-08-2020
DOI: 10.24875/RCCAR.M21000055

Disponible en internet: 29-07-2021
Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):289-296
www.rccardiologia.com

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

echocardiography, presented at the surgical medical board, operated or not as the first stage of palliation, followed in the single ventricle program of the institution, later performed a cardiac catheterization to be presented at the medical board that defined the performance of Glenn's surgery. From the clinical history, data of diagnostic echocardiograms, cardiac catheterizations, surgical descriptions, and evolutions were collected. **Results:** A total of 88 univentricular patients were analyzed, of which 63% were men and 36% women. The anatomy of the right univentricular functional ventricle was present in 38.6% and 61.4% of left functional morphology. Among the characteristics associated with mortality, it was verified that 1.1% had moderate atrioventricular valve insufficiency and 3.4% had severe atrioventricular valve insufficiency in the patients who participated in the study. 38.6% had pulmonary arterial hypertension detected by cardiac catheterization and 46% had increased pulmonary vascular resistance. The use of vasopressor therapy before Glenn's surgery was present in 9 patients and of them, the whole had milrinone. The postoperative mortality was 18%. **Conclusions:** This study shows that diagnosis and early intervention reduce morbidity and mortality in patients with a diagnosis of univentricular heart since without intervention of the second stage of palliation would be fatal for the vast majority of patients. It also demonstrates the importance of a comprehensive program for the care of complex cardiovascular pathologies.

Key words: Ventricular outflow obstruction. Thoracic surgery. Persistent fetal circulation syndrome. Palliative care. Cardiovascular physiological phenomena.

Introducción

El corazón univentricular corresponde a un tipo de cardiopatía congénita compleja del infante, que supone del 1% al 3%¹. Estos pacientes requieren un manejo cardiovascular especializado para lograr sobrevivir, ya que sin este tipo de cuidado la enfermedad es mortal.

En el año 2012, el International Nomenclature Committee for Pediatric and Congenital Heart Disease definió esta cardiopatía como un espectro de malformaciones cardiovasculares congénitas en las que la masa ventricular no puede ser dividida de manera que se tenga una bomba ventricular para la circulación sistémica y otra para la circulación pulmonar. Esto podría deberse a que tal división quirúrgica no sea anatómicamente factible o aconsejable².

Por su parte, las tres fases de paliación univentricular se denominan «camino univentricular». A medida que el paciente progresa a lo largo del camino univentricular, su fisiología cardiovascular cambia. Inicialmente tendrá la fisiología de su enfermedad de base, luego pasará a la fisiología de Glenn y finalmente a la de Fontan².

El corazón univentricular tiene unos estadios de paliación definidos desde 1980: primero o paliación neonatal, segundo o derivación cavopulmonar superior bidireccional, y tercero o derivación cavopulmonar total³.

En la fisiología univentricular se cumple la mezcla completa de los retornos venosos sistémico y pulmonar, con independencia de en qué parte del corazón se combine y qué masa ventricular eyecte este retorno venoso, completamente mezclado, hacia ambas circulaciones (sistémica y pulmonar) en paralelo².

La característica fisiológica fundamental del corazón univentricular es que el ventrículo único se encuentra siempre sobrecargado, ya que responde por la circulación pulmonar y la sistémica⁴.

Para que este sistema hemodinámico funcione se deben cumplir dos requisitos básicos: resistencias pulmonares bajas y baja presión de fin de diástole del ventrículo sistémico⁴⁻⁶.

Los factores pronósticos de mortalidad en los pacientes con corazón univentricular antes de la cirugía de Glenn están definidos por artículos descriptivos⁵⁻⁹: presión media en la arteria pulmonar > 18 mmHg medida por cateterismo cardiaco (si está aumentada se denomina hipertensión pulmonar del corazón univentricular), relación flujo pulmonar/flujo sistémico, tiempo de perfusión > 70 minutos, anomalías asociadas significativas, peso ≤ 10 kg para cirugía de Glenn y morfología univentricular derecha.

