

# Revista Colombiana de Cardiología

Volumen 30 Número 5

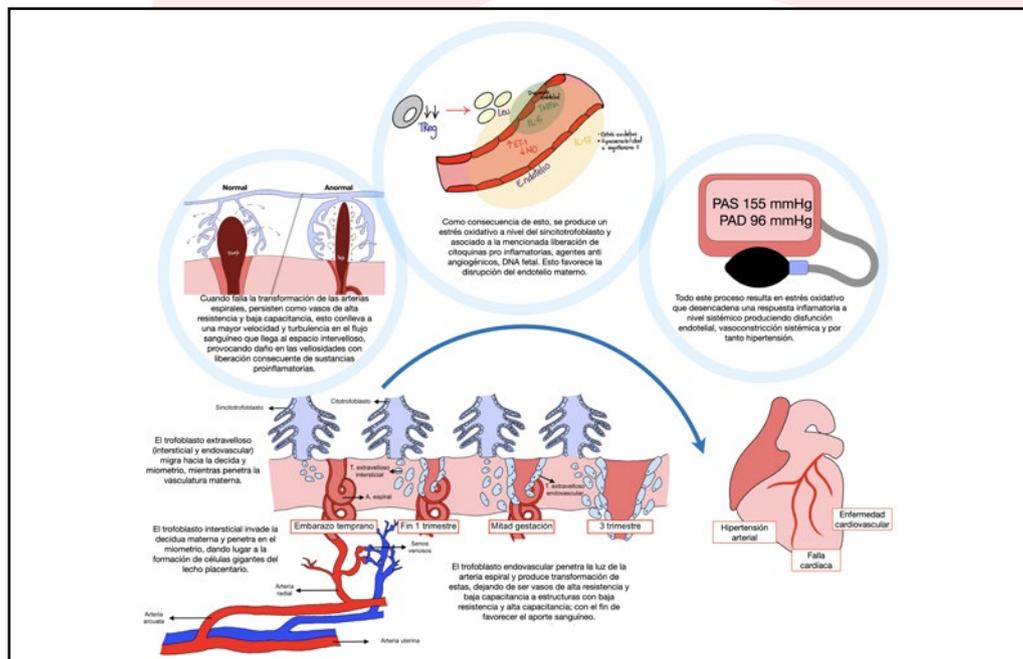
Septiembre / Octubre 2023

ISSN: 0120-5633

[www.rccardiologia.com](http://www.rccardiologia.com)

Indexada en / Indexed in: Scopus, DOAJ, CLOCKSS, EBSCO Essentials™

[www.revcolcard.org](http://www.revcolcard.org)



- La inteligencia artificial en la monitorización remota de pacientes cardiovasculares
- Un llamado urgente a cuidar el corazón de las maternas
- Disfunción inmunológica en UCIP
- Dislipidemia y SCA: brechas y recomendaciones
- Pronóstico de falla cardíaca por ensamble de ANN
- Registro de trasplante cardíaco
- RPL predice resultados adversos

Órgano oficial de la **Asociación**



SOCIEDAD COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA  
CARDIOVASCULAR



PERMANER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# Revista Colombiana de Cardiología

## EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

Darío Echeverri

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

## COEDITOR / COEDITOR

Alberto Barón

Departamento de Cardiología, Clínica de Marly,  
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

Ángel A. García  
Unidad de Cardiología, Hospital Universitario  
San Ignacio, Bogotá, Colombia

Juan E. Gómez  
Servicio de Cardiología,  
Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

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

Victor 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

Carlos Obando  
Departamento de Cirugía Cardiovascular,  
La Cardio/Fundación Cardioinfantil, 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

Julián Parada  
Servicio de Cirugía Cardiovascular,  
Hospital Universitario Los Comuneros,  
Bucaramanga, Colombia

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

María J. Rodríguez  
Departamento de Falla Cardíaca y Trasplante  
Cardíaco, La Cardio/Fundación Cardioinfantil,  
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

Miguel Urina  
Fundación del Caribe para la Investigación  
Biomédica, Barranquilla, Colombia

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

Boris E. Vesga  
Servicio de Hemodinamia, Instituto del Corazón,  
Universidad Industrial de Santander,  
Bucaramanga, 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

Órgano oficial de la **Asociación**



SOCIEDAD COLOMBIANA  
DE CARDIOLOGÍA & CIRUGÍA  
CARDIOVASCULAR



PERMANER  
www.permanyer.com

## 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

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

John Bustamante  
Centro de Bioingeniería, Universidad Pontificia  
Bolivariana, Medellín, Colombia

Mauricio Duque  
Departamento de Cardiología y Electrofisiología,  
Clínica CES, Medellín, Colombia

Ángel A. García  
Unidad de Cardiología, Hospital Universitario  
San Ignacio, Bogotá, Colombia

Nicolás I. Jaramillo  
Unidad de Hemodinamia, Clínica Las Américas,  
Medellín, Colombia

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

## COMITÉ DE COMUNICACIÓN DIGITAL / DIGITAL COMMUNICATION COMMITTEE

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

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

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

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

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

## LISTA DE REVISORES / REVIEWERS LIST

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

Jonathan Cardona  
Marisol Carreño  
Carlos Carvajal  
Gabriel Cassalet  
Mauricio Cassinelli  
Roque A. Córdoba  
John A. Conta  
Gina Cuenca  
Tomás Chalela  
Juan A. Delgado  
Gabriel Díaz  
José F. Díaz  
Juan C. Díaz  
Mónica Duarte  
Mauricio Duque  
Pedro Forcada  
Hernán Fernández  
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  
Carlos Sánchez  
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 E. 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 costo para autores y lectores), de revisión por pares, que se publica en versión electrónica y acepta manuscritos para evaluación en español o inglés sobre aspectos básicos, epidemiológicos, quirúrgicos y clínicos en el área de la cardiología. Cuenta con un Comité Editorial compuesto de expertos nacionales e internacionales. La revista se encarga de divulgar artículos originales clínicos y experimentales sobre enfermedades cardiovasculares, reportes sobre terapéutica médica y quirúrgica, cardiología pediátrica, estudios cooperativos, epidemiología, estudios de medicamentos, métodos diagnósticos, reportes de casos clínicos, cartas al editor y editoriales.

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

*It is a peer reviewed, bimonthly journal, that publishes online open access (free of charge for authors and readers) articles in Spanish or English about basic, epidemiological, surgical or clinical aspects in the field of Cardiology. It has an Editorial Committee composed of national and international experts. The journal's objective is to spread original articles, clinical and experimental, about cardiovascular diseases, reports about medical and surgery therapy, pediatric cardiology, cooperative studies, epidemiology, drug studies, diagnostic methods, case reports, letters to the editor and editorials.*

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

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



PERMANYER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

Permanyer  
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – [permanyer@permanyer.com](mailto:permanyer@permanyer.com)

[colombia@permanyer.com](mailto:colombia@permanyer.com)

Edición impresa en Colombia

ISSN: 0120-5633

Ref.: 7439AA225



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y la editorial no son responsables por los contenidos publicados en la revista.  
© 2023 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/>).

# La inteligencia artificial en la monitorización remota de pacientes cardiovasculares

## Artificial intelligence in remote monitoring of cardiovascular patients

Juan C. Pedreros-Guerra<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología, Fundación Clínica Shaio, Bogotá; <sup>2</sup>Departamento de Cardiología, Clínica de Marly JCG, Chía, Colombia

La inteligencia artificial ha surgido como una poderosa herramienta que puede transformar la vida de los seres humanos en todas las áreas del conocimiento y, en la medicina no es la excepción; de hecho, es allí donde se espera que tenga el mayor impacto.

La monitorización remota de pacientes como una modalidad de atención médica, permite el seguimiento y la vigilancia a distancia. Su integración con la inteligencia artificial puede revolucionar la atención médica dando oportunidad a una medicina más personalizada y precisa, pero se enfrenta a algunos dilemas éticos que se deben considerar<sup>1</sup>.

La monitorización remota de pacientes ha surgido como una solución innovadora para superar las barreras geográficas y mejorar el acceso a la atención médica. Con el uso de nuevas tecnologías, los pacientes pueden ser monitorizados y recibir atención médica de calidad a distancia, llevando la medicina a todos los espacios habitados por el ser humano, sin tener que desplazarse a un centro médico físico. Esto representa una gran oportunidad de la atención en salud para grupos de población geográficamente alejados de los habituales sistemas de salud<sup>2</sup>.

Para el funcionamiento de esta tecnología, se han desarrollado y evolucionado sistemas de comunicación que permiten obtener y analizar grandes cantidades de información que son evaluadas por un grupo médico experto y por algoritmos de *machine learning* para la

detección en tiempo real de cambios en los signos vitales de pacientes<sup>1,2</sup>.

El sistema está compuesto por:

- Un dispositivo (sensor) que obtiene la información del paciente.
- Un sistema de comunicación (bluetooth) del sensor a un teléfono móvil.
- Una aplicación móvil específica de la tecnología y que puede transferir la información al sistema de almacenamiento o *cloud*.
- Un sistema de almacenamiento (cloud) de amplia capacidad.
- Una sala de monitorización con personal capacitado en recibir, interpretar y actuar frente a la información obtenida del paciente.

En los últimos años se han experimentado avances significativos en telemedicina gracias al desarrollo de diversos dispositivos que permiten recoger y transmitir datos médicos de forma remota, no invasiva y en tiempo real. Estos dispositivos desempeñan un papel fundamental en la monitorización remota de pacientes al proporcionar una gran cantidad de información sobre su salud. Entre los dispositivos de monitorización cardiovascular más comunes están:

- Dispositivos de monitorización cardíaca: registran la actividad cardiovascular, como la presión arterial y otros parámetros relacionados. Los electrocardiogramas portátiles (ECG) y los Holter

### Correspondencia:

Juan C. Pedreros-Guerra

E-mail: [juan.pedreros@shaio.org](mailto:juan.pedreros@shaio.org)

0120-5633 / © 2023 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: 20-06-2023

Fecha de aceptación: 04-07-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.M23000210

Disponible en internet: 06-11-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):213-215

[www.rccardiologia.com](http://www.rccardiologia.com)

electrocardiográficos son ejemplos comunes de dispositivos utilizados para la monitorización cardíaca remota<sup>1-3</sup>.

Existen dispositivos que pueden determinar un incremento de volumen en el espacio intersticial pulmonar por cambios en la impedancia pulmonar. Esta tecnología se ha utilizado en pacientes con insuficiencia cardíaca para detectar la congestión pulmonar preclínica y así realizar los ajustes al tratamiento oportuno con el fin de disminuir las consultas por urgencias y las hospitalizaciones<sup>1-3</sup>. Además, existen dispositivos de monitorización intracardiaca, entre ellos los dispositivos de monitorización de la presión de la arteria pulmonar (CardioMEMS) que se han utilizado para guiar los ajustes de terapia basados en los cambios en la presión en la arteria pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca, clase funcional III, con el fin de disminuir hospitalizaciones y mejorar su calidad de vida<sup>2</sup>.

- Dispositivos de seguimiento de la actividad física: estos, como los relojes inteligentes o las pulseras de actividad, pueden registrar la actividad física, los patrones del sueño y otros datos relacionados con el estilo de vida del paciente. Pueden ser utilizados en la monitorización remota de pacientes para evaluar el nivel de actividad física, detectar cambios en los patrones del sueño y brindar recomendaciones para mejorar su salud en general<sup>2</sup>.
- Dispositivos de monitorización integral por fotoplethismografía: estos nuevos dispositivos permiten la monitorización de varios parámetros hemodinámicos en conjunto con un único dispositivo de manera remota, no invasiva y en tiempo real. Pueden brindar monitorización de larga o corta duración de acuerdo con las condiciones del paciente. Están diseñados para obtener datos básicos, como frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y cambios del movimiento del paciente, y datos más avanzados, como volumen latido, gasto cardíaco, índice cardíaco, resistencia vascular sistémica y presión arterial continua. La posibilidad de obtener estos datos de monitorización cardiovascular avanzada ha permitido generar sistemas de alerta temprana con mayor precisión que los sistemas convencionales, lo que representa un sistema de monitorización más integral y universal<sup>1-3</sup>.

La aplicación de la inteligencia artificial en el campo de la atención médica remota ha sido extraordinaria. La capacidad de procesar grandes cantidades de datos y aprender de ellos ha permitido a los sistemas de inteligencia artificial mejorar el diagnóstico,

el tratamiento y el seguimiento de enfermedades. Al combinar la inteligencia artificial con la monitorización remota de pacientes, se abren nuevas oportunidades para una atención médica más precisa y personalizada<sup>1</sup>.

## Una combinación poderosa

La inteligencia artificial puede analizar los datos recopilados en tiempo real durante la monitorización remota de pacientes para detectar patrones y señales de alerta tempranas. Esto es relevante en pacientes con enfermedades cardiovasculares, enfermedades crónicas, posoperatorios en general y en situaciones de riesgo que requieren una monitorización hemodinámica más precisa y un sistema de identificación de alertas más sofisticado y sensible. Los algoritmos de inteligencia artificial pueden identificar, de manera precoz, cambios sutiles en los datos de los pacientes y alertar a los médicos en caso de anomalías, lo que permite realizar una intervención oportuna y prevenir complicaciones. Además, los algoritmos de inteligencia artificial pueden ayudar a personalizar la monitorización al adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente. Así mismo, pueden aprender de los datos recopilados y ajustar sus alertas según la respuesta individual de cada paciente. Esto no solo mejora la eficacia de la monitorización, sino que ayuda a personalizar el tratamiento que recibe el paciente, lo cual impactará en una mejor recuperación y en la satisfacción de sentirse atendido de manera personalizada<sup>3</sup>.

Como ha sucedido con muchas otras innovaciones, las crisis siempre traen desarrollos tecnológicos trascendentales. Cuando inició de pandemia por COVID-19, se utilizaron dispositivos de monitorización remota para pacientes en zonas hospitalarias de aislamiento en hospitales de Israel. Esta monitorización fue fundamental para conocer los cambios hemodinámicos que los pacientes presentaban y que determinaban su pronóstico. Adicionalmente, estos sistemas facilitaron la vigilancia hemodinámica adecuada de pacientes con una menor exposición del personal de salud para estas tareas, lo cual fue fundamental para la protección del personal de la salud<sup>4</sup>.

Los sistemas con telemonitorización fueron utilizados también en los hospitales de campaña en Ucrania durante el inicio de la guerra con Rusia, para el seguimiento y monitorización de pacientes con riesgo de deterioro hemodinámico. La valoración de esta monitorización y las decisiones de intervención de pacientes

se tomaron en hospitales de Israel y en algunos países de Europa<sup>6</sup>.

A pesar de los numerosos beneficios, la implementación de la inteligencia artificial en la monitorización de pacientes también plantea desafíos éticos y de seguridad que deben abordarse con discreción. La protección de la privacidad y la confidencialidad de los datos del paciente, así como la garantía de que los algoritmos de inteligencia artificial sean justos e imparciales, son aspectos críticos que deben considerarse en el desarrollo y uso de estas tecnologías<sup>1,2</sup>.

## Conclusión

La combinación de la inteligencia artificial y la monitorización remota de pacientes tiene el potencial de revolucionar la atención médica en el corto plazo. La capacidad de la inteligencia artificial para procesar grandes cantidades de datos y adaptarse a las necesidades individuales de los pacientes mejora la calidad y eficiencia de la atención médica remota. Sin embargo, es importante abordar los desafíos éticos y de

seguridad para garantizar un uso responsable de esta tecnología. La inteligencia artificial en la telemedicina es un paso crucial hacia un futuro en el que la atención médica será más accesible, personalizada y efectiva para todos.

## Bibliografía

1. Shaik T, Tao X, Higgins N, Li L, Gururajan R, Zhou X, et al. Remote patient monitoring using artificial intelligence: Current state, applications, and challenges. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery*. 2023;13(2), e1485. <https://doi.org/10.1002/widm.1485>.
2. Nachman D, Rahamim E, Kolben Y, Mengesha B, Elbaz-Greener G, Amir, O, et al. In search of clinical impact: advanced monitoring technologies in daily heart failure care. *J Clin Med*. 2021;10:4692. <https://doi.org/10.3390/jcm10204692>.
3. Bar-On E, Segal G, Regev-Yochay G, Barkai G, Biber A, Irony A, et al. Establishing a COVID-19 treatment centre in Israel at the initial stage of the outbreak: challenges, responses and lessons learned. *Emerg Med J*. 2021;38(5):373-378. doi: 10.1136/emmermed-2020-209639.
4. Eisenkraft A, Maor Y, Constantini K, Goldstein N, Nachman D, Levy R, et al. Continuous remote patient monitoring shows early cardiovascular changes in COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2021;10:4218. <https://doi.org/10.3390/jcm10184218>.
5. Narasima Venkatesh A. Reimagining the future of health care industry through internet of medical things (IoMT), artificial intelligence (AI), machinelearning (ML), bigdata, mobile apps and advanced sensors. *SSRN Electronic Journal*, 2019.
6. Raveh T. Monitoring Ukrainian patients on the Moldova-Ukraine border, March 2022. Available from: <https://www.bio-beat.com/post/monitoring-ukrainian-patients-on-the-moldova-ukraine-border-march-2022>.

# Un llamado urgente a cuidar el corazón de las maternas

## *An urgent appeal to care for pregnant women's hearts*

María A. Ibáñez<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Consejo de Cardiopatías en la Mujer, Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC); <sup>2</sup>Capítulo Cardiología de la Mujer, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SCC); <sup>3</sup>Consejo de la Mujer, Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI). Bogotá, Colombia

Las enfermedades del corazón son la mayor causa de muerte en el sexo femenino<sup>1,2</sup>, de ahí que sea imprescindible cuidar la salud cardiovascular de las mujeres en todos los momentos de la vida. No obstante, cuando se trata de mujeres gestantes, el cuidado de su salud cardiovascular adquiere una relevancia aún mayor. Es bien sabido que el embarazo conlleva un aumento del volumen sanguíneo y mayor carga de trabajo para el corazón, a tal punto que el embarazo se puede considerar una “prueba de esfuerzo fisiológica” en las mujeres<sup>3,4</sup>. Estos cambios fisiológicos, combinados con factores de riesgo preexistentes o nuevos factores de riesgo desarrollados durante el embarazo, pueden tener un impacto adverso en el sistema cardiovascular y aumentar la probabilidad de complicaciones cardiovasculares<sup>4,5</sup>. Entre el 10 y el 15% de las mujeres embarazadas experimentan resultados adversos del embarazo que son complicaciones que influyen tanto en la salud de las mamás como en la de sus bebés, y están estrechamente relacionadas con el riesgo de enfermedad cardiovascular posterior<sup>4,6</sup>.

Las tasas de mortalidad materna siguen siendo alarmantes en todo el mundo, son un verdadero problema de salud pública<sup>7</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que alrededor de 289.000 mujeres mueren cada año por complicaciones relacionadas con el embarazo y el parto<sup>8</sup>; es decir, alrededor de 800 mujeres gestantes mueren por día en todo el

mundo, y se estima que el 15% de estas muertes están relacionadas con enfermedades cardiovasculares preexistentes o desarrolladas durante el embarazo. Muchas de estas muertes se podrían evitar con una atención prenatal correcta y un tratamiento temprano de las complicaciones durante el embarazo. De ahí la importancia de fomentar conciencia sobre la salud cardiovascular durante el embarazo y garantizar el acceso a una atención prenatal de calidad para todas las mujeres.

En la [tabla 1](#) se enumeran los cambios fisiológicos cardiovasculares del embarazo, los eventos adversos relacionados con el riesgo cardiovascular posterior y las enfermedades cardiovasculares asociadas a estas complicaciones<sup>3,4,6</sup>.

Cada tercer miércoles de julio se celebra el Día Mundial de la Defensa de la Salud Materna, también conocido como “Bump day”, iniciativa de la Asociación Americana del Corazón (AHA), para crear conciencia sobre la necesidad de una atención equitativa para todas las madres, en todas partes, y abogar por cambios políticos que apoyen los embarazos seguros y los bebés sanos en todo el mundo. Desde el Consejo de Cardiopatías en la mujer de la Sociedad Interamericana de Cardiología, desde la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, a través de su “Capítulo Cardiología de la mujer” y desde la Fundación Colombiana del Corazón, con su programa

**Correspondencia:**

María A. Ibáñez  
E-mail: mariaalejandraibanez@hotmail.com

Fecha de recepción: 12-06-2023  
Fecha de aceptación: 14-08-2023  
DOI: 10.24875/RCCAR.M23000218

Disponible en internet: 06-11-2023  
Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):216-217  
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 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/>).

**Tabla 1.** Cambios fisiológicos y complicaciones del embarazo

Cambios fisiológicos cardiovasculares en gestantes	Eventos adversos en el Embarazo con riesgo futuro	Enfermedades cardiovasculares posteriores a embarazos complicados
Aumento del volumen sanguíneo	Trastornos hipertensivos del embarazo (hipertensión arterial gestacional, preeclampsia, eclampsia)	Enfermedad coronaria fatal y no fatal
Aumento del gasto cardíaco	Diabetes gestacional	Accidente cerebrovascular
Aumento del ritmo cardíaco	Parto pretérmino	Insuficiencia cardíaca
Reducción de la resistencia vascular periférica	Desprendimiento prematuro de placenta	Enfermedad vascular periférica
Remodelación cardíaca	Retraso del crecimiento intrauterino	Hipertensión arterial crónica
Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona	Pérdida del embarazo	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2

“Actúa con Corazón de mujer”, nos unimos a esta iniciativa de aumentar la conciencia sobre este tema y reducir los riesgos de enfermedades cardíacas en las mujeres y sus hijos. Los profesionales de la salud debemos educar a las mujeres embarazadas acerca de la importancia de mantener un estilo de vida saludable, que incluya equilibrar la alimentación, realizar actividad física adecuada, mantener un peso saludable, evitar el consumo de tabaco y alcohol y controlar de manera frecuente la presión arterial y los niveles de glucemia para detectar y tratar cualquier anomalía a tiempo.