El caso se distingue por la existencia de alteraciones en las válvulas auriculoventriculares, dadas por estenosis o atresia, que se abren sobre una cámara ventricular única, separada de este ventrículo por un pliegue muscular de una cámara rudimentaria¹⁰. De la cámara ventricular pueden nacer una arteria normal y una arteria atrésica o muy estenótica¹¹. El cuadro clínico es sumamente variable según la edad a la cual se realice el diagnóstico, aunque habitualmente es en el periodo neonatal; lo más frecuente es que la enfermedad haga su presentación con cianosis o bajo gasto, según sea el circuito hipoplásico o atrésico⁴.

Al dividir la alteración según el tracto de salida afectado se encuentra que, si la alteración está en el lado derecho, su manifestación principal es falta de flujo

pulmonar y se presentará cianosis sin dificultad respiratoria significativa. Pero si la alteración está al lado del tracto de salida del ventrículo izquierdo, su principal alteración se dará por falta de flujo sistémico y se manifestará con colapso hemodinámico y pobre perfusión del lecho vascular sistémico, hipotensión, taquipnea, choque, pulsos periféricos disminuidos, falla renal, enterocolitis y otras afectaciones de hipoflujo sistémico.¹²

La fisiología univentricular tiene una paliación en el periodo neonatal que se diferencia según la anatomía del ventrículo único funcional, la emergencia de los grandes vasos y las conexiones auriculoventriculares y ventriculoarteriales, entre otros.

Las cirugías para corazón derecho hipoplásico en primer estadio son la fístula Blalock-Taussig, para incrementar el flujo pulmonar y dar un flujo sistémico normal, y el cerclaje de la arteria, para disminuir el flujo pulmonar en cardiopatías con flujo pulmonar aumentado, como es el caso de la atresia tricúspide con vasos normorrelacionados con defecto septal ventricular amplio^{4,5,13}.

La cirugía paliativa en primer estadio para corazón izquierdo hipoplásico es la cirugía de Norwood para los pacientes con síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, la cual se realiza para dar flujo sistémico por una neoaorta y dar flujo pulmonar por medio de una fístula sistémico-pulmonar o ventrículo-pulmonar^{5,14}. Otra opción quirúrgica es la cirugía de Damus-Kaye-Stansel (DKS), la cual se utiliza cuando el tracto de salida del ventrículo izquierdo tiene flujo, pero es insuficiente. En ese caso, se secciona la arteria pulmonar y se anastomosa a la aorta nativa del paciente, con el fin de crear dos salidas hacia un vaso que emerge del corazón y dar flujo pulmonar por medio de una fístula sistémico-pulmonar^{5,15,16}.

Posteriormente, en el segundo estadio de corazón univentricular se practica la cirugía de Glenn. La primera derivación cavopulmonar fue realizada por el Dr. Carlton en 1951 en la Universidad de Padua, y posteriormente el Dr. Glenn llevó a cabo la primera derivación exitosa de vena cava superior a la arteria pulmonar derecha (derivación Glenn clásica) en 1958 en la Universidad de Yale^{3,5}. La cirugía de Glenn consiste en una anastomosis cavopulmonar que genera un flujo obligado del retorno de la vena cava superior a través del lecho capilar pulmonar². La derivación de Glenn sigue siendo una etapa integral en la paliación de las cardiopatías congénitas de ventrículo único. Con el tiempo, la clásica derivación de Glenn ha evolucionado de una anastomosis cavopulmonar unidireccional a una bidireccional. Esto proporcionó menos distorsión

a la arteria pulmonar derecha y permitió mejorar el flujo de sangre al pulmón izquierdo³. Posteriormente, los corazones que cumplen con los criterios se llevan a cirugía de Fontan, inventada por los doctores Fontan y Baudet en 1971, la cual consiste en la derivación de la vena cava inferior a la rama derecha de la arteria pulmonar con el fin de crear dos circulaciones, una para el retorno sistémico y otra para el flujo pulmonar^{2,17,18}. En la actualidad, la derivación cavopulmonar superior (Glenn) es el segundo estadio quirúrgico de paliación en el corazón univentricular y no se cuenta con datos de factores pronósticos de esta cirugía en nuestro centro cardiovascular.^{19,20}

De acuerdo con lo anterior, el objetivo del estudio fue describir las características clínicas, quirúrgicas y posquirúrgicas de pacientes con corazón univentricular atendidos en un centro de referencia cardiovascular durante su estadio de Glenn. Además, se requieren datos que permitan conocer los factores predictores de mortalidad en estos pacientes, para desarrollar pautas de manejo que permitan aumentar su sobrevivencia.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes con cardiopatías congénitas con fisiología univentricular que contaron con primer estadio de paliación univentricular y que consultaron a un centro de cuarto nivel de la ciudad de Medellín, Colombia, entre enero de 2012 y diciembre de 2016. Se excluyeron los pacientes que no tenían indicación de cirugía de Glenn.

A todos los pacientes remitidos con diagnóstico de ventrículo único se les realizó ecocardiografía pediátrica institucional con el fin de confirmar el tipo de anatomía univentricular presente en cada uno de ellos. En los casos en que se tenían dudas de la anatomía se llevó a cabo cateterismo cardiaco diagnóstico y resonancia cardiaca o tomografía de tórax, o ambas. Cada paciente se presentó en junta médico-quirúrgica, integrada por cardiólogos pediátricos, cirujanos cardiovasculares pediátricos, anestesiólogos cardiovasculares, intensivistas pediátricos y hemodinamistas pediátricos, quienes decidieron que cumplían criterios de corazón univentricular.

Luego fueron llevados a cirugía de primer estadio de paliación univentricular o a seguimiento clínico en caso de no requerir intervención quirúrgica temprana. El seguimiento se hizo por consulta externa en el programa de ventrículo único. Antes de la cirugía de Glenn se realizaron ecocardiografía y cateterismo cardiaco

diagnóstico, en el cual se hizo estudio hemodinámico completo; cuando la resistencia vascular pulmonar era > 2 unidades Wood se clasificaba como hipertensión pulmonar, y solo cuando era > 8 unidades Wood se hicieron pruebas de reactividad pulmonar. En casos dudosos se realizó tomografía pulmonar y con estos datos se presentaron en una nueva junta médico-quirúrgica para verificar que estos pacientes podían ser llevados a cirugía de Glenn.

Para este estudio, la anatomía univentricular se dividió, posterior a su definición anatómica, en univentricular funcional derecha y univentricular funcional izquierda.

El programa de ventrículo único está a cargo de un cardiólogo pediatra y una enfermera entrenada en corazón univentricular, que tratan a los pacientes ambulatorios y siguen de manera estrecha, incluso semanal, luego del egreso hospitalario del primer estadio, hasta la realización de la cirugía de Glenn. Las madres son entrenadas para reconocer signos y síntomas de alarma y acudir al centro cardiovascular cuando presenten «banderas rojas», enseñadas en la hospitalización y en la consulta ambulatoria. Previo a la cirugía de Glenn, a los pacientes se les realizó un cateterismo cardíaco diagnóstico para presentarlo en junta médico-quirúrgica.

Posterior a la autorización del Comité de Investigación de la Clínica Cardio VID y el Comité de Ética de Investigación en Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana, se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos y se recolectaron las siguientes variables: sexo, peso ≤ 10 kg y presión media en la arteria pulmonar medida por cateterismo y definida por estudios previos como > 18 mmHg en corazón univentricular^{6,7,9,21}. Se definió como flujo pulmonar aumentado una relación entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico > 2 . Se tomaron las variables de tiempo de circulación extracorpórea en la cirugía de Glenn, edad del paciente al momento de la cirugía de Glenn en días, diagnóstico anatómico determinado por ecocardiografía y complementado en caso de duda por cateterismo cardíaco, relación entre flujo pulmonar y flujo sistémico > 2 e índice de resistencia vascular pulmonar medido en unidades Wood por metro cuadrado determinado por cateterismo cardíaco y definido como > 2 . También se registró si el paciente presentaba insuficiencia de la válvula atrioventricular determinada por ecocardiograma y cateterismo, uso de terapia antihipertensiva pulmonar previo a la cirugía, tipo de intervención quirúrgica realizada con anterioridad a la cirugía de Glenn, tiempo de circulación extracorpórea en baipás cardiopulmonar > 70 minutos (que se consideró como prolongado) y mortalidad posquirúrgica.