Guiar de manera segura a las mujeres con enfermedades cardíacas durante el embarazo es posible con un equipo cardíaco multidisciplinario que asesore antes, durante y después de la concepción, estime los riesgos del embarazo y eduque a las mujeres sobre los mismos, con el fin de diseñar un plan prenatal y de parto completo y se garantice así el seguimiento posparto apropiado.

Se necesita, además, la colaboración entre obstetras, cardiólogos, especialistas en medicina interna y otros profesionales de la salud para realizar una evaluación completa y un seguimiento apropiado de las mujeres con riesgo cardiovascular<sup>9,10</sup>.

Hacemos un llamado urgente a unir esfuerzos para ofrecer una atención especial a la salud cardiovascular

de las mujeres gestantes porque, al cuidar el corazón de la madre, estamos garantizando el futuro bienestar de toda la familia.

## Bibliografía

1. Wake R, Yoshiyama M. Gender differences in ischemic heart disease. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2009;4(3):234-40.
2. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ, et al. Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018;11(2).
3. Valdés SG. Preeclampsia y enfermedad cardiovascular: un enfoque integrado para detectar las etapas subclínicas de las complicaciones obstétricas y cardiovasculares. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2020;85(2):185-200.
4. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CAM, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143:e902-16.
5. Zeng Z, Liu F, Li S. Metabolic adaptations in pregnancy: a review. *Ann Nutr Metab.* 2017;70:59-65.
6. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335:974.
7. GBD 2015 Mortalidad Materna Colaboradores. Niveles mundiales, regionales y nacionales de mortalidad materna, 1990-2015: un análisis sistemático para el Estudio de carga mundial de morbilidad. *Lanceta.* 2016;388(10053):1775-812.
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>) [Cited 22 Feb 2023].
9. Davis MB, Arendt K, Bello NA, Brown H, Briller J, Epps K, et al. American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee and the Cardio-Obstetrics Work Group. Team-based care of women with cardiovascular disease from preconception through pregnancy and postpartum: JACC Focus Seminar 1/5. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(14):1763-77.
10. Sharma G, Ying W, Silversides CK. La importancia de la evaluación del riesgo cardiovascular y del equipo cardíaco del embarazo en el manejo de la enfermedad cardiovascular en el embarazo. *Cardiol Clin.* 2021;39(1):7-19.

# Evaluación de la disfunción inmunológica en una unidad de cuidado intensivo pediátrico: un estudio observacional

## *Evaluation of immune dysfunction in a pediatric intensive care unit: an observational study*

Yury Chaverra<sup>1,2,3</sup>, Adriana Medina<sup>1,3</sup>, María C. Guzmán<sup>1,3</sup>, Ledys M. Izquierdo<sup>1,4\*</sup> y Mario Mendoza<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Universidad El Bosque, Bogotá; <sup>2</sup>Medicina Crítica, Cuidado Intensivo Pediátrico, Universidad El Bosque, Bogotá; <sup>3</sup>Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, Hospital Cardiovascular de Cundinamarca, Soacha; <sup>4</sup>Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Militar Central, Bogotá; <sup>5</sup>Departamento Vicerrectoría de Investigaciones, Universidad El Bosque, Bogotá. Colombia

### Resumen

**Introducción:** La disfunción inmunológica en el paciente críticamente enfermo es un compromiso de un sistema muy poco estudiado; adicionalmente, en la población infantil aún faltan guías que orienten la evaluación del sistema inmunológico. **Objetivo:** Determinar la asociación de disfunción inmunológica y los desenlaces en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidado intensivo pediátrico. **Materiales y método:** Estudio observacional, con componente analítico, llevado a cabo durante cuatro años, en el que se revisaron los expedientes de todos los pacientes pediátricos consecutivos con estancia en la unidad de cuidados intensivos a quienes, por criterios médicos, se les realizó perfil inmunológico. **Resultados:** Durante el período de estudio se reportaron 188 pacientes quienes cumplieron con los criterios de inclusión. Se presentó disfunción inmunológica en el 83% de los casos y enfermedad cardíaca en el 65%. La disfunción inmunológica se asoció con peores desenlaces medidos en mortalidad (37 vs. 9%;  $p = 0.0021$ ), tiempo de estancia mayor a 14 días (46 vs. 14%;  $p < 0.0001$ ) y disfunción multiorgánica (72 vs. 25%;  $p < 0.0001$ ). **Conclusión:** La disfunción inmunológica es frecuente en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidado intensivo pediátrico y se asocia con un aumento de la mortalidad, la duración de la ventilación mecánica invasiva y la duración de la estancia en la unidad de cuidado intensivo pediátrico. Muchos factores se asociaron con el desarrollo de disfunción inmunológica en esta población. Se necesitan estudios prospectivos para dilucidar el manejo óptimo de la disfunción inmunológica en el paciente crítico.

**Palabras clave:** Disfunción inmunológica. Pediatría. Cardiopatía. Unidad de cuidado intensivo pediátrico. Linfopenia. Hipo-gammaglobulinemia.

### Abstract

**Introduction:** Immune dysfunction in critical patients has not been clearly defined and has been insufficiently researched, particularly in pediatrics. Guidelines to standardize the immune system assessment and for routine use in clinical practice are lacking. **Objective:** To determine the association between immune dysfunction (here understood as the reduction of immunoglobulins and/or of the absolute count or populations of lymphocytes) and the outcome of patients admitted to the pediatric intensive care unit. **Materials and method:** This was an observational, analytical, descriptive, retrospective

#### \*Correspondencia:

Ledys M. Izquierdo  
E-mail: ledysmai@gmail.com

Fecha de recepción: 01-08-2021  
Fecha de aceptación: 02-05-2023  
DOI: 10.24875/RCCAR.21000099

Disponible en internet: 06-11-2023  
Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):218-225  
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 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/>).

study, conducted over four years. The records of all patients who were admitted to the pediatric intensive care unit and had an immunity profile done were included in the database. Demographic and clinical variables were compared between patients with and without immune dysfunction. **Results:** A total of 188 patients with an immune profile were identified; 83% of patients had immune dysfunction and 65% had heart disease. The presence of immune dysfunction was associated with worse outcomes measured in mortality (37 vs. 9%  $p = 0.0021$ ), length of stay greater than 14 days (46 vs. 14%;  $p < 0.0001$ ) and multiple organ dysfunction syndrome (72 vs. 25%;  $p < 0.0001$ ). **Conclusion:** Immune dysfunction is frequent in patients with a difficult disease course and in our study sample. It was found to be associated with increased mortality, duration of invasive mechanical ventilation and length of stay in the pediatric intensive care unit. Further prospective studies with other biomarkers are needed to determine the immune compromise and its impact on outcomes in the critically ill children.

**Keywords:** Immune dysfunction. Pediatrics, heart disease. Pediatric intensive care unit. Lymphopenia. Hypogammaglobulinemia.

## Introducción

La disfunción inmunológica en cuidado intensivo se observa en situaciones que generan estrés y ocasionan un desbalance entre la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria<sup>1-3</sup>. Algunos autores han sugerido que la disfunción inmunológica se relaciona con linfopenia prolongada y alteraciones en el recuento de poblaciones linfocitarias, en el índice de neutrófilos/linfocitos (INL), en el índice de plaquetas/linfocitos (IPL) y en los niveles de inmunoglobulinas, entre otros biomarcadores<sup>4-6</sup>. Este estado de disfunción inmunológica aumenta la susceptibilidad a infecciones, disfunción multiorgánica y muerte<sup>5-8</sup>.

Si bien, tradicionalmente, no ha sido un tema de gran desarrollo investigativo, en la actualidad es mayor el interés por el análisis y la comprensión de los procesos inmunológicos que llevan a estados de disfunción inmunológica en pacientes críticamente enfermos. En ese sentido, se han utilizado diferentes herramientas para el diagnóstico, pero hasta el momento ningún biomarcador utilizado para determinar los diferentes estados de disfunción inmunológica ha sido ideal<sup>3</sup> y no siempre están disponibles para su uso clínico.

Por ello, se hace necesario evaluar, con laboratorios al alcance de la mayoría de las instituciones, una estrategia de tamizaje para la identificación de pacientes con disfunción inmunológica. En consecuencia, el objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre disfunción inmunológica, definida como disminución de inmunoglobulinas y linfocitos y sus subpoblaciones, y los desenlaces en los pacientes que ingresan a la unidad de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) cuya evolución no ha sido la esperada.

## Materiales y método

Se trata de un estudio observacional, con componente analítico, descriptivo, retrospectivo, que incluyó

pacientes que ingresaron a la UCIP del Hospital Cardiovascular de Cundinamarca entre el 1.º de enero de 2017 y el 31 de mayo de 2021, en quienes los médicos tratantes consideraron solicitar estudio inmunológico de tamizaje por el estado de gravedad al ingreso, la evolución clínica tórpida, la refractariedad al manejo o por alteraciones en el hemograma, como linfopenia, y antecedentes relevantes, como infecciones graves o recurrentes. El estudio fue aprobado por parte del comité de ética en investigación del Hospital Cardiovascular de Cundinamarca mediante Acta No. 15-06-2021. Se recolectaron datos de las historias clínicas. No se requirió cálculo del tamaño de la muestra.

## Definición de términos

**Disfunción inmunológica:** se definió disfunción inmunológica el encontrar alteración en las inmunoglobulinas y/o conteo absoluto o de subpoblaciones de linfocitos en la citometría de flujo.

**Disfunción orgánica múltiple (DOM):** compromiso de dos o más sistemas de acuerdo con los criterios de Goldstein del 2005<sup>9</sup>.

**Mortalidad:** definida como el paciente que fallece durante la hospitalización en UCIP.

**Criterios de inclusión:** pacientes menores de 18 años de edad, hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico a quienes, durante su estancia en la unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, se les había solicitado perfil inmunológico.

**Criterios de exclusión:** pacientes con inmunodeficiencias diagnosticadas.

## Recolección de la información

Se recogieron datos demográficos como edad, sexo, estancia en la UCIP, puntuación de PRISM (su sigla en inglés Pediatric Risk of Mortality score), diagnósticos

de ingreso y laboratorios tomados durante su estancia, como hemograma, conteo de leucocitos, linfocitos, plaquetas y neutrófilos. De la misma manera, se recolectó información sobre los valores de subpoblaciones de linfocitos CD3, CD4, CD8, CD19 y CD20, relación CD4/CD8 y células NKCD3/CD16/CD56. Finalmente, se recolectó información sobre el estado de las diferentes clases de inmunoglobulinas (Ig): IgG, IgM, IgA. Se realizaron los índices INL e IPL y se incluyeron también los resultados de los cultivos<sup>4</sup>.

## VARIABLES DESENLACE

Se consideraron como variables desenlace la estancia prolongada mayor a 14 días, DOM y mortalidad.

## ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó un análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central según la distribución de normalidad de las variables. Se reportaron medias con sus desviaciones estándar o medianas con rangos intercuartílicos según fuera oportuno. Las variables categóricas se informaron en frecuencias y porcentajes. Para el análisis comparativo de los grupos, con y sin disfunción inmunológica, se determinó un valor de  $p$  menor a 0.05 como significativa y se realizó una prueba a dos colas. Para el análisis de estas comparaciones se tuvo en cuenta si las variables eran de naturaleza categórica o cuantitativa y de acuerdo con su distribución, se utilizó pruebas paramétricas (T de Student) y no paramétricas (U de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, T Wilcoxon,  $\chi^2$ ). Posteriormente, se tomaron las variables que fueron significativas en el análisis bivariado para construir un análisis multivariado seguido de una regresión logística, en la cual se tomaron como variables dependientes aquellas que se consideraron como desenlaces: mortalidad y estancia en UCIP y DOM. El modelo se ajustó según el valor de PRISM. Para los análisis se utilizó el programa estadístico IBM SPSS® versión 23.

## RESULTADOS

### Características clínicas de los pacientes

Durante el período de estudio, 1.709 pacientes fueron hospitalizados y 188 cumplieron con los criterios de inclusión, a quienes, por indicación clínica, se les realizó el tamizaje inmunológico. La edad osciló entre los 7 días y los 18 años, para una media de 26 meses,

y desviación estándar (DE) de 46; el 52% era de género masculino, el 59% tenía cardiopatía congénita y el 42.6% fue intervenido por hemodinamia o cirugía; de estos, el 35% pasó por circulación extracorpórea (CEC). El 26% tenía enfermedad respiratoria, el 7.4% otras infecciones, el 4.8% enfermedad neurológica no quirúrgica y el 2.6% otras enfermedades. El puntaje de PRISM medio fue de 22 con una DE 12.5 puntos, para una mortalidad esperada y observada de 33.27 y 32.4% respectivamente, y una razón estandarizada de mortalidad de 0.97 (Tabla 1 y Fig. 1).

El tamizaje inmunológico consistió en tomar niveles de inmunoglobulinas G (182 pacientes), inmunoglobulinas M (181 pacientes) e inmunoglobulinas A (29 pacientes) y hemograma completo al ingreso (188 pacientes). Luego se les tomaron linfocitos absolutos y subpoblaciones, CD3 (155 pacientes), CD4 (156 pacientes), CD8 (154 pacientes), CD19 Y 20 (150 pacientes) y NK (20 pacientes) (Tabla 1).

En la tabla 1 se aprecia el análisis bivariado de las características de la población y los laboratorios. En ella se muestran las variables con diferencia significativa, cuando se comparan los pacientes con y sin disfunción inmunológica. De los 188 pacientes, 156 (83%) presentaron disfunción inmunológica (definida como disminución de inmunoglobulinas o linfocitos, o ambas), y de estos se observó que el 40% (75 pacientes) presentaba disminución en los dos parámetros a evaluar (inmunoglobulinas y linfocitos).

### ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DESENLACE

La tabla 2 muestra un análisis bivariado en el que se comparan las variables de desenlace con y sin disfunción inmunológica. En ella se puede observar que la disfunción inmunológica se asoció, de manera muy significativa, con el aumento en el tiempo de estancia en UCIP (32 vs. 10;  $p = 0.0023$ ), aparición de DOM (72 vs. 25%;  $p = 0.0001$ ), uso de ventilación mecánica (91 vs. 59%;  $p = 0.0001$ ), uso de inotrópicos (88 vs. 66%;  $p = 0.0019$ ), más días de antibióticos (19 vs. 8;  $p = 0.0001$ ), aumento de la mortalidad (37 vs. 9%;  $p = 0.0021$ ) y mayor número de aislamiento de gérmenes durante la estancia (1.26 vs. 0.66;  $p = 0.002$ ).

No se observó que la disfunción inmunológica se asociara con la presencia de valores anormales o peores desenlaces en la UCIP entre el número total de leucocitos, alteración en las plaquetas o niveles de proteína C reactiva, como tampoco en los índices de INL (1.73 vs. 3.88) e IPL (110 vs. 118;  $p = 0.68$ ) que se vieron en la tabla 1. No se encontró diferencia en los

**Tabla 1.** Comparación de características demográficas, diagnóstico y laboratorios de los niños incluidos en el estudio

	Con disfunción inmunológica	Sin disfunción inmunológica	Valor de p
	156/188 (83)	32/188 (17)	
Género (masculino) (%)	78/156 (50)	20/32 (62)	0.2170
Edad meses *m ± (DE)	22 (39)	48 (65)	0.0029
PRISM*	21 (12)	11 (11)	< 0.0001
Cardiopatía (%)	102/156 (65)	9/32 (28)	0.0001
Cardiopatía cirugía (%)	72/156 (46)	8/32 (25)	0.0290
CEC (%)	60/156 (38)	6/32 (19)	0.0403
Aislamiento (%)	84/156 (54)	12/32 (37)	0.0805
Interpretación de inmunoglobulina n (%)			
Bajo	141/156 (91)	0	< 0.0001
Normal	14/156 (9)	32/32 (100)	< 0.0001
Interpretación de linfocitos n (%)			
Bajo	90/156 (59)	0	< 0.0001
Normal	41/156 (41)	32/32 (100)	< 0.0001
Inmunoglobulinas y linfocitos bajos	75/156 (40)	0	< 0.0001
Laboratorios* m ± (DE)			
IgG mg	381 (288)	560 (727)	0.0015
Neutrófilos	4.646 (3.550)	8.850 (7.992)	< 0.0001
Linfocitos	2.218 (2.008)	4.220 (2.630)	< 0.0001
CD3	1.154 (891)	2.432 (1.637)	< 0.0001
CD4	750 (565)	1.452 (995)	< 0.0001
CD8	391 (414)	901 (728)	< 0.0001
CD19 Y 20	577 (520)	1.271 (1207)	< 0.0001
NK	47 (44)	487 (477)	< 0.0001
INL	1.73 (2.58)	3.88 (3.88)	0.0001
IPL	110 (107)	118 (76)	0.6880

\*Los datos son representados como m (media) con desviación estándar (DE).

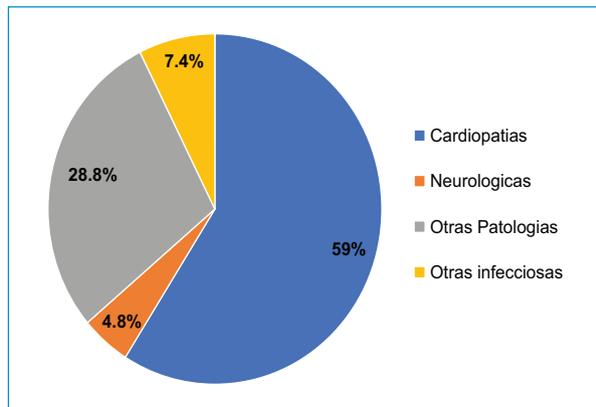
n: número; %: porcentaje; PRISM: puntuación (su sigla en inglés por Pediatric Risk of Mortality score); CEC: circulación extracorpórea; INL: índice neutrófilo/linfocito; IPL: índice plaqueta/linfocito.

**Tabla 2.** Comparación de desenlaces en pacientes con y sin disfunción inmunológica

Variable	Con disfunción inmunológica	Sin disfunción inmunológica	p*
	156/188 (83)	32/188 (17)	
Estancia (días) m ± (DE)	32 (40)	10 (7)	0.0023
Falla respiratoria (%)	142/156 (91)	19/32 (59)	< 0.0001
DOM > dos órganos (%)	112/156 (72)	8/32 (25)	< 0.0001
Mortalidad (%)	58/156 (37)	3/32 (9)	0.0021
Aislamiento (#)	1.26	0.66	0.002
Tiempo de antibiótico (días) m ± (DE)	18 (14)	8 (7)	0.0001
Uso de inotrópicos (%)	137/156 (88)	21/32 (66)	0.0019

\*valor p Chi2.

m: media; DE: desviación estándar; DOM: disfunción orgánica múltiple; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.



**Figura 1.** Diagnósticos de ingreso. Causas de ingreso a la unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico, en las se observa que el 59% correspondían a posoperatorio cardiovascular.

niveles de inmunoglobulinas ni otros datos del hemograma en pacientes con cardiopatías ni en aquellos sometidos a CEC, como tampoco se encontró diferencia significativa entre otros diagnósticos diferentes a cardiopatía y tener disfunción inmunológica, ni en el número total de leucocitos, plaquetas o niveles de proteína C reactiva.

### Análisis multivariado

Se realizó una regresión logística (Tabla 3), en la que las variables desenlace, como mortalidad, estancia en UCIP > de 14 días y DOM > de 2 órganos, se tomaron como dependientes, y se ajustó el modelo al valor de PRISM. En este análisis se encontró una asociación significativa entre la presencia de falla respiratoria (OR: 14; IC 95%: 1.7-119; p = 0.01) y el uso de inotrópicos (OR: 76; IC 95%: 7-778; p = 0.000), como predictores de estos desenlaces. Adicionalmente, los aislamientos microbiológicos (OR: 3; IC 95%: 1.5-7; p = 0.002), fueron predictores de estancia hospitalaria mayor a 14 días.

### Discusión

En este estudio se observa cómo la disfunción inmunológica se asoció a peores desenlaces, como mayor mortalidad, síndrome de DOM, estancia hospitalaria y susceptibilidad a presentar más aislamiento microbiológico durante su estancia. El grupo con mayor compromiso fue el de niños con cardiopatías congénitas; sin embargo, se puede observar que la muestra estaba constituida por pacientes graves, lo cual se evidenció

**Tabla 3.** Regresión logística para predecir desenlaces como mortalidad, estancia en UCIP y SDOM ajustado al valor de PRISM

	Sig.	OR	IC 95% para OR	
			Inferior	Superior
Falla respiratoria	0.014	14.349	1.718	119.847
Uso de inotrópicos	0.000	76.409	7.495	778.920
Aislamientos	0.002	3.456	1.557	7.670

Logaritmo de la verosimilitud-2 = 142,554. R cuadrado de Cox y Snell = 0.423. R cuadrado de Nagelkerke = 0.580. SDOM: síndrome de disfunción orgánica múltiple; UCIP: unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico.

por el alto puntaje de PRISM y la alta mortalidad esperada. Igualmente, el grupo de la indicación clínica para solicitar los estudios de tamizaje, consistía en pacientes con evolución tórpida, gravedad de la enfermedad al ingreso y antecedentes considerados de riesgo, como hospitalizaciones recurrentes.