Los datos se procesaron en el programa SPSS versión 20.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 88 pacientes que acudieron remitidos a un centro de cuarto nivel en la ciudad de Medellín. De ellos, 56 (63%) eran varones. En el total de pacientes, el promedio de edad fue de 11.4 meses, con un rango de 2 a 108 meses. Los pacientes tenían un peso promedio de 7.4 kg al momento de la cirugía de Glenn, variando entre 3 y 28.2 kg, lo cual corresponde a un 93% de pacientes con peso < 10 kg.

De acuerdo con la anatomía morfológica ventricular se decidió dividir en corazón univentricular funcional izquierdo, corazón univentricular funcional derecho y morfología indeterminada. Se encontró corazón funcional univentricular derecho en 34 pacientes (38.6%) y morfología izquierda en 54 (61.4%); no hubo pacientes con morfología indeterminada. En la [tabla 1](#) se especifican los tipos de anatomía univentricular.

Se verificó en las historias clínicas la realización o no del primer estadio de paliación univentricular y se encontró que a 34 pacientes (38.6%) se les realizó cirugía de fístula de Blalock-Taussig, a 19 (21.6%) se les hizo cirugía de Norwood, a 9 (10.2%) cirugía de Damus-Kaye-Stansel, 23 (26.1%) no requirieron cirugía de primer estadio o fueron llevados a manejo hemodinámico de primer estadio sin necesidad de procedimiento quirúrgico, y a 3 (3.4%) se les realizó cerclaje de la arteria pulmonar.

Se encontró que el 75% no presentó insuficiencia de la válvula atrioventricular, el 20.5% presentó insuficiencia leve, el 1.1% tuvo insuficiencia moderada y el 3.4% tuvo insuficiencia grave. En los casos de insuficiencia valvular grave, debido a la comorbilidad de los pacientes se dio manejo compasivo y no se hicieron intervenciones cardiovasculares posteriores.

De acuerdo con el cateterismo realizado antes de la cirugía de Glenn, 54 pacientes (61,4%) presentaron presión pulmonar normal y 34 (38,6%) presión pulmonar elevada del corazón univentricular cuando la resistencia vascular pulmonar superó 2 unidades Wood o presión media pulmonar > 18 mm Hg en el cateterismo cardíaco.

En los pacientes con hipertensión pulmonar, las presiones pulmonares variaron entre 19 y 44 mmHg, con una media de 24.9 mmHg.

De todos los pacientes del estudio, 80 (90,9%) tenían flujo pulmonar normal debido al flujo garantizado por

Tabla 1. Anatomía del corazón univentricular en los pacientes del estudio (n = 88)

Anatomía	n (%)
Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico	24 (25.0)
Atresia tricúspide sin vasos en transposición	20 (22.7)
Canal atrioventricular no balanceado	12 (13.6)
Heterotaxia	7 (7.95)
Atresia pulmonar con comunicación interventricular	7 (7.95)
Atresia pulmonar con <i>septum</i> intacto	4 (4.54)
Doble salida de ventrículo único de morfología derecha	3 (3.4)
Doble entrada al ventrículo izquierdo	3 (3.4)
Ventrículo izquierdo límite	2 (2.27)
Anomalía de Ebstein grave	2 (2.27)
Doble entrada al ventrículo derecho	1 (1.13)
Atresia tricúspide con vasos en transposición	1 (1.13)
Doble salida de ventrículo único de morfología izquierda	1 (1.13)
Atresia mitral	1 (1.13)

el primer estadio de paliación univentricular y 8 (9%) presentaron flujo pulmonar aumentado.

Del total de los pacientes evaluados, 41 (46%) tenían resistencia vascular pulmonar > 2 unidades Wood, y en ellos las resistencias vasculares pulmonares variaron entre 2.13 y 6.89 unidades Wood, con una media de 3.49 unidades Wood.

Se documentó el uso de terapia antihipertensiva pulmonar previa a la cirugía de Glenn en 26 pacientes (29.5%). Se usó terapia para choque con medicamentos vasopresores antes de la cirugía de Glenn en 9 pacientes (18%), en todos con milrinona. Se encontró que el tiempo promedio de perfusión fue de 94 minutos y ocurrió un fallecimiento intraquirúrgico entre los pacientes sometidos a este procedimiento. La mortalidad posquirúrgica previa al egreso hospitalario de la cirugía de Glenn fue del 18% (16 pacientes). En la [tabla 2](#) se muestran las características principales de los pacientes fallecidos.

Discusión

Una de las anomalías congénitas más complejas y con mayor mortalidad en el mundo es el corazón

univentricular. Su tratamiento está definido, desde los años 1980, en tres estadios de paliación¹⁰. El segundo estadio es la cirugía de Glenn, que es en la cual se basa este artículo y se describen las principales características preoperatorias y operatorias, y su mortalidad.

La distribución por sexo de los pacientes en este centro cardiovascular fue de un 63% de varones, frente al 57% en otros estudios⁷. Se identificó la anatomía cardiovascular por medio de ecocardiografía y cateterismo cardiaco, y se encontró que el 61% tuvieron ventrículo único funcional izquierdo, mientras que otros grupos reportan frecuencias que van del 30% al 62%^{5-7,19}.

El promedio de edad de los pacientes fue de 11.4 meses, que al compararlo con otros estudios descriptivos arroja edades promedio de 23 a 74 meses^{6,10}. Esto explica, además, por qué el 93% de los pacientes presentaba un peso < 10 kg, frente al 6-19% que se reporta en otros estudios en los cuales los pacientes son mayores y tienen más peso^{6,19}.

En los pacientes que acudieron a este centro cardiovascular se encontró que el 38% se presentó con presión pulmonar aumentada al llegar al segundo estadio de paliación univentricular, dato que contrasta con el porcentaje mundial, que es del 18-48%^{6,7,21}. Con el diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar se debe iniciar manejo de la presión pulmonar, y la primera línea, en pacientes tanto biventriculares como univentriculares, son los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil) y los antagonistas del receptor de la endotelina (bosentán); en nuestro medio se usa principalmente el sildenafil²². De los pacientes evaluados en este estudio, se determinó que el 29% tenía manejo para hipertensión arterial pulmonar, mientras que en otros centros se reporta un 6-51%⁶⁻⁹. La elevación de la resistencia vascular pulmonar > 2 unidades Wood también se ha descrito como factor de mal pronóstico⁶. En los pacientes de este estudio se encontró que el 46% tuvo una resistencia vascular pulmonar elevada, que concuerda con el porcentaje mundial⁶⁻⁹. No se realizaron pruebas de reactividad pulmonar, puesto que ninguno de nuestros pacientes superó las 8 unidades Wood, debido a la adecuada selección de pacientes antes del inicio del camino univentricular y por el correcto manejo médico en los pacientes con hipertensión pulmonar en el primer estadio.

Otro de los factores vinculados con la mortalidad es la utilización de terapia vasopresora. De los pacientes que se describieron, una quinta parte tuvo este tipo de medicación y todos recibieron milrinona. Otro de los factores de mal pronóstico para el segundo estadio de paliación univentricular es la

Tabla 2. Características de los pacientes fallecidos durante la cirugía de Glenn o en su posoperatorio