Aunque no hacía parte de los objetivos del estudio, también se observó cómo los exámenes de laboratorio poco costosos y a la cabecera del paciente en cuidado intensivo, pueden proporcionar información sobre la distribución de los linfocitos y las inmunoglobulinas y sus subconjuntos en el paciente críticamente enfermo. Se evidenció, además, que la linfopenia y la hipogammaglobulinemia, en especial de IgG, se identificaban con más frecuencia en los pacientes con disfunción inmunológica.

Por otra parte, el hallazgo de disfunción inmunológica en pacientes con cardiopatía congénita llevada a corrección se ha descrito en la literatura. Hauser et al.<sup>10</sup>, encontraron mayor prevalencia de disfunción celular y humoral, principalmente en las primeras 24 horas del posoperatorio, con tendencia a recuperar al séptimo día de estancia en UCIP. Los autores reportaron cambios en las subpoblaciones linfocitarias CD3<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup>, pero no alteraciones en CD8<sup>+</sup> y descenso en los niveles de IgG, IgM e IgA, especialmente en los pacientes con CEC, no relacionados a hemodilución. En este estudio también se pudo observar disminución en todas las subpoblaciones de linfocitos, así como en el conteo absoluto de los mismos, en pacientes con cardiopatía congénita y en aquellos sometidos a cirugía con CEC.

La hipogammaglobulinemia asociada al uso de CEC se ha descrito como un proceso secundario a la destrucción de inmunoglobulinas por el circuito y extravasación en el espacio intersticial, debido a la marcada respuesta inflamatoria y fuga capilar, condición que, por sí misma,

se ha relacionado con peores desenlaces clínicos, como mayor tiempo de ventilación mecánica, tiempo de estancia en UCIP y riesgo de infecciones secundarias<sup>10,11</sup>. Sin embargo, en este estudio no se encontró diferencia significativa en los valores absolutos de inmunoglobulinas en pacientes con cardiopatía congénita con y sin cirugía o CEC, posiblemente porque no fue posible realizar este tamizaje al 100% de la población.

La disfunción inmunológica no solo se asocia al uso de CEC, sino a factores como hipotermia o cambios súbitos en la temperatura, pinzamiento aórtico, respuesta metabólica al trauma, hipoxia y variaciones en los mecanismos reguladores de respuesta genética, incluidas las alteraciones en los genes de respuesta al estrés que afectan las células hematopoyéticas y aceleran o inducen apoptosis, probablemente secundario a niveles elevados de cortisol y catecolaminas<sup>11-13</sup>. Estas alteraciones inmunológicas, como la linfopenia, se han asociado con mayor riesgo de mortalidad en el posoperatorio cardiovascular, especialmente en menores de dos años, llevándolos a mayor tiempo de estancia clínica y a mayor riesgo a la predisposición de infecciones posoperatorias y sepsis<sup>14</sup>, y se correlacionan con los hallazgos descritos en este estudio. Estos datos sugieren que este grupo poblacional requiere especial atención en cuanto al seguimiento de la función inmunológica, porque tiene repercusión importante en desenlaces críticos, como riesgo de infecciones y sepsis secundaria.

El análisis de linfopenia por separado tiene fuerte asociación con los desenlaces, y es, entonces, un biomarcador importante para considerar inmunodisfunción, un proceso atribuido no solo al reclutamiento en el sitio de inflamación o infección, sino a apoptosis o a supresión de los precursores mieloides<sup>15,16</sup>. Se conoce en la literatura como un factor de riesgo para infecciones nosocomiales, DOM y mayor mortalidad secundaria a un proceso de apoptosis de linfocitos T y B, ya que altera la posibilidad del organismo de erradicar infecciones<sup>15</sup>. El grado de apoptosis de linfocitos también se ha relacionado con fracaso persistente de órganos múltiples, mayor tiempo de ventilación mecánica y muerte<sup>17</sup>.

Por otro lado, los pacientes con hipo-IgG en cuidado crítico se han asociado a mayores requerimientos de vasopresores, más probabilidades de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda y mayor mortalidad<sup>18,19</sup>. Estos datos, sin embargo, difieren del estudio realizado en UCIP del Hospital Universitario Clínica San Rafael de Bogotá<sup>20</sup>, en el cual no encontraron asociación entre los valores de inmunoglobulinas y la evolución de los pacientes con sepsis en cuanto a mortalidad y gravedad de la sepsis. Probablemente, en

este estudio, los resultados de hipogammaglobulinemia están influenciados por la prevalencia de la población con cardiopatía congénita y el uso de CEC en la población participante.

No solo el grado de linfopenia puede discriminar el proceso de disfunción inmunológica, sino también el análisis de las subpoblaciones de linfocitos, condición que refleja el compromiso de la respuesta inmune adaptativa y se relaciona con la gravedad y el curso clínico de la enfermedad<sup>21</sup>. Pese a ello, en este estudio no fue posible realizar un tamizaje de subpoblaciones de linfocitos al 100% de la muestra estudiada; por consiguiente, no se puede realizar un análisis al respecto. El valor pronóstico del aumento de IPL e INL en los pacientes de la UCIP, utilizados como marcadores de mortalidad en esta serie de datos, no mostró ser predictor de mortalidad.

Es importante resaltar que los pacientes con disfunción inmunológica tuvieron una asociación significativa con los hallazgos microbiológicos en los hemocultivos, lo cual confirma el riesgo y la predisposición a infecciones secundarias e incide en desenlaces secundarios, como estancia prolongada, sepsis y DOM<sup>15,22</sup>. Lo anterior también se observó en los resultados de esta población y fue predictor de estancia prolongada mayor a 14 días.

## Fortalezas

Este estudio aporta información sobre la disfunción inmunológica en el paciente crítico pediátrico y sus resultados tienen validez interna para la UCIP estudiada; además, motivan a la realización de un estudio más riguroso de linfopenia y el valor de las inmunoglobulinas, para considerar la búsqueda de marcadores pronóstico y estrategias terapéuticas que puedan ayudar a mejorar el cuidado intensivo en esta población.

Así mismo, resalta la importancia de sospechar un estado de disfunción inmunológica con laboratorios poco costosos y a la cabecera del paciente, que pueden proporcionar información para iniciar estudios de extensión de manera temprana y manejo oportuno, sobre todo en países como Colombia en donde, muchas veces, se espera a que el diagnóstico de estos estados de disfunción inmunológica se hagan con pruebas costosas y poco accesibles en todos los hospitales. Es por esto que siempre se realizan de manera tardía, haciéndose necesario, en varias ocasiones, iniciar de manera empírica una suplencia con IgG, sin tener la certeza oportuna de que los pacientes cursan con este tipo de alteraciones y sin tener un diagnóstico aún el día de su muerte.

## Limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, cuya población seleccionada se basó en el criterio de los especialistas tratantes de acuerdo con las características y la evolución de los pacientes, lo cual restringe la elaboración de un análisis extenso de los subgrupos, como, por ejemplo, relacionar variables como edad, tipo de enfermedad o causa de ingreso a UCIP con cada uno de los desenlaces. Debido a todo lo anterior, en este estudio sólo se pudo sospechar un estado de disfunción inmunológica en el 11% de la población atendida. Adicionalmente, no fue posible realizar un tamizaje de subpoblaciones linfocitarias a todos los pacientes ingresados en el estudio.

Por otro lado, a la mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita se les realizó estudio de inmunodeficiencia posterior a su procedimiento quirúrgico, lo cual podría interpretarse como el momento en el que su condición clínica era la más crítica durante su estancia y pudo haber influenciado los desenlaces clínicos encontrados.

Finalmente, a los pacientes de este estudio no se les hizo un estudio previo de inmunodeficiencia, sólo se excluyeron los que ya tenían diagnóstico confirmado de inmunodeficiencia.

Por todo lo anterior estos resultados no pueden generalizarse a otras poblaciones.

## Conclusiones

La asociación entre disfunción inmunológica, definida en esta serie de datos como linfopenia y/o hipogammaglobulinemia, se asoció con peores desenlaces, como mayor estancia en UCIP, DOM y mortalidad. Se observó que el grado de linfopenia puede discriminar el proceso de disfunción inmunológica y establecer una relación con el pronóstico en la evolución.

Muchos factores se asociaron con el desarrollo de disfunción inmunológica en esta población, por lo que se necesitan estudios prospectivos para dilucidar el manejo óptimo de esta disfunción en el paciente crítico.

## Agradecimientos

A todo el personal de la Unidad de Cuidado intensivo del Hospital Cardiovascular de Soacha, Colombia, por el conocido apoyo en la publicación de este artículo.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

## Bibliografía

1. Cui J, Wei X, Lv H, Li Y, Li P, Chen Z, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Annals of Intensive Care*. 2019;9(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0501-3>.
2. Greathouse KC, Hall MW. Critical illness-induced immune suppression: current state of the science. *American Journal of Critical Care*. 2015;25(1):85-92. DOI:10.4037/ajcc2016432.
3. Pfortmueller CA, Meisel C, Fux M, Scheffold JC. Assessment of immune organ dysfunction in critical illness: utility of innate immune response markers. *ICMx*. 2017;5(49). <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0163-0>.
4. Mathews S, Rajan A, Soans ST. Prognostic value of rise in neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) in predicting the mortality in paediatric intensive care. *Int J Contemp Pediatr*. 2019;6:1052-8.
5. Monserrat J, de Pablo R, Reyes E, Díaz D, Barcenilla H, Zapata MR, et al. Clinical relevance of the severe abnormalities of the T cell compartment in septic shock patients. *Crit Care*. 2009;13(1):R26. DOI: 10.1186/cc7731.
6. Venet F, Gebeile R, Bancel J, Guignat C, Poitevin-Later F, Malcus C, et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. *International Immunopharmacology*. 2011;11:2086-90.
7. Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, Almansa R, Rico L, Gandía F, et al. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis. *Critical Care*. 2011;15:R243.
8. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock*. 2009;32(4):379-85.
9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. Miembros de la Conferencia de consenso internacional sobre sepsis pediátrica: definiciones de sepsis y disfunción orgánica en pediatría\*. *Medicina de cuidados intensivos pediátricos*. 2005;6(1):2-8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6.
10. Hauser GJ, Chan MM, Casey WF, Midgley FM, Holbrook PR. Immune dysfunction in children after corrective surgery for congenital heart disease. *Critical Care Medicine*. 1991;19(7):874-81. DOI: 10.1097/00003246-199107000-00009.
11. Habermehl P, Knuf M, Kampmann C, Mannhardt W, Schranz D, Kuroczynski W, et al. Changes in lymphocyte subsets after cardiac surgery in children. *Eur J Pediatr*. 2003;162:15-21. <https://doi.org/10.1007/s00431-001-0892-6>.
12. Miller BE, Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11(3):355-66. DOI: 10.1016/s1053-0770(97)90106-3.
13. Jiménez-Aguilar R, Sánchez-Zaucó N, Tiburcio-Félix R, López JZ, Solano-Gutiérrez A, Riera C, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on the development of lymphopenia and sepsis after cardiac surgery in children with congenital cardiopathy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020;19:435-42. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.8241>.

14. Jones SM, McCracken C, Alsoufi B, Mahle WT, Oster ME. Association of preoperative cell counts with outcomes after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2018;106(4):1234-40. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.04.022.
15. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Medicine.* 2011;37(3):525-32 <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2088-x>.
16. Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, Warzecha KT, Roderburg C, Buendgens L, et al. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis. *J Clin Med.* 2019;8(3):353. DOI: 10.3390/jcm8030353. Erratum in: *J Clin Med.* 2019;8(9).
17. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock.* 2002;18(6):487-94. DOI: 10.1097/00024382-200212000-00001.
18. Hibbert JE, Currie A, Strunk T. Sepsis-induced immunosuppression in neonates. *Frontiers in Pediatrics.* 2018;357 <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00357>.
19. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. *Shock.* 2009;32(4):379-85. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181a2c0b2.
20. Rojas AL. Asociación entre valores de inmunoglobulinas y gravedad de sepsis en pacientes con sepsis en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitario Clínica San Rafael durante el periodo de primero julio 2010 al 30 de junio de 2011 [Tesis de Especialización, Universidad Militar Nueva Granada]. Repositorio Institucional-Universidad Militar Nueva Granada; 2012. <https://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/13/>.
21. Daix T, Guerin E, Tavernier E, Mercier E, Gissot V, Héroult O, et al. Septiflux Trial Group. Multicentric standardized flow cytometry routine assessment of patients with sepsis to predict clinical worsening. *Chest.* 2018;154(3):617-27. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.058.
22. Cui N, Wang H, Long Y, Liu D. CD8<sup>+</sup> T-cell counts: an early predictor of risk and mortality in critically ill immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Crit Care.* 2013;17(4):R157. DOI: 10.1186/cc12836.

## Ruta de atención y manejo de la dislipidemia en el paciente con síndrome coronario agudo: brechas y recomendaciones

### *The care pathway management of dyslipidemia in patients with acute coronary syndrome: gaps and recommendations*

Álvaro J. Ruiz<sup>1</sup>, Miguel Urina-Triana<sup>2\*</sup>, Juan E. Gómez-Mesa<sup>3</sup>, Andrés F. Buitrago<sup>4</sup>, Gilberto A. Castillo<sup>5</sup>, Luis E. Echeverría<sup>6</sup>, Gilberto Estrada<sup>7,8</sup>, Ángel A. García<sup>9</sup>, Efraín Gómez<sup>7,10</sup>, Daniel Isaza<sup>11</sup>, Erika Martínez<sup>12</sup>, Fernán Mendoza<sup>7</sup>, Dora I. Molina<sup>13,14</sup>, Alejandro Román<sup>15,16</sup>, Clara Saldarriaga<sup>17,18</sup>, Hernando Vargas<sup>19</sup>, Luz C. Zárate<sup>20</sup>, Etna L. Valenzuela-Plata<sup>21</sup>, Juan P. Moreno<sup>21</sup> y Andrés F. Suárez<sup>22</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá; <sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla; <sup>3</sup>Servicio de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali; <sup>4</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá; <sup>5</sup>Servicio de Cardiología, Centro Médico Imbanaco, Cali; <sup>6</sup>Clínica de Falla Cardíaca, Fundación Cardiovascular, Bucaramanga; <sup>7</sup>Servicio de Cardiología, Fundación Clínica Shaio, Bogotá; <sup>8</sup>Servicio de Hemodinamia, Fundación Clínica Shaio, Bogotá; <sup>9</sup>Unidad de Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá; <sup>10</sup>Unidad de Cuidados Coronarios, Fundación Clínica Shaio, Bogotá; <sup>11</sup>Unidad de Cuidados Coronarios, Fundación Cardioinfantil, Bogotá; <sup>12</sup>Programa de Falla Cardíaca, Clínica Iberoamericana, Barranquilla; <sup>13</sup>Centro Médico de Internistas de Caldas, Manizales; <sup>14</sup>Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales; <sup>15</sup>Unidad de Endocrinología Oncológica, Hospital San Vicente Fundación; <sup>16</sup>Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín; <sup>17</sup>Servicio de Cardiología, Clínica CardioVid, Medellín; <sup>18</sup>Programa de Falla Cardíaca, Clínica CardioVid, Medellín; <sup>19</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán; <sup>20</sup>Servicio de Cardiología, Centro Médico Imbanaco, Cali; <sup>21</sup>Equipo Médico Cardiovascular, Sanofi, Bogotá; <sup>22</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá. Colombia

### Resumen

**Objetivo:** el síndrome coronario agudo es una importante causa de morbimortalidad en Colombia, con una alta carga en calidad de vida, muertes, impacto social y costos para el sistema. El control subóptimo de las dislipidemias tiene múltiples causas, entre ellas el uso inadecuado de las estatinas, la inercia terapéutica, la baja difusión y la adopción de las guías y protocolos de manejo, adicional a las barreras de acceso a la atención y a los medicamentos, y la falta de trazabilidad en la atención a partir del evento isquémico agudo. El proyecto “Ruta de atención y manejo de los lípidos en el paciente con síndrome coronario agudo” busca identificar las brechas en la atención clínica y el manejo de la dislipidemia en los pacientes con síndrome coronario agudo en Colombia, y plantear soluciones para cerrarlas. **Materiales y método:** se realizaron 178 encuestas a profesionales médicos en instituciones de todo el país, para conocer las pautas de manejo de los pacientes con dislipidemia en el paciente con síndrome coronario agudo. Un panel de 17 expertos analizó los resultados y definió las brechas entre la práctica clínica, la evidencia disponible y el manejo recomendado, y planteó recomendaciones para cerrarlas. **Resultados y Conclusiones:** este artículo muestra las principales brechas detectadas en el manejo de la dislipidemia en pacientes con síndrome coronario agudo en Colombia, y emite recomendaciones de manejo de la dislipidemia, coherentes con las necesidades y características del Sistema de Salud colombiano.

**Palabras clave:** Dislipidemia. Síndrome coronario agudo. Enfermedad isquémica del corazón. Lípidos. Enfermedad cardiovascular. Colesterol LDL.

#### \*Correspondencia:

Miguel Urina-Triana  
E-mail: miguel.urina@unisimon.edu.co

Fecha de recepción: 23-10-2021

Fecha de aceptación: 21-04-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.21000140

Disponible en internet: 06-11-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):226-234

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abstract

**Objective:** acute coronary syndrome (ACS) is an important cause of morbidity and mortality in Colombia, imposing a heavy burden in terms of quality of life, deaths, social impact, and costs to the system. Suboptimal control of dyslipidemia, associated with inadequate statin use, therapeutic inertia, and low rate of dissemination and adoption of the management protocols and guidelines are clinical and healthcare-related factors that contribute to this situation. This is compounded by barriers that hinder access to care and medications, and the lack of care traceability after the acute ischemic event. The “Care Pathway and lipid management in patients with Acute Coronary Syndrome” project seeks to identify gaps in clinical care and the management of dyslipidemia in patients with acute coronary syndrome in Colombia and propose solutions to bridge those gaps.

**Materials and method:** to gain insights into the management of dyslipidemia in patients with ACS, 178 surveys were sent to medical professionals working in different institutions throughout the country. A panel of 17 experts analyzed the results and identified gaps in terms of clinical practice, available evidence, recommended management, and proposed recommendations to bridge those gaps. **Results and conclusions:** this paper describes the main gaps related to the management of dyslipidemia in patients with ACS in Colombia and offers recommendations by the needs and characteristics of the Colombian Health System.

**Keywords:** Dyslipidemia. Acute coronary syndrome. Ischemic heart disease. Lipids. Cardiovascular disease. LDL cholesterol.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son enfermedades comunes que se asocian con una baja supervivencia y cuya prevalencia se encuentra en aumento en todo el mundo. De esta forma, el total de casos de enfermedades cardiovasculares casi se duplicó en los últimos años, pasando de 271 millones (95% IU: 257 a 285 millones) en 1990 a 523 millones (95% IU: 497 a 550 millones) en el 2019, mientras que el número de muertes por enfermedad cardiovascular aumentó de 12.1 millones (IU del 95%: 11.4 a 12.6 millones) en 1990 a 18.6 millones (IU del 95%: 17.1 a 19.7 millones) en el 2019<sup>1</sup>.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Se calcula que en el 2015 murieron 17.7 millones de personas por ECV, lo cual representa un 31% de las muertes por todas las causas registradas en el mundo. De estas muertes, 7.4 millones se debieron a enfermedad isquémica del corazón<sup>2</sup>.

La cardiopatía isquémica es la mayor causa de muerte en el mundo: es responsable del 16% del total de las muertes. Desde el año 2000, el mayor aumento en el número de muertes corresponde a esta enfermedad, que causó más de 2 millones de defunciones en ese año y llegó a incrementarse a 8.9 millones en el 2019<sup>3,4</sup>.

La OMS también refiere que muchas de las enfermedades cardiovasculares pueden prevenirse con un diagnóstico temprano y un adecuado control de los factores de riesgo, tales como el colesterol LDL (c-LDL), el consumo de tabaco, la alimentación inapropiada, el

exceso de peso, la inactividad física y el consumo nocivo de alcohol<sup>5</sup>. No parece sorprender, entonces, que más de tres cuartas partes de la mortalidad por enfermedad cardiovascular se produzcan en los países de ingresos bajos y medios.

En Colombia, la enfermedad cardiovascular ocupa el primer lugar en prevalencia entre todas las enfermedades (28% en el 2014) y en el 2011 fue la causante del 25.4% de las muertes (107.7 muertes/100.000 habitantes), y se constituyó en la primera causa de morbimortalidad. De las enfermedades cardiovasculares, el 56.3% corresponde a infarto y angina, en tanto que el 30.6% a enfermedad cerebrovascular. Entre las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad coronaria es la primera causa de morbimortalidad en Colombia y es la responsable del 25% de las muertes por todas las causas y el 60% de las muertes por causa cardiovascular. Se estima que en el año 2015 hubo en Colombia 77.849 hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio, lo que constituye una alta carga de la enfermedad. Esto se suma al hecho de que un alto porcentaje de los pacientes que sobreviven (1 de cada 5) presentan un evento cardiovascular mayor en el transcurso del primer año siguiente al evento<sup>6-8</sup>.

Finalmente, se estima que los costos de atención de las enfermedades cardiovasculares en nuestro país son de 6.4 billones de pesos por año, entre costos directos y pérdidas secundarias<sup>9</sup>.

Un aspecto importante que debe ser considerado es que en la población de pacientes con enfermedad coronaria predominan pacientes con comorbilidades cuyo tratamiento y control tendrá un alto impacto en el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario

agudo: tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipidemia, angina previa y falla cardíaca. Muchas de las enfermedades cardiovasculares podrían prevenirse con un diagnóstico temprano y con un adecuado control de los factores de riesgo como el c-LDL, el consumo de tabaco, la dieta no saludable, el exceso de peso, la inactividad física y el consumo nocivo de alcohol.

Los siguientes aspectos clínicos y de la atención en salud podrían influir para que la enfermedad isquémica del corazón sea la primera causa de morbilidad en Colombia, muy por encima de las causas que le siguen. Pueden también ayudar a explicar por qué los informes de salud muestran que, a pesar de todos los esfuerzos, en lugar de disminuir pareciera ir en aumento:

- Alta tasa de comorbilidades: en general, los pacientes con enfermedad coronaria presentan también comorbilidades, cuyo tratamiento tendrá un alto impacto en el pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo: 50% son fumadores, 60-70% son hipertensos, 40% son diabéticos, 50-60% tienen dislipidemia, 40% tienen angina previa y el 7% falla cardíaca.
- Control subóptimo de la dislipidemia asociada con el síndrome coronario agudo, relacionada, entre otros, con el uso inadecuado de las estatinas (selección y dosis), la inercia terapéutica y la baja difusión y adopción de las guías de manejo, protocolos o consensos.
- Falta de guías o de protocolos institucionales para el manejo de los lípidos en pacientes con síndrome coronario agudo o antecedentes de infarto de miocardio/angina.
- Dificultades para acceder a la atención y a los medicamentos, entre otras razones por temas relacionados con costos tanto en los aseguradores como en los prestadores de servicios de salud.
- Un sistema de salud con una estructura de atención disgregada, compleja y sin historia clínica única que, a pesar de ser uno de los mejores del mundo en cobertura poblacional y plan de beneficios, se asocia con barreras como la falta de trazabilidad en la atención del paciente desde su evento agudo o evento índice y por el resto de las atenciones a lo largo de toda la ruta de atención, cambios del plan de tratamiento y en el nivel de atención, sin garantía de que los niveles básicos tengan el entrenamiento adecuado para el manejo de estos pacientes.

En resumen, el síndrome coronario agudo es una importante causa de morbilidad en Colombia que, a pesar de la existencia de guías de manejo y la

disponibilidad de alternativas de manejo farmacológicas y no farmacológicas, representa una carga muy alta en términos de afectación de la calidad de vida, vidas perdidas, impacto social y costos para el sistema.

En el 2018, la Encuesta ACS EuroPath I, realizada en colaboración con 555 cardiólogos de diferentes países de Europa, y en la que se recopilaban y analizaban datos clínicos de 2.775 pacientes<sup>10</sup>, identificó un control subóptimo de c-LDL en pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo, a pesar de la disponibilidad de tratamientos hipolipemiantes altamente efectivos. A partir de estas premisas, el proyecto ACS EuroPath II condujo al desarrollo de una herramienta de autoevaluación para permitirles a los profesionales de la salud mejorar la gestión de lípidos en estos pacientes de muy alto riesgo, teniendo en cuenta las nuevas guías de manejo de la dislipidemia ESC/EAS 2019<sup>11</sup>. La herramienta está basada en un cuestionario orientado a la evaluación de las prácticas clínicas propias, desde la fase aguda del síndrome coronario agudo hasta el seguimiento a los 12 meses. Después del diligenciamiento del cuestionario, la herramienta genera un informe que permite una fácil identificación de las fortalezas y las áreas de mejora, mediante una comparación visual de los resultados propios con las recomendaciones en las guías y las prácticas en otros países europeos (recopiladas gracias a la encuesta EuroPath I).

El propósito de esta herramienta de autoevaluación es contribuir a cerrar las brechas entre las guías y las prácticas clínicas y permitirles a los profesionales de la salud proponer iniciativas adaptadas a las fortalezas y áreas de mejora de su contexto local. Alings et al.<sup>12</sup> presentaron, en diferentes países europeos, ocho ejemplos de iniciativas orientadas a la optimización del manejo de lípidos en pacientes con síndrome coronario agudo, tanto en fase hospitalaria como en seguimiento, y pueden servir a los respondientes de la herramienta de autoevaluación como inspiración para sus propias iniciativas.

Puesto que la enfermedad cardiovascular es un proceso continuo que empieza con la interacción de factores de riesgo con el medioambiente, que se manifiesta en un primer evento cardiovascular mayor, es claro que, entre los objetivos terapéuticos, se debe buscar el control efectivo de los factores de riesgo antes de que este proceso se manifieste. Con base en esta premisa, a finales del 2019 el equipo médico del área cardiovascular de Sanofi Colombia propuso un proyecto sombrilla con el fin de analizar las

**Tabla 1.** Fase 1: De atención inicial

Brecha	Recomendación
<p>Brecha N.º 1: No siempre se miden los niveles de c-LDL durante la hospitalización del paciente con SCA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pueden perderse casos de hipercolesterolemia familiar (HF)</li> </ul>	<p>Se recomienda tomar un perfil lipídico (c-Total, c-LDL, c-HDL y triglicéridos) en todos los pacientes con SCA, tan pronto como sea posible durante la hospitalización (preferiblemente en las primeras 24 horas), para optimizar tempranamente el tratamiento y permitir la identificación de HF.</p>
<p>Brecha N.º 2: No siempre hay un protocolo para tamizaje y abordaje de poblaciones especiales: hipercolesterolemia familiar, lipoproteína (a), diabetes <i>mellitus</i>, enfermedad renal crónica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– c-LDL &gt; 190 mg/dl y HF</li> <li>– Lp (a) y ECVA recurrente (con nivel de c-LDL apropiado)</li> <li>– SCA y DM</li> <li>– SCA y ERC</li> </ul>	<p><b>Hipercolesterolemia familiar (HF)</b> Se recomienda sospechar HF en pacientes con SCA y cifras de c-LDL &gt; 190 mg/dl (con o sin tratamiento hipolipemiante), o con alguno de los siguientes hallazgos: historia familiar de HF o evento cardiovascular mayor temprano (&lt; 55 años en hombres y &lt; 60 años en mujeres); y aplicar alguna de las escalas diagnósticas para HF (Criterios Neerlandeses<sup>13</sup> o Escala de Simon Broome<sup>14</sup>).</p> <p><b>Lipoproteína a – Lp (a)</b> Se recomienda medir los niveles de Lp (a) en pacientes con SCA con LDL en metas y evento recurrente, o ECVA prematura o recurrente o historia familiar prematura de ECVA.</p> <p><b>Diabetes <i>mellitus</i></b> Se recomienda medir los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con SCA, al ingreso, para identificar a los pacientes diabéticos, diagnosticados o no, que necesiten una intervención terapéutica.</p> <p><b>Enfermedad renal crónica</b> Se recomienda calcular la tasa de filtración glomerular en todos los pacientes con SCA, para optimizar en forma oportuna y contundente su tratamiento hipolipemiante.</p>
<p>Brecha N.º 3: No siempre hay protocolo para el inicio de estatina en la fase aguda del SCA.</p>	<p>Se recomienda que todos los pacientes con SCA reciban una estatina de alta intensidad (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg), independientemente de los niveles basales de c-LDL.</p>
<p>Brecha N.º 4: No siempre se tiene en cuenta la cifra de triglicéridos al calcular el c-LDL.</p>	<p>Se recomienda que para el cálculo del c-LDL, se limite el uso de la fórmula de Friedewald solamente a casos en los que los triglicéridos sean &lt; 400 mg/dl. En caso contrario, se recomienda la medición directa del c-LDL.</p>

c-LDL: colesterol LDL; DM: diabetes *mellitus*; ECVA recurrente: enfermedad cardiovascular aterosclerótica recurrente; ERC: enfermedad renal crónica; HF: hipercolesterolemia familiar; Lp (a): lipoproteína a; SCA: síndrome coronario agudo.

brechas en la atención y el manejo de las comorbilidades más importantes del paciente con síndrome coronario agudo y explorar posibles soluciones en el país.

En la primera etapa, el proyecto busca: a) identificar los factores críticos y brechas en la atención clínica y el manejo de la dislipidemia en los pacientes con síndrome coronario agudo en Colombia; b) plantear soluciones que ayuden a cerrar las brechas existentes entre la práctica clínica, la evidencia disponible y el manejo recomendado en las guías clínicas de manejo; c) generar indicadores que permitan evaluar los resultados del trabajo realizado, y d) establecer una coalición entre las partes interesadas en busca del compromiso de todos los actores del sistema de salud involucrados en el manejo del paciente con síndrome coronario agudo.

En junio del 2020, una Mesa Nacional de Expertos coordinada por un médico internista lipidólogo y dos

médicos cardiólogos, expertos en lípidos y referentes académicos, que trabajaron junto con catorce expertos nacionales en dislipidemia, asumieron la responsabilidad de analizar la ruta de atención y manejo de la dislipidemia en el paciente con síndrome coronario agudo en Colombia.

Como parte del desarrollo del proyecto se identificaron inicialmente las brechas y, con base en ellas, los expertos participantes generaron una serie de recomendaciones que los coordinadores propusieron publicar, con el fin de disponer de un documento de referencia que pudiera ser consultado por las instituciones, los pagadores y las autoridades en salud, como una guía de referencia para el manejo de los pacientes con dislipidemia que han tenido un síndrome coronario agudo.

Este artículo muestra cuáles son las principales brechas detectadas en el manejo del paciente con dislipidemia que han tenido un síndrome coronario agudo en

**Tabla 2.** Fase 2: Al alta hospitalaria

Brecha N.º 5: No en todos los pacientes con SCA se establece una meta de c-LDL < 50 mg/dl o < 55 mg/dl.	Se recomienda que en todos los pacientes con SCA se establezca una meta de c-LDL < 55 mg/dl.
Brecha N.º 6: No todos los pacientes con SCA son dados de alta con tratamiento estatínico o con optimización de la terapia hipolipemiente. (Incluye estatinas, iPCK9, ezetimibe, incluirán, ácido bempedoico).	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Para todo paciente con SCA se recomienda iniciar estatina de alta intensidad (atorvastatina 40 u 80 mg o rosuvastatina 20 o 40 mg), antes del egreso, y mantener el tratamiento estatínico indefinidamente, en la dosis máxima tolerada.</li> <li>– Se recomienda que para todo paciente con SCA en tratamiento estatínico optimizado antes de la hospitalización y c-LDL ≥ 55 mg/dl se adicione ezetimibe durante la hospitalización y se mantenga de manera indefinida.</li> <li>– Se recomienda que para todo paciente con SCA en tratamiento estatínico optimizado + ezetimibe antes de la hospitalización y c-LDL ≥ 55 mg/dl, se considere la adición temprana de un iPCK-9 (incluso durante la hospitalización).</li> </ul>
Brecha N.º 7: No siempre hay programas de educación sobre el manejo y control de la dislipidemia, ni un plan de información estandarizado para pacientes y médicos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se recomienda fomentar la creación de grupos de pacientes, promover la creación de material educativo para pacientes y la estructuración de programas de educación médica continuada, vinculados a las sociedades científicas (Recomendaciones basadas en experiencia del EUROPATH 2019).</li> <li>– Se recomienda garantizar el seguimiento a la adherencia y control de la dislipidemia. (Recomendaciones basadas en experiencia del EUROPATH 2019).</li> <li>– Se recomienda entregar al paciente un documento con información sobre su condición médica, su perfil lipídico, el tratamiento, el seguimiento y las metas por alcanzar (Recomendaciones basadas en experiencia del EUROPATH 2019).</li> </ul>
Brecha N.º 8: No siempre está definido cuándo hacer el primer perfil lipídico de control ni la primera cita de control.	Se recomienda que el perfil lipídico de todos los pacientes con SCA sea tomado entre 4 y 6 semanas luego del alta hospitalaria, con el objetivo de definir si se requiere intensificación o cambio en el tratamiento hipolipemiente.
Brecha N.º 9: No se diligencia el MIPRES de manera correcta.	Se recomienda que, desde las instituciones, las sociedades científicas y las aseguradoras se instruya activamente a los médicos sobre el correcto diligenciamiento del MIPRES.

c-LDL: colesterol LDL; SCA: síndrome coronario agudo.

Colombia, y hace recomendaciones concordantes, cuya implementación pueda impactar de manera positiva los desenlaces del paciente con enfermedad coronaria.

## Materiales y método

Para el desarrollo del proyecto “Ruta de atención y manejo de los lípidos en el paciente con Síndrome Coronario Agudo”, se llevaron cabo los siguientes pasos:

- Se creó una Mesa Nacional de Expertos en Dislipidemia conformada por diecisiete médicos especialistas en Medicina Interna, Cardiología y Endocrinología, que fueron seleccionados con base en su conocimiento y experiencia en el área de la dislipidemia y su filiación a una institución considerada como Centro de Excelencia o Centro de Referencia en el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo.

Tres de los expertos seleccionados fueron designados coordinadores del proyecto.

- Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre el tema y se revisaron las políticas públicas sobre el manejo de estos pacientes.

- Por iniciativa de los coordinadores, se realizó una encuesta para conocer las pautas de manejo de los pacientes con dislipidemia a lo largo de la ruta de atención del paciente con síndrome coronario agudo. La encuesta aplicada fue una adaptación local de la Herramienta de Lípidos en Síndrome Coronario Agudo de la iniciativa EuroPath II (ACS Lipid EuroPath Tool).

La encuesta fue respondida por médicos generales y especialistas en Cardiología, Medicina Interna, Medicina de Urgencias y Endocrinología que trabajaban en las áreas de Consulta Externa, Hospitalización, Cuidado Intensivo y Urgencias de las instituciones seleccionadas.

Se diligenciaron 151 encuestas en 16 instituciones consideradas *de referencia* en el área cardiovascular: 35 en Bogotá, 26 en Medellín, 61 en Cali, Popayán y Manizales, y 29 en Barranquilla, Cartagena y Bucaramanga. Se diligenciaron 27 encuestas en otros centros

**Tabla 3.** Fase 3: En los primeros 6 meses de seguimiento

Brecha N.º 10: No siempre en pacientes con SCA se optimiza el tratamiento con estatinas.	Se recomienda que todos los pacientes con SCA reciban una estatina de alta intensidad a la mayor dosis tolerada, para alcanzar un c-LDL < 55 mg/dl.
Brecha N.º 11: No siempre en pacientes con SCA y dosis máximas toleradas de estatinas se intensifica oportunamente el tratamiento con otras terapias hipolipemiantes (ezetimibe, iPCSK9) (Incluye estatinas, iPCSK9, ezetimibe, inclisiran, ácido bempedoico).	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se recomienda la adición de ezetimibe en pacientes con antecedente de SCA fuera de metas de c-LDL (<math>\geq 55</math> mg/dl), luego de 4-6 semanas en tratamiento optimizado con estatinas.</li> <li>– Se recomienda la adición de inhibidor de la PCSK9 en pacientes con antecedente de SCA fuera de metas de c-LDL <math>\geq 55</math> mg/dl), luego de 4-6 semanas en tratamiento óptimo con estatina y ezetimibe.</li> </ul>
Brecha N.º 12: No todos los pacientes tienen acceso oportuno a estatinas, ezetimibe, iPCSK9 o a fibratos, por razones de costo o barreras administrativas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se recomienda alertar a quien corresponda (auditores, juntas médicas, entre otros) sobre el mayor riesgo de recurrencia de evento cardiovascular mayor o muerte del paciente con antecedente de SCA que requiera intensificación del tratamiento hipolipemiante, y que no lo está recibiendo a pesar de estar adecuadamente justificado.</li> <li>– Se recomienda que haya una comunicación formal conjunta de las Sociedades de Cardiología, Endocrinología, Medicina Interna y Medicina Familiar, en la que se expliquen los riesgos y peligros de no controlar adecuadamente la dislipidemia y de demorar la terapia, y que esa comunicación se entregue a los tomadores de decisiones.</li> <li>– Se recomienda que sean incluidos en el PBS ezetimibe, iPCSK9 y fibratos (ácido bempedoico e inclisiran cuando estén disponibles).</li> <li>– Se recomienda a la industria farmacéutica disminuir el costo de estatinas, ezetimibe, iPCSK9 y los fibratos (ácido bempedoico e inclisiran cuando estén disponibles) y promover la implementación de estrategias de acceso a los medicamentos (riesgo compartido, contratos innovadores, entre otros).</li> <li>– Se recomienda al Gobierno regular el costo de estatinas, ezetimibe, iPCSK9 y los fibratos (ácido bempedoico e inclisiran cuando estén disponibles).</li> <li>– Se recomienda controlar los costos de intermediación de los medicamentos hipolipemiantes en todos los actores del sistema.</li> </ul>

c-LDL: colesterol LDL; PBS: Plan básico de salud; SCA: síndrome coronario agudo.

no considerados de referencia, para analizar la concordancia de los datos con los de los centros de referencia. Se pudo evidenciar que los datos de estas instituciones fueron, en su mayoría, consistentes con los que se obtuvieron de las instituciones de referencia.

Los resultados de la encuesta fueron consolidados, analizados y compartidos por el comité asesor con los expertos integrantes de la Mesa Nacional de Expertos en SCA y Dislipidemia.

– Se llevaron a cabo cuatro sesiones de la Mesa Nacional de Expertos, durante las cuales:

- Se revisó la evidencia científica más relevante sobre la epidemiología del síndrome coronario agudo en Colombia y en el mundo, y sobre el manejo de la dislipidemia en el paciente con SCA.
- Se presentaron, analizaron y discutieron los resultados de la encuesta y, con base en los mismos, se definieron los vacíos o brechas existentes en la atención de estos pacientes.
- Se revalidaron las brechas en el manejo de los pacientes con dislipidemia y síndrome coronario agudo.

- Se plantearon soluciones/recomendaciones para cada una de las brechas con el objetivo de cerrar los vacíos existentes en la práctica clínica, optimizar el manejo de los pacientes y mejorar en términos de desenlaces los resultados del tratamiento.

La metodología para definir las brechas y las recomendaciones fue de “consenso”. Después de que cada brecha/recomendación fuera presentada al panel de expertos, todos votaron si estaban de acuerdo o en desacuerdo con las mismas. En el caso de que uno o más expertos estuvieran en desacuerdo, debían explicar, en plenaria, la razón del mismo. Posteriormente, se repitió la votación. Si las objeciones no eran aceptadas por los participantes, se definía la inclusión de la brecha/recomendación en el documento de reporte de resultados.

Un *escritor médico* registró la información contenida en las presentaciones, preguntas y respuestas, discusiones, consensos y desacuerdos durante las sesiones. Igualmente, registró el resultado de los sondeos realizados.

**Tabla 4.** Después de los primeros seis meses de seguimiento

Brecha N.º 13: Con frecuencia se suspenden o reducen las dosis de TML cuando se alcanza la meta.	Se recomienda que en pacientes con antecedente de SCA se mantenga indefinidamente la terapia hipolipemiente y en las mismas dosis (estatinas o ezetimibe o iPCSK9), aun cuando se hayan alcanzado las metas de c-LDL.
Brecha N.º 14: No hay claridad ni en el diagnóstico ni en el manejo de la intolerancia a las estatinas y se las suspende indebidamente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se recomienda modificar el tratamiento con estatinas (disminuir o suspender) en pacientes con síntomas musculares bilaterales significativos asociados con estatinas u otros hallazgos<sup>15</sup></li> <li>– Se recomienda determinar la probabilidad de que los síntomas musculares referidos por el paciente estén dados por la estatina a través de una escala dispuesta para ello (como por ejemplo, la.: escala SAMS del Consenso Canadiense<sup>15</sup>).</li> <li>– Se recomienda que el personal médico esté debidamente entrenado en el diagnóstico, seguimiento y manejo de los síntomas musculares asociados con estatinas.</li> <li>– Se recomienda educación médica continuada a través de congresos, simposios y sociedades científicas.</li> <li>– Se recomienda educar extensivamente a los pacientes en cuanto a los beneficios y la necesidad del uso de las estatinas.</li> </ul>
Brecha N.º 15: No todos los médicos conocen o aplican la Vía Clínica Colombiana para el inicio de iPCSK9.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se recomienda difundir ampliamente en las instituciones las principales conclusiones y recomendaciones propuestas en la Vía Clínica Colombiana para el uso de los iPCSK9<sup>16</sup>, las guías nacionales e internacionales y las consideraciones adicionales contenidas en este documento (ver lecturas recomendadas).</li> <li>– Se recomienda adoptar o adaptar los algoritmos de manejo para la utilización de los iPCSK9 propuestos en la Vía Clínica Colombiana, con el fin de racionalizar el uso de estas terapias hipolipemiantes de tercera línea de manejo.</li> </ul>
Brecha N.º 16: No todos los pacientes tienen acceso oportuno a iPCSK9 a pesar de que su médico lo haya indicado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se recomienda alertar a quien corresponda, de acuerdo con las barreras existentes, sobre el mayor riesgo de recurrencia de evento cardiovascular mayor o muerte del paciente con antecedente de SCA que requiera intensificación del tratamiento hipolipemiente y que no lo está recibiendo a pesar de estar adecuadamente justificado.</li> <li>– Se recomienda que haya una comunicación formal conjunta de las Sociedades de Cardiología, Endocrinología, Medicina Interna y Medicina Familiar, explicando los riesgos y peligros de no controlar adecuadamente la dislipidemia, y de demorar la terapia, y que esa comunicación se entregue a los tomadores de decisiones.</li> </ul>
Brecha N.º 17: No siempre hay criterios claros para la remisión de pacientes con SCA que estén fuera de metas de c-LDL o con posibilidad de HF a otro nivel de complejidad.	Se recomienda evaluación por un especialista en el manejo de la dislipidemia en los siguientes grupos poblacionales: a) HF; b) Falla renal crónica (TFG < 30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ); c) Intolerancia a las estatinas debidamente documentada; d) Pacientes con recurrencia de eventos a pesar de manejo óptimo con TML, y e) Pacientes que no respondan a pesar de haber agotado medicamentos de primera, segunda y tercera línea de manejo.

c-LDL: colesterol LDL; HF: hipercolesterolemia familiar; Lp (a): lipoproteína a; SCA: síndrome coronario agudo; TML: Terapia Modificadora de Lípidos - Terapia Hipolipemiente. Incluye estatinas, iPCSK9, ezetimibe, inclisiran, ácido bempedoico.