Procedimiento previo a cirugía de Glenn	Edad (meses)	Peso (kg)	Hipertensión arterial pulmonar	Resistencia vascular pulmonar aumentada	Insuficiencia de la válvula atrioventricular	Flujo pulmonar excesivo	Presión de fin de diástole ventricular alta	Uso de inotrópicos antes de la cirugía	Tiempo de perfusión prolongado
<i>Canal atrioventricular no balanceado, n = 3</i>									
Fístula BT	6	6.36	No	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí
Sin cirugía 1 estadio	5	6.1	No	No	No	No	No	No	Sí
Sin cirugía 1 estadio	18	7	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí
<i>Doble entrada al ventrículo derecho, n = 2</i>									
Fístula BT	10	5.5	No	No	Sí	No	No	No	Sí
<i>Heterotaxia</i>									
Fístula BT	8	5.3	No	No	No	No	No	Sí	Sí
<i>Atresia tricuspídea sin vasos en transposición, n = 2</i>									
Fístula BT	4	7.42	Sí	No	No	Sí	Sí	No	Sí
Fístula BT	1	4.5	No	No	No	No	No	Sí	No
<i>Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, n = 4</i>									
Cirugía de Norwood	2	4.7	Sí	No	No	No	No	Sí	No
Cirugía de Norwood	4	3.9	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Cirugía de Norwood	5	4.4	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí
Cirugía de Norwood	3	4.96	No	Sí	No	No	No	No	No
<i>Atresia pulmonar con comunicación interventricular, n = 1</i>									
Fístula BT	5	4.75	Sí	No	No	No	Sí	No	Sí
<i>Atresia pulmonar con septum intacto, n = 2</i>									
Fístula BT	6	6.4	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí
Fístula BT	4	5.7	No	Sí	No	No	No	No	Sí
<i>Anomalia de Ebstein grave, n = 1</i>									
Fístula BT	2	3.14	No	Sí	No	No	No	No	Sí
<i>Atresia mitral, n = 1</i>									
DKS	6	5.1	Sí	No	No	No	Sí	No	No

BT: Blalock-Taussig; DKS: Damus-Kaye-Stansel.

insuficiencia atrioventricular de moderada a grave^{6-9,21}. Se presentó insuficiencia de la válvula atrioventricular de moderada a grave en el 25% de los pacientes (en el mundo la frecuencia es del 9-40%), lo cual impide la realización de cirugía de Glenn para nuestro centro, lo que coincide con el promedio mundial^{6,7,21,22}. En el presente estudio se determinó una mortalidad posoperatoria del 18% en el segundo estadio de paliación, porcentaje que está dentro de lo reportado en el mundo, que varía entre el 0,8% y el 20%^{1,5,10,19}. En los pacientes univentriculares fallecidos se puede comprobar que todos tenían por lo menos un factor de mal pronóstico definido por estudios previos, y la mayoría tenían dos o más factores de mal pronóstico; adicionalmente, se puede evidenciar que todos ellos tenían un peso ≤ 10 kg y su edad era < 1 año. La mortalidad está explicada porque los pacientes que se captaron en este estudio tenían criterios definidos de corazón univentricular claros, lo cual no está definido en otros estudios porque actualmente se prefiere operar a los pacientes con corazón univentricular de manera temprana, pues de no hacerlo su posibilidad de supervivencia es baja.

Los investigadores del estudio consideran que para el abordaje y la intervención exitosos es indispensable contar con el apoyo de un equipo multidisciplinario con experiencia en cardiopatías complejas, en el que se incluyan cardiólogos pediátricos, intensivistas cardiovasculares, anestesiólogos cardiovasculares, cirujanos cardiovasculares pediátricos y especialistas en imagen cardíaca, además de todo lo necesario para el manejo de estos pacientes desde su diagnóstico, durante la cirugía y posterior a esta, y durante su seguimiento.

El presente estudio aporta información útil para el conocimiento de este grupo de pacientes. Se hace énfasis en el diagnóstico temprano para llevar a una pronta intervención de paliación univentricular y de esta forma obtener mejores resultados en cuanto a calidad de vida y recuperación de esta.

Los datos obtenidos permiten conocer las características clínicas de estos pacientes para plantear posibles diagnósticos adicionales, como hipertensión arterial pulmonar, resistencia vascular pulmonar, choque previo a la cirugía de Glenn, insuficiencia de la válvula atrioventricular y tipo de anatomía univentricular presente, para elaborar un manejo médico óptimo.

Este estudio podría ser el punto de partida para la realización de investigaciones futuras que verifiquen los tres estadios de paliación y las características clínicas de cada uno de ellos.

Agradecimientos

A la Clínica Cardiovascular CardioVID y a los pacientes cuya información de la historia clínica permitió la realización del estudio.

Financiamiento

El presente trabajo fue financiado por la Universidad Pontificia Bolivariana y la Clínica Cardiovascular Cardio VID.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Antelo CA, Mon HF, Pedraza C, Bencini S, Loyarte M, García R, et al. Abordaje clínico quirúrgico en el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. *Revista Argentina de Cardiología*. 2000;68:232-7.
2. Hosseinpour AR, González-Calle A, Adsuar-Gómez A. ¿Qué queremos decir con el término «univentricular»? *Cir Cardio*. 2015;22:193-4.
3. Zahr RA, Kirshbom P, Kopf GS, Sainathan S, Steele MM, Elder R, et al. Half a century's experience with the superior cavopulmonary (classic Glenn) shunt. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:177-82.
4. Serrano F, Caffarena JM. Cirugía del corazón univentricular en segundo estadio: técnicas y resultados. *Cir Cardio*. 2008;15:351-60.
5. Clausen H. Hypoplastic left heart syndrome. *Paediatrics and Child Health*. 2014;25:118-22.
6. Caspi J, Pettitt TW, Ferguson TB Jr, Stopa AR, Sandhu SK. Effects of controlled antegrade pulmonary blood flow on cardiac function after bidirectional cavopulmonary anastomosis. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1917-22.
7. Alejos JC, Williams RG, Jarmakani JM, Galindo AJ, Isabel-Jones JB, Drinkwater D, et al. Factors influencing survival in patients undergoing the bidirectional Glenn anastomosis. *Am J Cardiol*. 1995;75:1048-50.
8. Petrucci O, Khoury PR, Manning PB, Eghtesady P. Outcomes of the bidirectional Glenn procedure in patients less than 3 months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:562-8.
9. Cnota JF, Allen KR, Colan S, Covitz W, Graham EM, Hehir DA, et al. Superior cavopulmonary anastomosis timing and outcomes in infants with single ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:1288-96.
10. Kostelka M, Hucin B, Tláškal T, Chaloupecký V, Reich O, Janousek J, et al. Bidirectional Glenn followed by total cavopulmonary connection or primary total cavopulmonary connection? *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997;12:177-83.

11. Fernández Pineda L, Cazzaniga M, Villagrà F, Ignacio Díez Balda J, Daghero F, Herraiz Sarachaga H, et al. La operación de Glenn bidireccional en 100 casos con cardiopatías congénitas complejas: factores determinantes del resultado quirúrgico. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54:1061-74.
12. Kansy A, Brzezińska-Rajszyś G, Zubrzycka M, Mirkowicz-Matek M, Maruszewski P, Manowska M, et al. Pulmonary artery growth in univentricular physiology patients. *Kardiologia Polska.* 2013;71:581-7.
13. Jalali A, Jones GF, Licht DJ, Nataraj C. Application of mathematical modeling for simulation and analysis of hypoplastic left heart syndrome (HLHS) in pre- and postsurgery conditions. *BioMed Res Int.* 2015;10:1-14.
14. Benson M, Martin LW, Lo C. Genetics of hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr.* 2016;173:25-31.
15. Tabbutt S, Tweddell JS, Ghanayem N. Hypoplastic left heart syndrome and other shunt-dependent single ventricles. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17:318-22.
16. Jones J, Olbrych SK, Smith K, Cnota J, Habli M, Ramos-Gonzales O. Hypoplastic left heart syndrome is associated with structural and vascular placental abnormalities and leptin dysregulation. *Placenta.* 2015; 36:1078-86.
17. Feinstein J, Benson D, Dubin A, Cohen M, Maxey DM, Mahle W, et al. Hypoplastic left heart syndrome. Current Considerations and Expectations. 2012;59:1-42.
18. Damien J. Short and long-term outcomes for bidirectional Glenn procedure performed with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:164-71.
19. Tanoue Y, Kado H, Boku N, Tatewaki H, Nakano T, Fukae K, et al. Three hundred and thirty-three experiences with the bidirectional Glenn procedure in a single institute. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2007;6:97-101.
20. Vargas FJ, Mengo G, Gallo JP, Skerl CB, Ranzini ME, Vazquez JC, et al. Bidirectional cavopulmonary shunt in patients with multiple risk factors. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:S558-62.
21. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki, A et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.
22. Damien J, Mery C, Peeler B, Kron IL, Gangemi JJ. Short and long-term outcomes for bidirectional Glenn procedure performed with and with and cardiopulmonary bypass. *Ann thoracic surgery.* 2012; 94(1):164-70.