## Resultados

Las siguientes son las diecisiete brechas y las recomendaciones de los expertos para abordar factores críticos en el manejo de los lípidos en síndrome coronario agudo en Colombia, definidas en tres fases: atención inicial, alta hospitalaria, y primeros seis meses de seguimiento (Tablas 1 a 4).

## Discusión y conclusiones

Teniendo en cuenta que, pese a la existencia de guías de manejo de la dislipidemia y del síndrome coronario agudo, la morbilidad por estas causas

continúa en aumento, se desarrolló un proyecto que busca identificar las brechas en la atención clínica y el manejo de la dislipidemia en los pacientes con síndrome coronario agudo en Colombia, y se plantean soluciones que ayuden a cerrar las brechas existentes entre la práctica clínica, la evidencia disponible y el manejo recomendado en las guías clínicas de manejo.

El proyecto se inició con la realización de una encuesta para conocer las pautas de manejo de los pacientes con dislipidemia a lo largo de la ruta de atención del paciente con síndrome coronario agudo, que fue respondida por 178 médicos especialistas en Cardiología, Medicina Interna y Endocrinología que laboran

en las áreas de Consulta Externa, Hospitalización, Cuidado Intensivo y Urgencias de diferentes instituciones del país.

Los resultados de la encuesta fueron consolidados, analizados y compartidos con los expertos integrantes de la Mesa Nacional de Expertos en Síndrome Coronario Agudo y Dislipidemia que fue convocada para tal fin. Con base en su experiencia y conocimiento, los expertos hicieron recomendaciones específicas, aplicables y coherentes con las necesidades y características del Sistema de Salud Colombiano que buscan optimizar y estandarizar el manejo de la dislipidemia en el paciente con síndrome coronario agudo en el país.

Se espera que la aplicación de estas recomendaciones en todas las instituciones que manejan estos pacientes en el país impacte positivamente los desenlaces del paciente con enfermedad coronaria y contribuya a disminuir la carga de la enfermedad, a mejorar los desenlaces y a racionalizar los costos asociados al manejo de la enfermedad en Colombia.

Los principales desafíos sobre los cuales se debe trabajar en el futuro son la difusión generalizada y la aplicación de estas recomendaciones, la generación de indicadores que permitan evaluar los resultados del trabajo realizado y el establecimiento de una coalición entre todos los actores del sistema de salud involucrados en el manejo del paciente con síndrome coronario agudo en busca de una mejor la calidad de vida y el bienestar de los pacientes afectados por la enfermedad.

## Fuente

Las reuniones de expertos a partir de las cuales se elaboró este manuscrito fueron apoyadas por Sanofi. Si bien en los objetivos de estas reuniones no se consideraba publicar sus resultados, el Comité directivo del proyecto “Ruta de atención y manejo de los lípidos en el paciente con Síndrome Coronario Agudo” decidió que era un documento que podía ser útil si se conociera ampliamente.

## Agradecimientos

Los autores del artículo agradecen el apoyo dado por el Equipo Cardiovascular del Área Médica de Sanofi durante la realización de este proyecto. Integralis HGS participó como escritor médico durante las reuniones y en el proceso de elaboración del artículo.

## Financiamiento

Los autores recibieron apoyo logístico para reunirse virtualmente y económico para pagar un escritor médico por parte de Sanofi de Colombia.

## Conflicto de intereses

Los doctores Etna L. Valenzuela-Plata y Juan Pablo Moreno forman parte del equipo médico de Sanofi en el área Cardiovascular. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses para declarar para 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

- Roth G, Mensah G, Johnson C, Addolorato G, Ammirati E, Baddour L, et al. Burden of Cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
- Organización mundial de la salud. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. World Health Organization; [cited 2023 Aug 15]. 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))
- Nowbar A, Gitto M, Howard J, Francis D, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019 Jun;12(6):e005375. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005375. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31163980; PMCID: PMC6613716.
- Consultor Salud. OMS: Principales Causas de Muerte en el Mundo 2000-2019 [Internet]. 2020 [citado 15 ago 2023]. Available from: <https://consultorsalud.com/oms-principales-causas-de-muerte-en-el-mundo-2000-2019/>
- Organización Mundial de la Salud. Las 10 principales causas de defunción. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- World Health Organization. Noncommunicable Diseases - World Health Organization [Internet]. [citado 15 ago 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128038/9789241507509\\_eng.pdf?sequence=](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128038/9789241507509_eng.pdf?sequence=)
- Ruiz Morales A, Gagnon-Arpin I, Dobrescu A, Sutherland G, Villa G, García Perla J, et al. Modelling the burden of cardiovascular disease in Colombia and the impact of reducing modifiable risk factors. *Value in Health.* 2017;20(9):918. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2852>.
- Álvarez-Ceballos J, Álvarez-Muñoz A, Carvajal-Gutiérrez W, González M, Duque J, Nieto-Cárdenas O. Determinación del riesgo cardiovascular en una población. *Rev Colomb Cardiol.* 24(4):334-41. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.08.002>.
- Lopez-Perez R. Enfermedades cardíacas le cuestan a Colombia \$6,4 billones cada año [Internet]. 2017 [citado 15 ago 2023]. Disponible en: <https://www.portafolio.co/economia/lo-que-le-cuesta-a-colombia-las-enfermedades-cardiacas-509641>

10. Landmesser U, Pirillo A, Farnier M, Jukema JW, Laufs U, Mach F et al. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS Patient Pathway Project. *Atherosclerosis Supplements*. 2020;42:e49-e58.
11. Sionis A, Catapano AL, De Ferrari GM, Dudek D, Jukema JW, Landmesser U, et al. Improving lipid management in patients with acute coronary syndrome: The ACS Lipid EuroPath tool. *Atheroscler Suppl*. 2020;42:e65-ee71.
12. Alings M, Descamps O, Guillon B, Leosdottir M, Maggioni AP, Recasens L, et al. Implementation of Clinical Practices and Pathways Optimizing ACS Patient's Lipid Management: Focus on Eight European Initiatives. *Atheroscler Suppl*. 2020;42:e59-e64.
13. Austin M. Dutch Criteria for Familial Hypercholesterolemia (FH) [Internet]. [citado 15 ago 2023]. Disponible en: <https://www.mdcalc.com/calc/3818/dutch-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh>
14. Betteridge J. Simon Broome Diagnostic Criteria for Familial Hypercholesterolemia (FH) [Internet]. [citado 15 ago 2023]. Disponible en: <https://www.mdcalc.com/calc/3817/simon-broome-diagnostic-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh>
15. Mancini J, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, Prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *The Canadian Journal of Cardiology*. 2016;32: S13-S66. 10.1016/j.cjca.2016.01.00.
16. Sociedad Colombiana de Cardiología. Vía clínica para el uso de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (IPCSK9) en pacientes mayores de 13 años de edad. *Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*; 2017: e25-e28.

# Ensamble de redes neuronales artificiales ponderado mediante características operativas para el pronóstico de la insuficiencia cardíaca aguda

## Ensemble of artificial neural networks weighted by operational characteristics for prognosis of acute heart failure

John J. Sprockel<sup>1,2,3\*</sup>, Andrés Fandiño<sup>1,2</sup>, Walter G. Chaves<sup>1,2</sup>, Christian O. Benavides<sup>4</sup>  
y Juan J. Diaztagle<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital de San José de Bogotá; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud; <sup>4</sup>Departamento de Ingeniería de Sistemas, Universidad de San Buenaventura; <sup>5</sup>Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

### Resumen

**Introducción:** La insuficiencia cardíaca es una condición común, progresiva y potencialmente mortal cuyo riesgo suele sobreestimarse. Se requieren herramientas eficaces para discriminar el riesgo, por lo que se entrenó un sistema basado en el ensamble de redes neuronales para este fin. **Objetivo:** Exponer los resultados del entrenamiento y la validación interna de un sistema basado en el ensamble de un conjunto de redes neuronales artificiales para el pronóstico de la mortalidad a un mes de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda, y comparar los resultados de cada una de las redes individuales desarrolladas y cuatro sistemas de ensamble, la votación simple y AdaBoost. **Materiales y método:** A partir de una cohorte de 462 pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca descompensada se entrenaron once redes que luego se ensamblaron en cuatro sistemas: votación simple, dos sistemas ponderados por características operativas (valores predictivos y likelihood ratios) y Boosting. Se calcularon las características operativas para el pronóstico de muerte a 30 días y se compararon con el de dos reglas clínicas y una regresión logística aplicada a la misma población. **Resultados:** Los diversos métodos de ensamble obtuvieron un mejor rendimiento pronóstico que el de cada una de las redes que lo componían. La votación ponderada por valores predictivos muestra el mejor desempeño, con una exactitud del 89.0% (IC 95%: 82.6-93.2%), aunque los intervalos de confianza se superponían entre los resultados. **Conclusiones:** El ensamble de redes neuronales mediante votación ponderada por valores predictivos demostró un adecuado rendimiento para el pronóstico de muerte a treinta días en insuficiencia cardíaca aguda.

**Palabras clave:** Inteligencia artificial. Redes neuronales. Insuficiencia cardíaca. Pronóstico. Mortalidad.

### Abstract

**Introduction:** Heart failure is a common, progressive, and life-threatening condition whose risk is often overestimated. Effective tools are required to discriminate the risk and therefore a system based on the assembly of neural networks was trained for this purpose. **Objective:** To present the results of the training and internal validation of a system based on a set of artificial

**\*Correspondencia:**

John J. Sprockel  
E-mail: [jjsprockel@fucsosalud.edu.co](mailto:jjsprockel@fucsosalud.edu.co)

Fecha de recepción: 27-08-2022

Fecha de aceptación: 31-03-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.22000065

Disponible en internet: 06-11-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):235-242

[www.rccardiologia.com](http://www.rccardiologia.com)

0120-5633 / © 2023 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/>).

neural networks for the prognosis of one-month mortality in patients hospitalized for acute heart failure, and to compare the results of each of the individual networks developed and four set systems simple voting and AdaBoost. **Materials and method:** From a cohort of 462 patients diagnosed with decompensated heart failure, 11 networks were trained and then assembled using four systems: simple voting, two systems weighted by operating characteristics (predictive values and likelihood ratios) and Boosting. Operating characteristics for the 30-day prognosis of death were calculated and compared with two clinical rules and logistic regression applied to the same population. **Results:** The various ensemble methods had a better prognostic performance than each of the networks that composed them. Voting weighted by predictive values performed best, with an accuracy of 89.0% (95% CI: 82.6-93.2%) although the results' confidence intervals overlapped. **Conclusions:** The ensemble of neural networks through voting weighted by predictive values showed an adequate performance for predicting 30-day mortality in acute heart failure.

**Keywords:** Artificial intelligence. Neural networks. Heart failure. Prognosis. Mortality.

## Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es una condición clínica que alcanza niveles de epidemia y que tiene un alto impacto en los sistemas de salud pública. A través de los últimos años se ha documentado un aumento en su incidencia y prevalencia, sin ningún cambio en sus desenlaces clínicos<sup>1</sup>. Por tratarse de un síndrome clínico complejo, los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un amplio espectro de riesgo de mortalidad. Ante esta situación, la evaluación del pronóstico se convierte en un aspecto fundamental para la atención de esta entidad, en especial en el contexto de las hospitalizaciones<sup>2</sup>.

La inteligencia artificial se ha posicionado como una alternativa a las herramientas estadísticas, principalmente a la regresión logística, dentro del campo de las reglas de predicción clínicas aplicables al diagnóstico o al pronóstico, con la promesa de alcanzar una mayor capacidad de generalización de sus resultados al ser aplicado a otras poblaciones<sup>3</sup>. Al interior de este campo de acción, ocupan un puesto preponderante el uso de redes neuronales artificiales y, de forma más reciente, los sistemas de ensamble.

Una de las herramientas más reconocidas en el mundo para el pronóstico de la IC es el árbol de decisiones del ADHERE, compuesta por tres variables (hemoglobina, creatinina y BUN) desarrollada en el 2005 mediante la técnica del análisis de árbol de clasificación y regresión (CARD, una estrategia de sistemas inteligentes), la cual alcanzó un AUC de 0.68 en el desarrollo<sup>4</sup> y entre 0.58 y 0.76 en diversos estudios de validación cruzada<sup>5-7</sup>.

El objetivo de este trabajo es exponer los resultados del entrenamiento y validación interna de un sistema basado en el ensamble de un conjunto de redes neuronales artificiales para el pronóstico de la mortalidad a un mes, de los pacientes hospitalizados por

insuficiencia cardíaca aguda, y comparar los resultados de cada una de las redes individuales desarrolladas y cuatro sistemas de ensamble, la votación simple y AdaBoost.

## Materiales y método

Se utilizaron los datos de una cohorte prospectiva realizada en el Hospital San José de Bogotá, Colombia, entre febrero de 2010 y marzo de 2013<sup>8</sup>. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de IC descompensada, hospitalizados por el servicio de medicina interna, mayores de 18 años, que cumplían criterios diagnósticos de Framingham. Como criterios de exclusión se tuvieron: descompensación aguda de diabetes *mellitus*, urgencia dialítica, cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda, síndrome nefrótico, choque hipovolémico, choque séptico de cualquier origen y enfermedad neoplásica terminal.

Se recolectaron los datos sociodemográficos, clínicos, comorbilidades y examen físico, así como los siguientes laboratorios: nitrógeno ureico, creatinina, NT-proBNP, hemoglobina, sodio, troponina I de alta sensibilidad y electrocardiograma. Del reporte ecocardiográfico se obtuvo el valor de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los pacientes fueron seguidos hasta el egreso hospitalario y se documentó la mortalidad intrahospitalaria y a 30 días mediante llamada telefónica o verificación del sistema de registro nacional de defunciones (RUAF).

La selección de los datos de entrada se llevó a cabo a partir de los resultados de un estudio de cohorte previo en el cual se identificaron los factores asociados con la mortalidad mediante un análisis de regresión logística multivariada<sup>8</sup>, complementado con las variables conocidas por su relación con mortalidad que han sido incluidas en la elaboración de las

reglas de predicción GWTG (get with the guidelines)<sup>9</sup>, OPTIMIZE<sup>10</sup> y ADHERE<sup>4</sup>.

Se incluyeron las siguientes 15 variables como datos de entrada: sexo, edad mayor de 70 años, hospitalizaciones previas, antecedentes de diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica, EPOC, enfermedad coronaria, tensión arterial sistólica mayor de 150 mmHg o menor de 100 mmHg, creatinina mayor de 2.7 mg/dl, sodio inferior a 130 meq/l, nitrógeno ureico mayor de 43 mg/dl, troponina mayor de 0.1 µg/dl, NT-proBNP mayor de 4.630 pg/ml y fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 30%.

La población se dividió en dos partes: el 70% (323 pacientes) para entrenamiento y pruebas de las diferentes redes neuronales y el 30% restante (139 pacientes) para la validación del mecanismo de ensamble. Las redes neuronales fueron entrenadas mediante un algoritmo genético, compartían, dentro de su arquitectura, el estar conformadas por 15 variables de entrada, una capa oculta, una neurona de salida y función de activación sigmoidea. El número de neuronas de la capa oculta variaba entre 4, 6, 8, 10 y 12. El algoritmo genético seleccionó los pesos de las redes y fue programado en lenguaje Java. A su vez, se dividió a los 323 pacientes en un 70% para entrenamiento y un 30% para pruebas (con los 139 pacientes elegidos para la validación del mecanismo de ensamble, también se validaron las redes neuronales individuales).

La estrategia evolutiva estuvo organizada así:

- Representación de los individuos: dos vectores con los pesos que relacionan las neuronas de entrada y las de la capa oculta, y entre esta y la neurona de salida.
- Tamaño de la población: 250 individuos, 50 por cada grupo de neuronas en la capa oculta (4, 6, 8, 10 y 12).
- Inicialización de la población: se asignó de manera aleatoria el valor de los pesos.
- Mecanismo de evolución: se realizó mediante mutación (5%) y recombinación (95%).
- Selección: por torneo.
- Función de *fitness*: consistió en evaluar el resultado de cada red en cada uno de los ejemplos de entrenamiento; posteriormente, se calculaba el desempeño evaluando la precisión de cada una de ellas (número de casos correctamente discriminados sobre el total de casos evaluados), para luego seleccionar las más altas dentro de cada uno de los grupos.
- Criterio de terminación: 100 iteraciones.

Tras un gran número de experimentos con múltiples ejecuciones del algoritmo genético se seleccionaron 11 redes neuronales con el mejor desempeño basado en la exactitud, seguido por el resultado de la sensibilidad para realizar con ellas los ensambles.

Si se tiene la siguiente ecuación:

$$v_t(x_i) \begin{cases} 1 & \text{si } \rho \geq \eta \\ 0 & \text{de otra forma} \end{cases} \quad (1)$$

donde  $v_t(x_i)$  es el resultado del ensamble (0 negativo y 1 positivo).

Se pueden expresar los sistemas de ensamble de la siguiente forma:

- Votación simple: se compara la sumatoria de los positivos contra los negativos asignando como resultado el que tenga el mayor número de votos.

En la ecuación 1,  $\rho$  es el contador de los resultados positivos y  $\eta$  el contador de los casos negativos.

- Votación ponderada por valores predictivos: se suma a un contador de positivos o negativos el respectivo valor predictivo positivo (VPP) multiplicado por dos o negativo (VPN) obtenido en la fase de pruebas.

En este caso se reemplaza en la ecuación 1,

$$\rho = \sum_{si h_t=1} w_p \quad y \quad \eta = \sum_{si h_t=0} w_n, \text{ siendo } h_t \text{ el resultado de la red neuronal. En este caso } w_p = 2 * VPP \text{ para los resultados positivos y } w_n = VPN \text{ para los negativos.}$$

- Votación ponderada por razón de verosimilitud (likelihood ratio, LR): se efectuó obteniendo un valor que ponderaba por igual los resultados positivos o negativos de cada red neuronal; el factor de ponderación se obtenía de dividir el LR positivo sobre el LR negativo.

Para la ecuación 1,  $\rho = \sum_{si h_t=1} w_p$  y  $\eta = \sum_{si h_t=0} w_n$ , en este caso  $w_p = w_n = LR^+ / LR^-$ .

- AdaBoost: consiste en una votación ponderada cuyos pesos se obtenían a través del algoritmo de boosting más popular; entrenado a partir de la maximización de  $\epsilon_t$ , la suma ponderada del error para los puntos mal clasificados:

$$\epsilon_t = \sum_{h_t(x_i) \neq y_i} w_{i,t}; \text{ donde } h_t(x_i) \text{ es el resultado dado por cada una de las redes neuronales para cada caso } (x_i) \text{ del entrenamiento, } y_i \text{ son las salidas esperadas para cada caso y } w_{i,t} \text{ son los pesos para cada uno de los clasificadores en el momento de entrenamiento } t.$$

Luego se calcula  $\alpha_t$  a partir de la fórmula  $\alpha_t = \frac{1}{2} \ln \left( \frac{1 - \epsilon_t}{\epsilon_t} \right)$ , con lo que se procede a actualizar los pesos  $w_{i,t+1} = w_{i,t} e^{-y_i \alpha_t h_t(x_i)}$ .

El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico STATA 12. La descripción de las variables continuas se hizo mediante medidas de tendencia central y de dispersión, mientras que las variables categóricas con frecuencias absolutas y relativas. Se calcularon las características operativas (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud) para el pronóstico de muerte a 30 días de cada una de las redes y de los sistemas de ensamble. Se realizó el cálculo de los respectivos intervalos de confianza del 95% para cada uno de los resultados obtenidos.

## Resultados

La base de datos de los pacientes estuvo constituida por 462 pacientes con promedio de edad de 72.4 ( $\pm$  12.7) años, de los cuales 240 (51.9%) fueron mujeres; las comorbilidades que se presentaron con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial crónica (80.5%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (43.7%) y diabetes *mellitus* tipo 2 (23.3%) (Tabla 1). La mortalidad a 30 días fue del 13.8% (64 pacientes). En promedio, la presión arterial sistólica al ingreso fue de 131.6 mmHg, 375 (81.1%) tuvieron una frecuencia cardíaca superior a 70 lpm. Entre los hallazgos de laboratorio relevantes, 47 (10.2%) presentaron niveles de creatinina mayor de 2 mg/dl y 98 (21.2%) hiponatremia.

En la población de pruebas, las redes neuronales individuales mostraron resultados de precisión entre 66 y 81%, sensibilidad entre 25 y 50% y especificidad entre 68 y 90% (Tabla 2). La mejor red neuronal alcanzó una exactitud del 81%, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 25% en la población de validación.

Los diversos métodos de ensamble obtuvieron un mejor rendimiento pronóstico que el de cada una de las redes que lo componían. La votación ponderada por valores predictivos mostró una tendencia hacia un mejor desempeño, con una exactitud del 89%, una sensibilidad del 26% y una especificidad del 99% en la población de validación; aunque existe una amplia superposición entre los intervalos de confianza de las diferentes herramientas de sistemas inteligentes (Tabla 3 y Fig. 1), se debe anotar que tuvo la mayor razón de disparidad diagnóstica, con 41.4.