Mechanodefibrillator dissociation due to prolonged sinus arrest

Mecano disociación del desfibrilador debido a un paro sinusal prolongado

Sasikumar Mahalingam*, Gunaseelan Rajendran, Ajithkumar Rajendran, and Balamurugan Nathan

Department of Emergency Medicine, Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Puducherry, India

To the editor,

Sinus arrest and cardiac arrest are two different terms which are often confused by many. This confusion often leads to inappropriate cardiopulmonary resuscitation (CPR) when patient is connected to defibrillator. Sinus arrest is defined as transient pause in Sino-atrial firing for more than 3 s¹. When sinus arrest occurs, other latent pacemakers (atrial myocardium, cells nearby atrioventricular node, and His purkinje system) usually starts firing until Sino-atrial node recover. Sinus arrest can be prolonged till other pacemakers starts firing². Cardiac arrest occurs when these latent pacemakers does not take up the job of alternate firing. Prolonged sinus arrest in a defibrillator may look like a cardiac arrest which might lead to unnecessary CPR.

Here, we would like to put forward a new term “mechano - defibrillator dissociation” which occurs because of prolonged sinus arrest. We should be aware this, so that inappropriate CPR could be avoided. We, emergency physician also faced similar situation while resuscitating a patient because of mechano - defibrillator dissociation caused by prolonged sinus arrest/pseudo cardiac arrest.

A 52-year-old male diabetic, hypertensive, and chronic alcoholic came to our emergency department (ED) with history of giddiness, syncope, and palpitation. On

arrival to ED, patient was drowsy, diaphoretic, and hypotensive. Patient was connected to defibrillator which showed a heart rate of 35/min and saturation was 90% in room air. ECG showed complete heart block (CHB) and point of care echocardiography showed reduced ejection fraction.

We did a rapid primary assessment and patient was put on oxygen and inotrope support. Patient diagnosis was undifferentiated unstable bradycardia. One group of ED physician was trying to find if any reversible cause of CHB could be there. Another group of ED physician started treating the patient based on bradycardia algorithm. As there was no response with atropine, patient was planned for transcutaneous pacing. Before we could proceed, patient suddenly became fully unconscious. Central pulse was present and POCUS showed cardiac activity. Hence, patient was intubated and transcutaneously paced (60/min heart rate and 30 milliamperes) which was used as a bridge to transvenous pacing.

Should we start CPR or not?

After an hour, to assess patient's intrinsic rhythm, pacing mode was put off which showed a flat line in defibrillator screen.

Correspondence:

*Sasikumar Mahalingam

E-mail: sasiempub@gmail.com

Date of reception: 30-08-2020

Date of acceptance: 17-11-2020

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000056

Disponible en internet: 29-07-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(3):297-298

www.rccardiologia.com

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

We did a pulse check and planned for CPR. But before we started it, we noticed a few ventricular escape beats after a prolonged sinus arrest in defibrillator monitor. We did a POCUS which showed cardiac activity which exactly correlated with the ventricular escape beats.

We deferred the plan of CPR and continued with transvenous pacing. Patient was transvenously paced through right internal jugular vein in SSI mode, 80/min heart rate, 5 mA amplitude and 2 mV sensitivity. Mechanical capture was confirmed with point of care echocardiography. After a few hours of observation, patient regained full consciousness.

Hence, we thought reporting this newer term “mechanical capture - defibrillator dissociation” could help other physician during the resuscitation process.

Funding

The authors declare have no commercial or financial relationship with any sponsor, or direct professional relationship with it.

Conflicts of interest

The authors declare that does not exist a conflict of interest.

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. Viljoen C, Chin A, Smith R. Reviewing the causes of electrocardiographic pauses. *Cardiovasc J Afr.* 2017;28:257-60.
2. Robinson SD, Murray S. Prolonged sinus arrest in an asymptomatic woman. *Emerg Med J.* 2007;24:613.