## Discusión

Los sistemas inteligentes se definen como aquellos intentos de emular la inteligencia humana, mientras favorecen el razonamiento y aprendizaje llevado a

**Tabla 1.** Descripción de las características de la población

Característica		
Edad en años, promedio (DE)	72.4	(12.7)
Sexo femenino, n (%)	240	(51.9)
Comorbilidades, n (%)		
Hipertensión arterial	372	(80.5)
Enfermedad coronaria	87	(18.8)
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	108	(23.3)
Enfermedad renal crónica	66	(14.2)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	202	(43.7)
Arritmia cardíaca	84	(18.1)
Hallazgos paraclínicos		
Creatinina, mediana (RIQ) mg/dl	1.0	(0.8-1.4)
Creatinina > 2 mg/dl, n (%)	47	(10.2)
Sodio, promedio (DE) meq/l	138.1	(5.5)
Hiponatremia, n (%)	98	(21.2)
BUN, mediana (RIQ) mg/dl	24	(18-35)
Troponina I, mediana (RIQ) $\mu$ g/dl	0.04	(0.015-0.09)
Troponinas positivas, n (%)	41	(9.7)
NTproBNP, mediana (RIQ) pg/ml	4630	(1780-12068)
NTproBNP > 125 pg/ml, n (%)	426/438	(97.2)
Hemoglobina, promedio (DE) g/dl	13,6	(2.9)
Hemoglobina menor 12 g/dl, n (%)	144	(31.1)
FEV1 menor del 40%, n (%)	143	(32.9)
Clase funcional ingreso (%)		
II	26	(5.6)
III	167	(36.1)
IV	269	(58.2)
Hospitalización previa por IC (%)	223	(47.3)
Medicación previa al ingreso (%)		
Betabloqueador	190	(41.1)
ARA II	163	(35.2)
IECA	155	(33.5)
Antagonista de la aldosterona	107	(23.1)
Marcapaso/Cardiodesfibrilador (%)	12/461	(2.6)

DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico; BUN: nitrógeno ureico; NTproBNP: fracción N terminal del péptido natriurético auricular tipo B; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IC: insuficiencia cardíaca; rpm: respiraciones por minuto; FEV1: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

cabo en ambientes inciertos o con alto grado de imprecisión<sup>11</sup>; es un término que es sinónimo, hasta cierto punto, con los de inteligencia computacional y reconocimiento de patrones. Los sistemas basados en ensamble han sido postulados como una solución teórica para varios problemas de las reglas de predicción, principalmente la capacidad de generalización, pero también en aquellas situaciones en las que se cuenta con datos muy escasos<sup>12</sup>.

En la tabla 4 se presentan los resultados de los diez estudios hallados en la literatura que evalúan diversos modelos de predicción de mortalidad intrahospitalaria y

**Tabla 2.** Características operativas de las once mejores redes neuronales entrenadas por el algoritmo genético (los resultados expresan el comportamiento en las diferentes poblaciones así: entrenamiento/pruebas/validación)

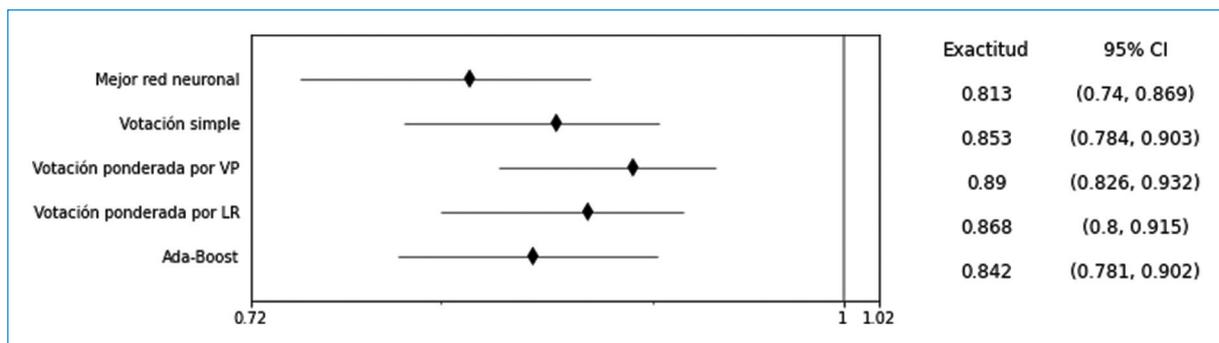
	Red neuronal artificial										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Entradas	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
Neuronas en capa oculta	12	8	12	10	10	8	8	10	6	8	12
Sensibilidad	41/40/45	27/53/40	58/46/35	55/66/50	37/46/60	51/20/15	31/46/35	34/40/30	31/33/35	44/46/45	17/33/25
Especificidad	73/80/77	78/82/87	75/80/78	71/71/68	71/78/70	85/90/89	79/80/77	75/80/79	82/81/83	71/73/79	90/93/90
VPP	18/27/25	16/36/34	25/30/21	21/30/21	16/28/25	34/27/18	18/30/20	16/27/20	20/25/25	18/24/27	20/50/25
VPN	88/89/88	88/90/89	92/89/87	91/92/89	88/88/91	92/86/86	88/89/87	88/88/87	89/87/88	89/88/89	88/88/87
Exactitud	69/74/72	72/78/80	73/75/71	69/71/66	67/73/69	80/79/78	73/75/71	69/74/72	75/74/76	68/69/74	80/84/81

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

**Tabla 3.** Características operativas de las herramientas evaluadas (en porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza)

	Mejor red neuronal	Sistemas de ensamble			
		Votación simple	Ponderada por valores predictivos	Ponderado por LR	AdaBoost
Número de entradas	15	11	11	11	11
Características operativas, % (IC 95%)					
Sensibilidad	25.0 (11.2-46.9)	31.6 (15.4-54.0)	26.3 (11.8-48.8)	42.1 (23.1-63.7)	25.0
Especificidad	90.8 (84.2-94.8)	94.0 (88.2-97.1)	99.1 (95.3-99.8)	94.0 (88.2-97.1)	94.1
VPP	31.3 (14.2-55.6)	46.2 (23.2-70.9)	83.3 (43.6-97.0)	53.3 (30.1-75.2)	41.7
VPN	87.8 (80.9-92.5)	89.4 (82.8-93.7)	89.2 (82.7-93.5)	90.0 (84.5-94.8)	88.2
Exactitud	81.3 (74.0-86.9)	85.3 (78.4-90.3)	89.0 (82.6-93.2)	86.8 (80.0-91.5)	84.2 (78.1-90.2)

LR: likelihood ratio; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.



**Figura 1.** Forest plot con los resultados de la exactitud de la mejor red neuronal individual y de los modelos de ensamble con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

a 30 días mediante el uso de sistemas inteligentes<sup>4,6,13-20</sup>. Se encuentra, con frecuencia, el uso de árboles de decisiones (en 6 casos)<sup>4,6,15-17,20</sup> incluyendo 4 casos con

*random forest*<sup>14,15</sup>, un modelo innovador (Patient specific Markov blanket global structure algorithm<sup>19</sup>), dos casos de Boosting<sup>15,18</sup> y dos utilizaron máquinas de vectores

**Tabla 4.** Estudios que evalúan diversos modelos de predicción de mortalidad en insuficiencia cardiaca mediante el uso de sistemas inteligentes

Autor y fecha	Herramienta de sistemas inteligentes	Desenlace	Tiempo	BD u hospital	n	C (o AUC)
Gambarte, 2021 <sup>13</sup>	Red neuronal (perceptrón multicapa con dos capas ocultas)	Mortalidad a 30 días	2005-2019	Hospital Alemán de Buenos Aires, Argentina	483	0.82
Kwon, 2019 <sup>14</sup>	Deep neural network (DAHF, con tres capas ocultas)	Mortalidad intrahospitalaria	2016-2017	Korean Acute Heart Failure (KorAHF) registry	Entrenamiento: 6724 Pruebas: 4.759.	0.880
	Random forest					0.756
	Logistic regression					0.720
	Support vector machine					0.723
	Bayesian network					0.730
Panahiazar, 2015 <sup>15</sup>	Random forest	Mortalidad a 1 año	1993-2013	Mayo Clinic	Entrenamiento: 1.560 Pruebas: 3.484	0.62 (0.80)
	Support vector regression					0.56 (0.46)
	Decision tree					0.6 (0.66)
	Ada boost					0.59 (0.74)
	Logistic regression					0.68 (0.81)
Zhang, 2013 <sup>16</sup>	Chi-square automatic interaction detector (CHAID) decision trees	Muerte y/o hospitalización por empeoramiento de la ICC a 1 año (muerte a 1 año)	ND	Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) Study	Entrenamiento: 284 Pruebas: 160	0.797 (0.892)
	LR					0.738 (0.858)
Tomcikova, 2013 <sup>17</sup>	classification and regression tree analysis (CART)	Muerte intrahospitalaria	2006-2009	Acute Heart Failure Database–Main registry	Entrenamiento: 2.543 Pruebas: 1.387	0.823
						0.832
Austin, 2011 <sup>18</sup>	Boosted classification trees (AdaBoost)	Muerte a 30 días	1999-2001	EFFECT study	8.240	Sens: 13% Espec: 98%
Austin, 2010 <sup>6</sup>	Cinco modelos de regresión logística	Mortalidad intrahospitalaria	1999-2001	EFFECT study	Entrenamiento: 8.236 Pruebas: 7.608	0.747-0.775
	Tres modelos de árboles de regresión					0.620-0.651
Visweswaran, 2010 <sup>19</sup>	Patient specific Markov blanket global structure algorithm (PSMBI-MS)	Muerte a 90 días	1999	ND	Entrenamiento: 7.453 Pruebas: 3.735	
	PSMBg-MA					
	LR					
Abraham, 2008 <sup>20</sup>	Classification and regression tree analysis (CART)	Muerte intrahospitalaria	ND	OPTIMIZE HF	37.548	0.683
Fonarow, 2005 <sup>4</sup>	Classification and regression tree analysis (CART)	Mortalidad intrahospitalaria	2001-2003	ADHERE	Entrenamiento: 33.046 Pruebas: 32.229	0.687
						0.668

ND: no hay datos disponibles.

El artículo de Visweswaran et al. no describe los resultados con las características operativas sino por el error.

de soporte<sup>14,15</sup>; las redes neuronales fueron aplicadas en dos casos<sup>13,14</sup>. Tres estudios compararon varios modelos de inteligencia artificial<sup>6,14,15</sup>, mientras que en 5 casos fueron comparadas con regresiones logísticas<sup>4,6,14,15,19</sup>. Dos trabajos contaron con una población inferior a 500 pacientes<sup>13,16</sup>. El mejor desempeño lo alcanzó DAHF, un modelo de red neuronal profunda (3 capas ocultas con 33 neuronas) desarrollado a partir de un gran registro multicéntrico coreano por el grupo de Kwong<sup>14</sup> en 2019, que alcanzó un AUC de 0.88.

Aunque no pueda ser calificado del todo como un modelo de inteligencia artificial, un trabajo de 2010 presenta un modelo que realiza el ensamble mediante bootstrapping de un conjunto de regresiones logísticas con 16 variables procedente del análisis de 1.372 pacientes; así mismo, demostró buena discriminación de la mortalidad a 30 días (estadístico C de 0.86) y la readmisión (estadístico C de 0.72), que fue mejor que la regla del ADHERE<sup>21</sup>.

Los resultados sugieren que el sistema desarrollado tiene un buen comportamiento en la determinación del pronóstico de mortalidad de la IC a 30 días, con un rendimiento comparable al de los sistemas con mejor desempeño encontrados en la revisión bibliográfica. A diferencia de ellos, se incluyó como entrada la medición del péptido natriurético de tipo B (NT-proBNP), que podría ser una de las posibles explicaciones de dicho resultado. En un trabajo realizado en esta misma población se evaluó el desempeño de tres de las reglas de predicción clínica más conocidas, con resultados muy pobres, con AUC de 0.63 (IC 95% 0.53-0.73) para el OPTIMIZE, de 0.57 (IC 95% 0.49-0.65) para el GWTG y de 0.58 (IC 95% 0.47-0.68) para el árbol de decisiones del ADHERE<sup>22</sup>. Los resultados obtenidos mostraron un patrón inverso en cuanto a las sensibilidades y especificidades, siendo en el presente ensayo más alta la especificidad con baja sensibilidad, lo cual podría ser importante en la toma de decisiones al definir la disposición de los pacientes.

En un trabajo anterior, se describió una nueva estrategia de ensamble que se basaba en el desempeño estadístico a través de las características operativas de una prueba, aplicado al diagnóstico del infarto agudo de miocardio<sup>23</sup>. En esa oportunidad se obtuvieron resultados similares a los de este trabajo, con rendimientos superiores de los ensambles al de los componentes individuales, pero no se comparó con otras herramientas populares de ensamble. Esta vez se utilizó boosting como comparador, que es reconocido ampliamente como una de las estrategias más difundidas de ensamble, y se obtuvo un resultado muy similar.

Es preciso aceptar que existen mejores algoritmos de entrenamiento para las redes neuronales que el algoritmo genético; aquí, su uso se explica por la posibilidad de entrenar un número mayor de redes en cada corrida de éste. Además, en nuestro trabajo la investigación se centraba en la comparación de los mecanismos de ensamble y, para poder hacer visible el efecto de la combinación, se requería que los elementos constituyentes tuvieran un desempeño regular.

Como limitaciones del presente trabajo se reconoce que la procedencia de los pacientes haya sido de un único centro, y que, además, puede ser posible que el número de desenlaces (13.8%) fuera pequeño para la elaboración de un modelo predictivo, con lo cual se pudieron dejar subrepresentadas poblaciones de interés, pero precisamente esta es una de las ventajas teóricas de las estrategias de ensamble.

Se convierten en fortalezas el uso de un amplio número de experimentos para la construcción y selección de las redes neuronales (a diferencia de la conducta *a priori* que suele usarse), así como la comparación de diferentes mecanismos de ensamble, que incluyó al AdaBoost.

Como trabajo futuro se deberá buscar la inclusión del modelo en una herramienta para la toma de decisiones aplicable en la práctica diaria de la disposición de los pacientes que consultan por descompensación de la IC, comparándolo con otras escalas o la decisión del médico tratante.

## Conclusiones

El ensamble de redes neuronales mediante un sistema de votación ponderada centrado en las características operativas de la prueba mediante los valores predictivos demostró un adecuado rendimiento para el pronóstico de muerte a 30 días en IC descompensada, mejorando el desempeño de cada unas de las redes neuronales que la componían; el desempeño se comportó de forma similar al del sistema de ensamble por AdaBoost.

## Financiamiento

Los autores declaran que el presente trabajo no recibió financiación para su conducción, análisis ni escritura.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses referido al presente trabajo de investigación.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Liu L, Eisen HJ. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiol Clin.* 2014;32(1):1-8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009.
- Rahimi K, Bennett D, Conrad N, Williams TM, Basu J, Dwight J, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(5):440-6. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.04.008.
- James CA, Wachter RM, Woolliscroft JO. Preparing clinicians for a clinical world influenced by artificial intelligence. *JAMA.* 2022;327(14):1333-4. DOI:10.1001/jama.2022.3580.
- Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA.* 2005;293(5):572-80. DOI: 10.1001/jama.293.5.572.
- Auble TE, Hsieh M, McCausland JB, Yealy DM. Comparison of four clinical prediction rules for estimating risk in heart failure. *Ann Emerg Med.* 2007;50(2): 127-35. e1-2. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2007.02.017.
- Austin PC, Tu JV, Lee DS. Logistic regression had superior performance compared with regression trees for predicting in-hospital mortality in patients hospitalized with heart failure. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(10):1145-55. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.12.004.
- Scrutinio D, Ammirati E, Passantino A, Guida P, D'Angelo L, Oliva F, et al. Predicting short-term mortality in advanced decompensated heart failure - role of the updated acute decompensated heart failure/N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide risk score. *Circ J.* 2015;79(5):1076-83. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-1219.
- Chaves WG, Diaztagle JJ, Sprockel JJ, Hernandez JI, Benavidez J, Henao D, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada. *Acta Med Colomb.* 2014; 39(4):314-20.
- Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, Albert NM, Hernandez AF, Peterson ED, 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;3:25-32. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.854877.
- Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiadu M, Greenberg BH, 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;52:347-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.028.
- Negnevitsky M. *Artificial Intelligence: A Guide to Intelligent Systems.* 2<sup>nd</sup> ed. Addison Wesley; 2004.
- Polikar R. Ensemble based systems in decision making. *Circuits and Systems Magazine, IEEE.* 2006;6(3):21-45. DOI: 10.1109/MCAS.2006.1688199.
- Gambarte MJ, Higa C, Novo F, Ciambone GM, Tupayachi Villagomez OD, Ginesi A, et al. Comparación pronóstica entre *scores* de riesgo y la aplicación de redes neuronales para la predicción de la mortalidad a corto y mediano plazo en pacientes con insuficiencia cardiaca. *Rev Argent Cardiol.* 2021;89(5):435-46. DOI: 10.7775/rac.es.v89.i5.20434.
- Panahiazar M, Taslimitehrani V, Pereira N, Pathak J. Using EHRs and machine learning for heart failure survival analysis. *Stud Health Technol Inform.* 2015;216:40-4.
- Kwon JM, Kim KH, Jeon KH, Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Artificial intelligence algorithm for predicting mortality of patients with acute heart failure. *PLOS ONE.* 2019;14(7):e0219302. DOI: 10.1371/journal.pone.0219302.
- Zhang J, Goode KM, Rigby A, Balk AHMM, Cleland JG. Identifying patients at risk of death or hospitalisation due to worsening heart failure using decision tree analysis: evidence from the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *Int J Cardiol.* 2013;163(2):149-56. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.06.009.
- Tomcikova D, Felsoci M, Spinar J, Miklik R, Mikusova T, Vitovec J, et al. Risk of in-hospital mortality identified according to the typology of patients with acute heart failure: Classification tree analysis on data from the Acute Heart Failure Database—Main registry. *J Crit Care.* 2013;28:250-8. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2012.09.014.
- Austin P, Lee D. Boosted classification trees result in minor to modest improvement in the accuracy in classifying cardiovascular outcomes compared to conventional classification trees. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1(1):1-15.
- Visweswaran S, Angus DC, Hsieh M, Weissfeld L, Yealy D, Cooper GF. Learning patient-specific predictive models from clinical data. *J Biomed Inform.* 2010;43(5): 669-85. DOI: 10.1016/j.jbi.2010.04.009.
- Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, Stough WG, Gheorghiadu M, Greenberg BH, 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;52(5):347-56. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.028.
- Amarasingham R, Moore BJ, Tabak YP, Drazner MH, Clark CA, Zhang S, et al. An automated model to identify heart failure patients at risk for 30-day readmission or death using electronic medical record data. *Med Care.* 2010;48(11):981-8. DOI: 10.1097/MLR.0b013e3181ef60d9.
- Sprockel J, Alfaro L, Cifuentes J, Jimenez M, Baron R, Chaves Santiago WG. Prognostic scores for risk stratification in patients with acute heart failure. *Rev Argent Cardiol.* 2016;84(6):574-80. DOI: 10.7775/rac.es.v84.i6.9823.
- Sprockel JJ, Gonzalez E. Assembly of neural networks within a federation of rational agents for the diagnosis of acute coronary syndromes. In: Bramer M, Petridis M. (eds.). *Research and Development in Intelligent Systems XXXII* [Internet]. Springer International Publishing; 2015. p. 289-300. [http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-25032-8\\_22](http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-25032-8_22).

# Registro colombiano de trasplante cardíaco: año 1985-2021

## Colombian Heart Transplant Registry: 1985-2021

Juan E. Gómez-Mesa<sup>1,2,3\*</sup>, Francisco L. Uribe-Buriticá<sup>1,2</sup>, Stephania Galindo-Coral<sup>1,2</sup>,  
Noel A. Flórez<sup>1,2</sup>, Pastor Olaya-Rojas<sup>1,2</sup>, Diana C. Carrillo-Gómez<sup>1,2</sup>, Juan D. López-Ponce de León<sup>1,2,3</sup>,  
Álvaro M. Quintero-Ossa<sup>3,4</sup>, Luis E. Echeverría-Correa<sup>3,5</sup>, Fernán Mendoza-Beltrán<sup>3,6</sup>,  
Alejandro Mariño-Correa<sup>3,7</sup>, María J. Rodríguez-González<sup>3,8</sup>, Carlos A. Arias-Barrera<sup>3,9</sup>,  
Carlos A. Plata-Mosquera<sup>3,10</sup>, Eduardo J. Echeverri-Navarrete<sup>3,11</sup> y Juan M. Senior-Sánchez<sup>3,12</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali; <sup>2</sup>Departamento Ciencias Clínicas, Universidad Icesi, Cali; <sup>3</sup>Capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar, Asociación Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Bogotá; <sup>4</sup>Departamento de Cardiología, Clínica CardioVid, Medellín; <sup>5</sup>Departamento de Cardiología, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca; <sup>6</sup>Departamento de Cardiología, Fundación Clínica SHAIO, Bogotá; <sup>7</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá; <sup>8</sup>Departamento de Cardiología, Fundación Cardioinfantil, Bogotá; <sup>9</sup>Departamento de Cardiología, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá; <sup>10</sup>Departamento de Cardiología, DIME Clínica Neurocardiovascular, Cali; <sup>11</sup>Departamento de Cardiología, Centro Médico Imbanaco, Cali; <sup>12</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín. Colombia

## Resumen

**Introducción:** El trasplante cardíaco tiene como objetivo principal mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con falla cardíaca avanzada. Pocos países en Latinoamérica tienen un sistema nacional de registro de trasplante de órganos sólidos, incluido corazón. En el caso de Colombia, cada institución maneja sus propias estadísticas. **Objetivo:** Describir la evolución de los trasplantes cardíacos realizados en Colombia desde sus inicios, como parte de la estrategia de implementación de un registro nacional de trasplante cardíaco. **Materiales y método:** Estudio descriptivo acerca de los trasplantes cardíacos realizados en las instituciones de Colombia que han hecho trasplante cardíaco en cualquier momento, desde el 01 de enero del 1985 hasta el 31 de diciembre del 2021. La información fue recolectada en un formato electrónico a través del capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar de la Asociación Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. **Resultados:** se identificaron 10 instituciones que han realizado al menos un procedimiento de trasplante cardíaco en un período de 36 años (1985 a 2021), para un total de 1.451 trasplantes cardíacos. De estos procedimientos, 1.327 (91%) se realizaron en población adulta, 124 (9%) en población pediátrica y 80% en población masculina. Por otro lado, se han hecho 26 trasplantes cardíacos combinados (23 corazón/riñón y 3 corazón/pulmón) y 16 retrasplantes cardíacos. **Conclusión:** El número de trasplantes cardíacos que se realizan en Colombia es cada vez mayor. A pesar de las dificultades económicas, geográficas, logísticas, de disponibilidad de donantes, entre muchas otras, las instituciones trasplantadoras de Colombia, junto con el Instituto Nacional de Salud, continúan trabajando para lograr una mejor y mayor cobertura en salud de la población con falla cardíaca avanzada que requiere trasplante cardíaco y de los pacientes que son llevados a trasplante cardíaco. Este artículo pretende ser el inicio de un registro nacional de trasplante cardíaco.

**Palabras clave:** Trasplante cardíaco. Instituciones. Colombia.

### \*Correspondencia:

Juan E. Gómez-Mesa  
E-mail: [juan.gomez.me@fvl.org.co](mailto:juan.gomez.me@fvl.org.co)

Fecha de recepción: 12-12-2022

Fecha de aceptación: 13-06-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.22000105

Disponible en internet: 06-11-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):243-248

[www.rccardiologia.com](http://www.rccardiologia.com)

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Abstract

**Introduction:** the main goal of heart transplantation is to improve the quality of life and survival of patients with advanced heart failure. Few Latin American countries have a national registry of solid organ transplants, including heart transplants. In Colombia, each institution handles its own statistics. **Objective:** To describe the development of heart transplantation in Colombia from its beginning, as part of the strategy for implementing a national heart transplant registry. **Materials and method:** a descriptive study of the heart transplants performed in all Colombian institutions that performed heart transplants at any time between January 1, 1985, and December 31, 2021. The information was gathered in an electronic format through the Heart Failure, Heart Transplant and Pulmonary Hypertension Chapter of the Asociación Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular [Colombian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery Association]. **Results:** ten institutions were found in which at least one heart transplant had been performed over a 36-year period (1985 to 2021), for a total of 1,451 heart transplants. Of these procedures, 1,327 (91%) were in adults, 124 (9%) in children, and 80% in males. Furthermore, 26 combined heart transplants have been performed (23 heart/kidney and three heart/lung) as well as 16 heart retransplants. **Conclusion:** the number of heart transplants performed in Colombia is growing. Despite economical, geographical, logistical and donor availability difficulties, among many others, the Colombian transplant institutions, together with the Instituto Nacional de Salud [National Institute of Health], continue to work toward a better and fuller healthcare coverage for those with advanced heart failure requiring heart transplantation and for patients undergoing heart transplantation. This article seeks to initiate a national heart transplant registry.

**Keywords:** Heart transplantation. Institutions. Colombia.

## Introducción

La falla cardíaca es un problema de salud creciente que afecta aproximadamente a 23 millones de personas en el mundo<sup>1</sup>. El trasplante cardíaco (TC) es el tratamiento definitivo para aquellos pacientes con falla cardíaca (FC) avanzada o refractaria y que no han respondido a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Este procedimiento se asocia a una sobrevida mayor del 90% después del primer año de realizado y una mediana de supervivencia de un poco más de 10 años<sup>2</sup>.

La Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT) publica anualmente, desde 1992, un registro (Registro Internacional de Trasplantes de Órganos Torácicos/ISHLT Registry) que contiene datos relacionados con este procedimiento en el mundo, principalmente de Estados Unidos y Europa. Desde el año 2013, este reporte incluye datos de los donantes y receptores, además de información relacionada con la etiología de la FC, uso de terapia de inducción e inmunosupresión, retrasplantes, falla del injerto y complicaciones a corto y largo plazo, entre otras, y a partir del 2017 se adicionaron otras variables, como el tiempo de isquemia del injerto. Desde enero de 1992 hasta el 30 de junio del 2018, se han reportado 108.034 TC en adultos en el ISHLT Registry<sup>3</sup>. El número de TC reportados en este registro es significativamente mayor ahora que hace una década, debido principalmente a un mayor volumen de instituciones en el mundo que están realizando este procedimiento y, por otro lado, cada vez más programas de trasplantes en los países en desarrollo y en otras partes del mundo han comenzado

a aportar datos a este registro. De acuerdo con estadísticas recientes del ISHLT Registry, la mayoría de los programas de TC para adultos realizan entre 10 y 19 procedimientos por año, mientras que solo 12 centros mundiales realizan 50 o más trasplantes por año<sup>3</sup>.

En Colombia, el primer TC se realizó en 1985 en la Clínica CardioVid de Medellín, mientras que la primera clínica de FC se implementó en 1995 en la Fundación Clínica Shaio de Bogotá<sup>4</sup>.

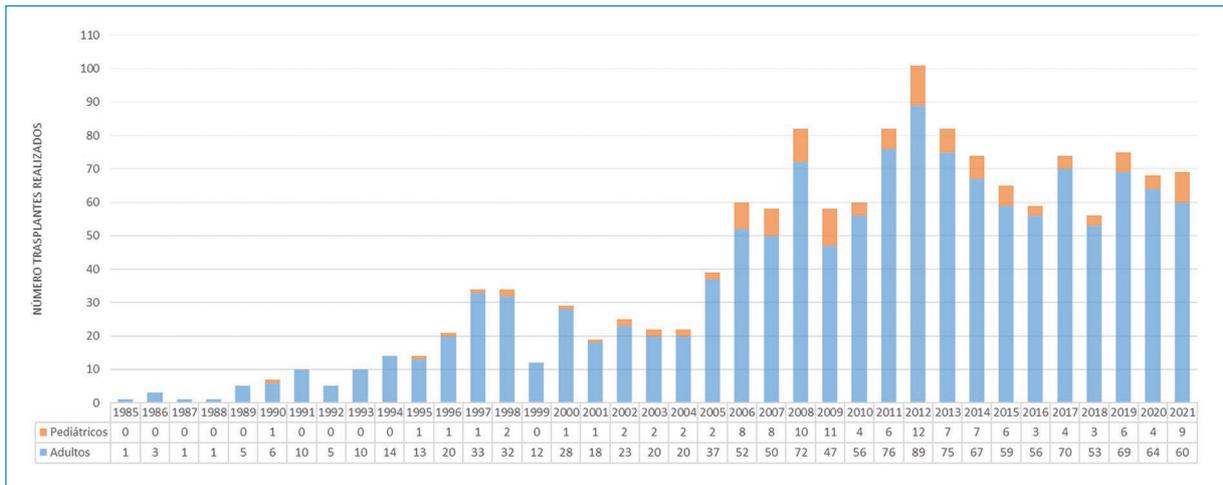
En Colombia no existe un registro estructurado integrado y multicéntrico que permita caracterizar los receptores de corazón. Por lo anterior, este estudio pretende describir el consolidado de TC realizados en Colombia desde el año 1985 hasta el año 2021; se espera que esta información sirva de punto de partida para implementar un registro nacional de TC tal como los que se utilizan en diferentes países.

## Materiales y método

Se realizó un estudio observacional descriptivo mediante un cuestionario estructurado que se aplicó desde el Capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar de la Asociación Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Se buscaba incluir datos relacionados con los TC efectuados desde el 1.º de diciembre de 1985 hasta el 31 de diciembre del 2021 en todas las instituciones de Colombia que hayan realizado este procedimiento. Se solicitó información relacionada con el número de procedimientos hechos y las características adicionales que incluyeron tipo de

**Tabla 1.** Número de procedimientos realizados (1985 a 2020 y 2021)

Procedimiento	1985-1994	1995-2004	2005-2014	2015-2021	Total
Trasplante cardíaco	55	223	678	454	1.385
Trasplante cardíaco combinado	0	6	13	7	26
Corazón-Riñón	0	3	12	7	23
Corazón-Pulmón	0	2	1	0	3
Retrasplante cardíaco	2	3	5	5	15
Retrasplante cardíaco combinado	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>57 (4%)</b>	<b>232 (16%)</b>	<b>696 (48%)</b>	<b>466 (32%)</b>	<b>1.451</b>



**Figura 1.** Trasplante cardíaco en Colombia (1985-2021).

trasplante (único, combinado o retrasplante), género y si se realizó en paciente adulto o pediátrico.

La información fue recolectada y revisada por el Servicio de Cardiología y por el Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili (FVL), en Cali, Colombia. Los datos recopilados fueron tabulados y agrupados en una base de datos, a partir de la cual se realizó el análisis para esta publicación. Los resultados se presentan en forma de distribución de frecuencias, tablas y figuras. Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la FVL.

## Resultados

Las instituciones que reportaron haber realizado al menos un procedimiento en el período de tiempo indicado, fueron (orden alfabético):

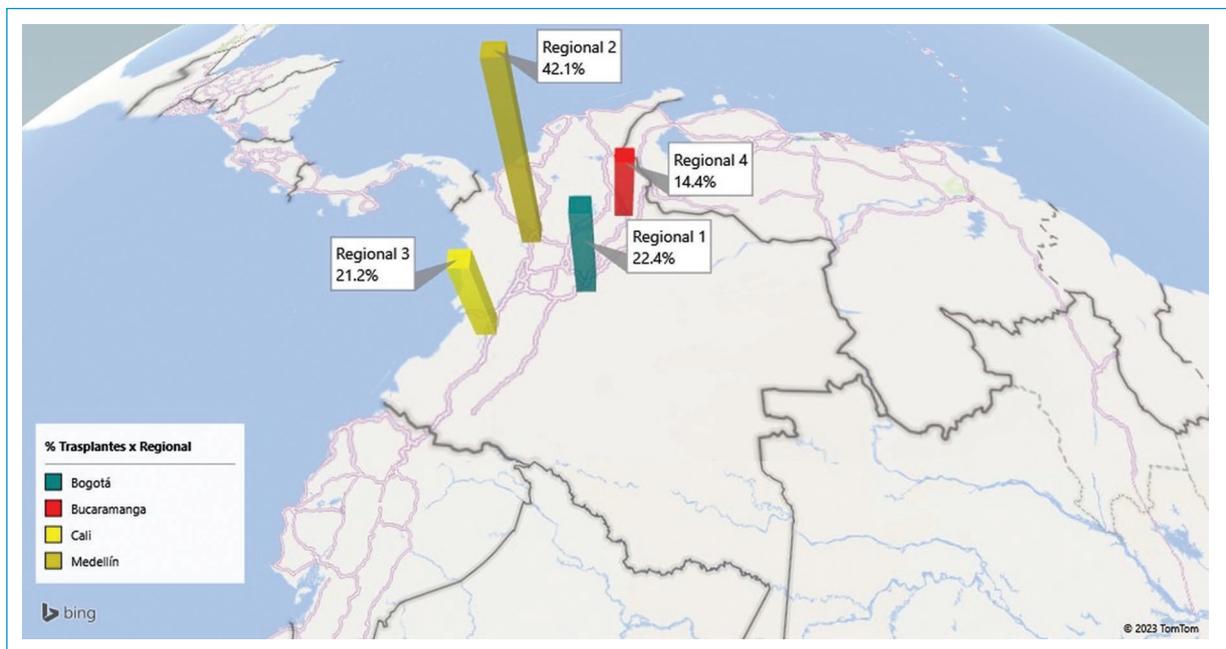
- Bogotá: Clínica Universitaria de Colombia (CUC)
- Bogotá: Fundación Cardioinfantil (FCI)
- Bogotá: Fundación Clínica SHAI

- Bogotá: Hospital Universitario San Ignacio (HUSI)
- Bucaramanga: Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV)
- Cali: DIME Clínica Neurocardiovascular (DIME)
- Cali: Centro Médico Imbanaco (CMI)
- Cali: Fundación Valle del Lili (FVL)
- Medellín: Clínica CardioVid (CCVid)
- Medellín: Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP)

Entre enero de 1985 y diciembre de 2021 se realizaron 1.451 TC en Colombia, de los cuales 26 fueron combinados (23 corazón/riñón y 3 corazón/pulmón) y 16 fueron retrasplantes (Tabla 1). Del total de procedimientos, 1.327 trasplantes (91%) fueron en pacientes adultos (mayores de 18 años) y 124 en pacientes pediátricos (9%) (Fig. 1). El 82% de la población trasplantada adulta corresponde al género masculino, así como en la población pediátrica el 59% también corresponde a dicho género (Fig. 2). En la figura 1 se presenta la frecuencia anual de la práctica de estos procedimientos en



**Figura 2.** Trasplante cardíaco según género para población adulta y pediátrica.



**Figura 3.** Porcentaje trasplantes de cardiacos por regionales trasplantadoras.

población adulta y pediátrica, respectivamente, desde que se empezó a realizar el procedimiento en el país.

En Colombia se han realizado TC en 10 instituciones; sin embargo, desde el año 2021 este procedimiento se realizó en 9 de ellas. Estas instituciones se encuentran distribuidas geográficamente en cuatro ciudades principales (Bogotá, Cali, Medellín y Bucaramanga) y sirven a sus respectivas regionales (Fig. 3). Las instituciones con mayor número de TC realizados en adultos son la Clínica CardioVid (40%), la Fundación Valle del Lili (18%) y la Fundación Cardiovascular de

Colombia (12%) (Fig. 4). En cuanto a pacientes pediátricos, las instituciones con mayor número de procedimientos son la Fundación Cardiovascular de Colombia (44%), la Clínica CardioVid (43%) y la Fundación Valle del Lili (7%) (Fig. 5). Durante el año 2021 se hicieron 69 TC en todo el territorio nacional (Tabla 1).

## Discusión

Desde el año 1985 se han realizado 1.451 TC en 10 instituciones de Colombia. El número de TC ha

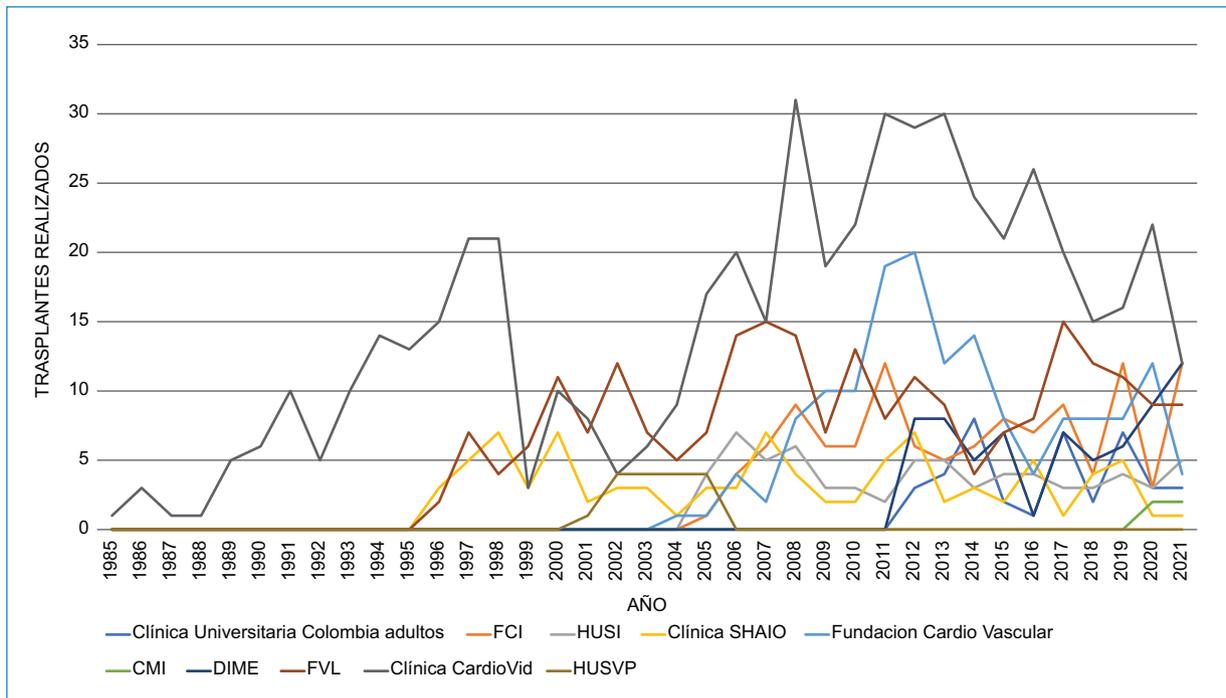


Figura 4. Trasplante cardíaco en adultos, por institución (1985-2021).

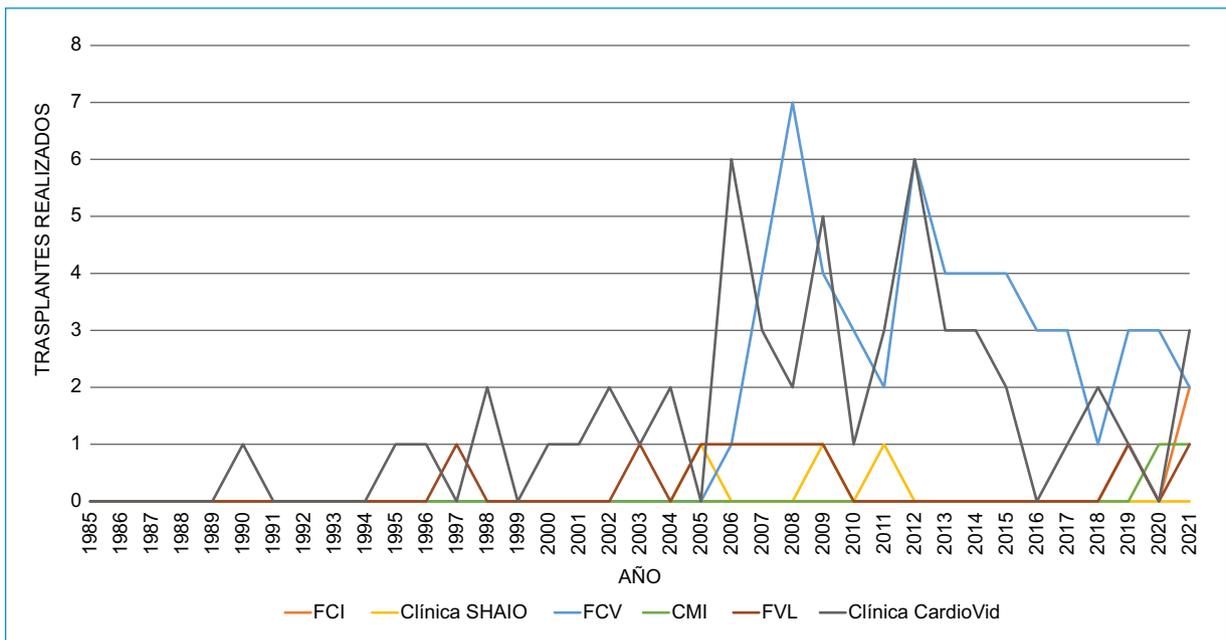


Figura 5. Trasplante cardíaco en pediatría, por institución (1985-2021).

incrementado paulatinamente desde su inicio; no obstante, llama la atención que dicho número se ha mantenido relativamente estable en la última década. Al comparar esta tendencia con el Registro Español de Trasplante Cardíaco, se encontraron similitudes en la tendencia a la

estabilidad en el número de pacientes trasplantados cada año<sup>5</sup>. Esto posiblemente se asocie con la emergencia sanitaria vivida en los últimos tres años por la COVID-19. En el informe número 38 del ISHLT Registry se reporta un total de 108.034 TC llevados a cabo en el mundo

(1992-2018), pero más del 90% de estos procedimientos se originaron en América del Norte y Europa, con poca información aportada por Suramérica. La ISHLT estima que el 33% de la actividad de TC no se envía a su registro global, lo que hace que sea poco probable que este registro refleje la actividad real de este procedimiento en lugares como Asia y Latinoamérica<sup>1</sup>.

El número de TC pediátricos notificados en el registro ISHLT ha aumentado con el tiempo. En total, entre enero de 1992 a junio de 2018, se han realizado 13.449 TC pediátricos<sup>6</sup>. La ISHLT en su último reporte indica que en el periodo 1992-2000, el 80% de los trasplantados eran de género masculino, en 2001-2009 el 77% y en 2010-2018 el 74%. Esto evidencia una tendencia al aumento paulatino de TC entre la población femenina. En nuestra base de datos se observa que el 80% de la población era masculina, similar a lo reportado en el ámbito internacional.

De acuerdo con la base de datos United Network for Organ Sharing (UNOS) de los Estados Unidos, entre los años 1991 y 2018 se realizaron 2.300 trasplantes combinados de corazón (55% corazón/riñón, 9% de corazón/hígado y 36% de corazón/pulmón). Al comparar la proporción de estos datos con los de Colombia, se reporta que en nuestro país se han realizado 26 trasplantes combinados, de los cuales el 88.5% corresponde a corazón/riñón y el 11.5% a corazón/pulmón.

La implementación de un registro nacional y continuo de TC en Colombia representa un reto para las instituciones trasplantadoras. La realización de estos procedimientos complejos, que requieren una logística adecuada y la coordinación de diferentes procesos que regulan la donación, el rescate y el trasplante del órgano, y la posterior recolección de la información que requeriría un registro, involucra el compromiso y la dedicación de las instituciones trasplantadoras de nuestro país, del capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar y de la Asociación Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Con este estudio se pretende brindar información basal del TC en el ámbito nacional, que permita sentar las bases para la creación de un registro nacional y continuo de TC, el cual presentará la información nacional anual de este procedimiento y someterá sus resultados al ISHLT Registry.

## Conclusión

Cada vez se hacen más TC en Colombia, lo cual puede corresponder a un mayor número de profesionales entrenados para atender esta población y una mayor disponibilidad de tecnología requerida para llevarlos a cabo.

En nuestro país es necesario conformar un sistema de reporte de TC más completo y sostenible en el tiempo, así como trabajar para poder resolver las posibles dificultades logísticas, administrativas y médicas que puedan limitar en algún momento la realización de estos procedimientos.

## Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para este artículo.

## Conflicto de intereses

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

## Bibliografía

1. Lee HY, Oh BH. Heart Transplantation in Asia. *Circ J*. 2017 [Internet]; 81(5):617-21. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/81/5/81\\_CJ-17-0162\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/81/5/81_CJ-17-0162_article)
2. Gómez-Mesa JE, Saldarriaga C, Jurado AM, Mariño A, Rivera A, Herrera Á, et al. Consenso colombiano de falla cardíaca avanzada: capítulo de Falla Cardíaca, Trasplante Cardíaco e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*. 2019 [Internet]; 26:3-24. [https://rccardiologia.com/previos/RCC%202019%20Vol.%2026/RCC\\_2019\\_26\\_S2/RCC\\_2019\\_26\\_S2\\_003-024.pdf](https://rccardiologia.com/previos/RCC%202019%20Vol.%2026/RCC_2019_26_S2/RCC_2019_26_S2_003-024.pdf)
3. Khush KK, Hsich E, Potena L, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-eighth adult heart transplantation report — 2021; Focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2021 [Internet]; 40(10):1035-49. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249821024323>
4. Gómez E. Capítulo 2. Introducción, epidemiología de la falla cardíaca e historia de las clínicas de falla cardíaca en Colombia. *Rev Colomb Cardiol*. 2016 [Internet]; 23:6-12. [https://rccardiologia.com/previos/RCC\\_2016\\_Vol\\_23/RCC\\_2016\\_23\\_S1/RCC\\_2016\\_23\\_S1\\_006-012.pdf](https://rccardiologia.com/previos/RCC_2016_Vol_23/RCC_2016_23_S1/RCC_2016_23_S1_006-012.pdf)
5. González-Vilchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, Gómez-Buena M, González-Costello J, Pérez-Villa F, et al. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XXXII Informe Oficial de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2021 [Internet]; 74(11):962-70. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893221002700>
6. Singh TP, Cherikh WS, Hsich E, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth pediatric heart transplantation report—2021; focus on recipient characteristics. *J Heart Lung Transplant*. 2021 [Internet]; 40(10):1050-9. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249821024396>

# La relación entre plaquetas y linfocitos predice resultados adversos en pacientes con síndrome coronario agudo

## *The platelet to lymphocyte ratio predicts adverse outcomes in patients with acute coronary syndrome*

Sidqi Aulia<sup>1</sup>, Kevin Karim<sup>1</sup>, Irfan S. Pradisaa<sup>1\*</sup>, Cyntia Septriyanti<sup>1</sup>, Moch F. Huda<sup>1</sup>, Arinta Setyasarini<sup>1</sup>, Sherly Yosephina<sup>1</sup> y Nizamuddin Ubaidillah<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología y Medicina Vascular, Facultad de Medicina, University of Jendral Achmad Yani/Dustira Army Hospital; <sup>2</sup>Cardiac Catheterization Laboratory, Dustira Army Hospital. Cimahi, Indonesia

### Resumen

**Objetivo:** Examinar la correspondencia entre la relación plaquetas-linfocitos (RPL) y los puntajes GRACE y TIMI en pacientes con síndrome coronario agudo. **Materiales y método:** Se incluyeron 1.000 pacientes con síndrome coronario agudo que fueron asignados al Departamento de Cardiología del Dustira Army Hospital. El examen del paciente y el registro médico se realizaron entre enero del 2019 y junio del 2020. **Resultados:** El puntaje de riesgo GRACE fue sustancialmente mayor en el grupo de RPL alta en comparación con los grupos de RPL moderada y baja [158 (144-174), 130 (114.5-149) y 124 (104-147.75)], respectivamente ( $p < 0.000$ ). De manera similar, el grupo de RPL alta tuvo puntajes TIMI significativamente más altos para angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) e infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) que los grupos de RPL moderada y baja [3 (3-4), 3 (3-4), 3 (3-3),  $p = 0.001$ ; 5 (4-5), 4 (4-5), 4.5 (4-5),  $p < 0.000$  y 6 (5-7), 6 (5-6), 6 (5.5-6),  $p = 0.003$ ]. Además, los puntajes de riesgo GRACE ( $r = 0.314$ ,  $p < 0.000$ ), TIMI para AI ( $r = 0.365$ ,  $p < 0.000$ ), TIMI para IAMSEST ( $r = 0.314$ ,  $p = 0.001$ ) y TIMI para IAMCEST ( $r = 0.227$ ,  $p = 0.001$ ) también tenían un vínculo favorable con la RPL. **Conclusión:** La RPL es un marcador de laboratorio económico, conveniente y reproducible en la práctica clínica habitual, que podría predecir el pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo.

**Palabras clave:** Plaquetas. Linfocitos. Síndrome coronario agudo. Puntuación GRACE- Puntuación TIMI.

### Abstract

**Objective:** To examine the relationship between PLR with GRACE and TIMI score in ACS patients. **Materials and method:** This study included 1,000 ACS patients who were assigned to the Cardiology Department at Dustira Army Hospital. Patient examination and medical record were completed from January 2019 to June 2020. **Results:** The GRACE risk score was substantially greater in the high PLR group compared to the moderate and low PLR groups [158 (144-174), 130 (114.5-149) and 124 (104-147.75)], respectively ( $p < 0.000$ ). Similarly, the high PLR group had significantly higher TIMI scores for unstable angina pectoris (UAP), non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), and ST-elevation myocardial infarction (STEMI) than the moderate and low PLR groups [3 (3-4), 3 (3-4), 3 (3-3),  $p = 0.001$ ; 5 (4-5), 4 (4-5), 4.5 (4-5),  $p < 0.000$ , and 6 (5-7), 6 (5-6), 6 (5.5-6),  $p = 0.003$ ]. In addition, GRACE risk score ( $r = 0.314$ ,  $p < 0.000$ ), TIMI risk score for UAP ( $r = 0.365$ ,  $p < 0.000$ ), TIMI risk score for NSTEMI ( $r = 0.314$ ,  $p = 0.001$ ), and TIMI risk score for STEMI ( $r = 0.227$ ,  $p = 0.001$ ) also had a favorable link with PLR.

#### \*Correspondencia:

Irfan S. Pradisaa  
E-mail: irfanpradisaa@gmail.com

Fecha de recepción: 10-11-2022  
Fecha de aceptación: 28-02-2023  
DOI: 10.24875/RCCAR.M23000217

Disponible en internet: 06-11-2023  
Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):249-256  
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 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/>).

**Conclusion:** *PLR is an inexpensive, convenient and reproducible laboratory marker in routine clinical practice that could predict the prognosis in patients with ACS.*

**Keywords:** *Platelet. Lymphocyte. Acute coronary syndrome. GRACE score. TIMI score.*

## Introducción

La aterosclerosis sigue siendo el principal problema de la enfermedad cardiovascular en el mundo<sup>1</sup>. Algunos estudios anteriores mostraron que la placa aterosclerótica no proviene solo del colesterol, sino que la respuesta inflamatoria también desempeña un papel en la formación de la placa<sup>2</sup>. La inflamación tiene un papel esencial en cada fase, desde la aterosclerosis hasta la formación de la placa y la facilitación del proceso de ruptura aguda<sup>3,4</sup>. La placa vulnerable es propensa a la ruptura, lo cual provoca la formación de un trombo que lleva a la oclusión del área de la arteria coronaria involucrada, seguida por necrosis del tejido miocárdico subtendido<sup>1,2</sup>. Este evento se denomina síndrome coronario agudo (SCA), e incluye el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST).<sup>1,5</sup> La activación plaquetaria es uno de los principales contribuyentes al proceso de formación de trombos y eventos coronarios agudos<sup>6</sup>. La formación de plaquetas es una fuente de mediadores inflamatorios con un gran efecto en la patogénesis del SCA, incluyendo la formación de aterotrombosis<sup>7</sup>. En el proceso de la aterosclerosis, los linfocitos tienen un rol en la modulación de la respuesta inmunológica en cada etapa del proceso<sup>7,8</sup>. En tal sentido, un estudio previo ha descrito la correlación entre un recuento linfocitario bajo y consecuencias cardiovasculares adversas serias<sup>9</sup>. Por tanto, se ha sugerido que la relación plaquetas-linfocitos (RPL) es un nuevo indicador protrombótico e inflamatorio<sup>1,10</sup>.

En la práctica clínica, el puntaje del Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) [Registro Global de Eventos Coronarios Agudos] y el puntaje de Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) [Trombólisis en el Infarto de Miocardio] pueden utilizarse para determinar el desenlace adverso en el SCA a un bajo costo, con un desempeño diagnóstico alto en países con muchas limitaciones<sup>2</sup>. El propósito de este trabajo es explorar la correlación entre la RPL y los puntajes GRACE y TIMI en pacientes con SCA.

## Materiales y método

Para este estudio se reclutaron 1.000 pacientes diagnosticados con SCA que fueron hospitalizados en el

Departamento de Cardiología y Medicina Vascular del Dustira Army Hospital entre enero del 2019 y junio del 2020. En el estudio se incluyeron pacientes adultos (mayores de 18 años) con SCA con IAMSEST e IAMCEST diagnosticados según los criterios de la ESC 2015. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes con enfermedades inflamatorias agudas y crónicas (por ejemplo, enfermedades cardíacas, artritis reumatoidea, etc.), neoplasias, pacientes con infecciones agudas o crónicas, insuficiencia renal y/o hepática; enfermedades hematológicas, enfermedades hematológicas previas, antecedentes de trauma o cirugías recientes (30 días), o antecedente de embarazo o lactancia.

Los datos se recolectaron a través de una revisión de la información demográfica (edad, sexo e IMC) y las características clínicas. El estudio fue revisado por el Comité de Ética del Dustira Hospital, Cimahi, y se le otorgó la carta de autorización ética número Etik. RSD/051/XII/2021. Todos los pacientes recibieron consentimiento informado y accedieron a participar en el estudio, lo cual fue evidenciado con su firma en el formato de consentimiento informado.

Los pacientes que refirieron dolor torácico por más de 20 minutos fueron clasificados como IAMCEST. La elevación de la troponina T/I o la banda miocárdica de creatinina cinasa, junto con la elevación del segmento ST en al menos dos derivaciones consecutivas de un ECG de 12 derivaciones permiten diagnosticar el IAMCEST. El infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) se refería a la inversión de la onda T, depresión del segmento ST y enzimas cardíacas positivas en individuos con angina o una condición relacionada. La angina inestable (AI) se definía por la depresión del segmento ST, inversión de la onda T, y enzimas cardíacas negativas en el paciente.

En todos los pacientes se obtuvo una muestra de sangre venosa dentro de la primera hora después de su ingreso a la sala de urgencias. Los aspectos hematológicos se analizaron como parte del cuadro hemático automatizado realizado antes de suministrar cualquier tratamiento. El recuento absoluto de plaquetas se dividió por el recuento de linfocitos para determinar la RPL. Los indicadores bioquímicos en ayunas, como triglicéridos, colesterol total, valores de lipoproteínas de alta densidad, glicemia y ácido úrico, se midieron un día después del ingreso. En este trabajo se hizo

solo una prueba del marcador cardíaco troponina I, y se consideró un valor igual o mayor a 002 ng/ml como significativo.

Las personas diagnosticadas con SCA se clasificaron por grupos con base en su riesgo, utilizando los puntajes GRACE y TIMI. Este es el riesgo de sufrir un evento cardíaco en los siguientes catorce días o de morir dentro de los próximos seis meses a tres años. Algunos factores, incluyendo el nivel promedio de creatinina, la presión arterial sistólica, la edad, la frecuencia cardíaca, la clase Killip de insuficiencia cardíaca, los marcadores cardíacos elevados, los antecedentes de paro cardíaco y la desviación del segmento ST se utilizaron para determinar el puntaje GRACE. Para los pacientes con IAMCEST, el puntaje de riesgo TIMI se basa en su frecuencia cardíaca, edad, hipertensión arterial, tensión arterial sistólica, insuficiencia cardíaca de Killip y peso. También incluye los antecedentes de elevación ST previo o (bloqueo de rama izquierda) BRIHH y cuánto tardaron en recibir tratamiento anteriormente. A su vez, las variables para el SCASEST abarcan edad, antecedentes de enfermedad coronaria (EC), hipertensión, tabaquismo, EC reciente (estenosis del 3 al 50%), uso de ácido acetilsalicílico (ASA) en la última semana, angina grave (32 episodios en 24 horas), cambios de 30.5 mm en el segmento ST del ECG y un marcador cardíaco positivo. Existen tres niveles de RPL: baja (75), moderada (75-199) y alta (> 199).

Las variables se dividen en dos variables independientes y dependientes. La RPL era la variable dependiente, mientras que los puntajes de riesgo GRACE y TIMI eran factores independientes. Los datos recolectados se evaluaron con el apoyo del programa estadístico SPSS 22.0. Para los datos numéricos continuos, el análisis descriptivo constó de la media DE/mediana (Q1-Q3) y la distribución de la frecuencia porcentual para los datos categóricos. La correlación de Pearson se utilizó para determinar si había una relación entre los datos. Para la RPL, se utilizó un análisis de la curva de la característica operativa del receptor.

## Resultados

En el estudio se incluyeron 1.000 pacientes con SCA; 562 (56.2%) de los pacientes eran hombres, y 438 (43.8%) eran mujeres. En total, 205 (20.5%) de los pacientes fueron tratados con un código diagnóstico de IAMCEST, 351 (35.1%) con un código diagnóstico de IAMSEST y 444 (44.4%) con un código diagnóstico de AI. Con base en las características clínicas y demográficas en la [tabla 1](#), no se observan diferencias

significativas entre los tres grupos respecto a edad, IMC, antecedente de EC conocido, ICP previo, IAM previo, CABG previo, hipertensión, antecedentes familiares de EC y tabaquismo ( $p < 0.000$ ,  $p = 0.64$ ,  $p = 0.464$ ,  $p = 0.856$ ,  $p = 0.963$ ,  $p = 0.714$ ,  $p = 0.517$ ,  $p = 0.864$  y  $p = 0.225$ , respectivamente). De acuerdo con los antecedentes de los pacientes, la frecuencia de accidente cerebrovascular previo (8.2%, 3.9%, 2.9%,  $p = 0.036$ , respectivamente) y DM (9.2%, 7.2%, 1.4%,  $p = 0.098$ , respectivamente) es significativamente más alta en el grupo de RPL alta, comparado con los grupos de RPL moderada y baja.

Las características de laboratorio de los participantes se encuentran en la [tabla 1](#); estas no mostraron ninguna diferencia significativa entre los tres grupos, incluyendo glicemia, triglicéridos, urea, creatinina, sodio, potasio, hemoglobina, eritrocitos, hematocrito y leucocitos ( $p = 0.417$ ,  $p = 0.448$ ,  $p = 0.06$ ,  $p = 0.664$ ,  $p = 0.151$  y  $p = 0.388$ , respectivamente). La troponina I (0.26 [0.01-1.5], 0.03 [0.01-0.07], 0.01 [0.01-0.04],  $p < 0.000$ ), los monocitos (636.5 [438.87-900.57], 545.5 [389.85-715], 485 [354.65-742.85],  $p < 0.000$ ) y las plaquetas (318,500 [253,250-352,500], 228,000 [174,000-287,000], 164,500 [154,000-183,000],  $p < 0.000$ ) se encontraron significativamente más altos en el grupo de RPL alta. Comparado con los grupos de RPL moderada y alta, el grupo de RPL baja tenía un recuento linfocitario mayor (2597.8 [2356.37-3242.85], 1855.2 [1512-2197.8], 1154.15 [897.9-1449.7],  $p < 0.000$ ).

Comparado con los individuos con una RPL moderada o baja, las personas con RPL alta tenían puntajes de riesgo GRACE considerablemente más altos (158 [144-174], 130 [114.5-149], y 124 [104-147.75], respectivamente [ $p < 0.000$ ]). Los datos se dividieron de acuerdo con los códigos diagnósticos de TIMI para AI, TIMI para IAMSEST y TIMI para IAMCEST. Los resultados indicaron que los puntajes de riesgo TIMI para AI fueron parecidos en los grupos de RPL alta, moderada o baja (3 [3-4], 3 [3-4], y 3 [3-3],  $p = 0.001$ ). El puntaje de riesgo TIMI para IAMSEST fue mayor en el grupo con RPL alta (5 [4-5], 4 [4-5], y 4.5 [4-5],  $p < 0.000$ ). El puntaje de riesgo TIMI para IAMCEST tuvo puntajes similares en los grupos de RPL alta, moderada o baja (6 [5-7], 6 [5-6], y 6 [5.5-6],  $p = 0.003$ ).

Además, los puntajes de riesgo GRACE ( $r = 0.291$ ,  $p < 0.000$ ), TIMI para AI ( $r = 0.365$ ,  $p < 0.000$ ), TIMI para IAMSEST ( $r = 0.314$ ,  $p < 0.000$ ) y TIMI para IAMCEST ( $r = 0.227$ ,  $p = 0.001$ ) indican una relación positiva con RPL ([tabla 2](#)).

**Tabla 1.** Características demográficas de pacientes con síndrome coronario agudo

RPL	RPL baja (< 75) n = 70	RPL moderada (75-199) n = 746	RPL alta (> 199) n = 184	Valor p
Edad, años Mediana (Q1-Q3)	57 (47.75-62.25)	55 (49-63)	64 (54.25-70)	< 0.000
Sexo				
Masculino, n (%)	34 (48.6%)	425 (57%)	103 (56%)	0.399
Femenino, n (%)	36 (51.4%)	321 (43%)	81 (44%)	0.399
IMC, kg/m <sup>2</sup>	25.03 (22.32-26.85)	24.46 (22.19-26.89)	24.44 (21.86-27.86)	0.64
Antecedentes				
EC conocida, n (%)	26 (37.1%)	244 (32.7%)	54 (29.3%)	0.464
ICP previo, n (%)	4 (5.7%)	32 (4.3%)	8 (4.3%)	0.856
IAM previo, n (%)	6 (8.6%)	58 (7.8%)	15 (8.2%)	0.963
CABG previo, n (%)	0 (0%)	6 (0.8%)	1 (0.5%)	0.714
Accidente cerebrovascular/AIT previo, n (%)	2 (2.9%)	29 (3.9%)	15 (8.2%)	0.036
Factores de riesgo cardiovascular, n (%)				
Hipertensión, n (%)	19 (27.1%)	164 (22%)	45 (24.5%)	0.517
Diabetes <i>mellitus</i> , n (%)	1 (1.4%)	54 (7.2%)	17 (9.2%)	0.098
Antecedentes familiares de EC, n (%)	25 (35.7%)	260 (34.9%)	68 (37%)	0.864
Tabaquismo, n (%)	32 (45.7%)	284 (38.1%)	80 (43.5%)	0.225
Exámen físico				
Frecuencia cardíaca	95 (81.75-109)	102 (89-109)	105 (95-114.75)	< 0.000
Presión arterial sistólica (mmHg)	120 (110-140)	120 (110-130)	120 (110-130)	0.539
Presión arterial diastólica (mmHg)	80 (70-90)	80 (80-90)	80 (80-87.5)	0.058
Parámetros bioquímicos				
Glucemia (mg/dl)	120 (99.75-140.5)	120 (98-148)	121.5 (100-156)	0.417
Colesterol total (mg/dl)	156 (124.75-182.75)	165 (134-189.25)	169.5 (143-203)	0.027
Colesterol LDL (mg/dl)	119.5 (86.25-145)	108 (89-136)	123 (96.5-153.25)	0.003
Colesterol HDL (mg/dl)	33 (30-40.25)	32 (28-38)	32 (28-38)	0.286
Triglicéridos (mg/dl)	122.5 (96.75-173)	127 (95-171)	120 (95.25-159.75)	0.448
Creatinina (mg/dl)	0.8 (0.6-1.1)	0.8 (0.6-1)	0.9 (0.6-1.1)	0.06
Urea (mg/dl)	28 (22-34.25)	27 (23-34)	27.5 (22.25-36.75)	0.664
Troponina I (ng/ml)	0.01 (0.01-0.04)	0.03 (0.01-0.07)	0.26 (0.01-1.5)	< 0.000
Sodio (mmol/l)	138 (137-140)	138 (137-141)	139 (137-141)	0.151
Potasio (mmol/l)	3.9 (3.77-4)	3.9 (3.7-4)	3.8 (3.6-4)	0.388
Parámetros hemolíticos				
Hemoglobina (g/l)	13.25 (12.35-14.3)	13.2 (12.1-14.3)	13.2 (12.1-14.4)	0.557
Eritrocitos	4.5 (4.2-5.12)	4.7 (4.3-5.3)	4.7 (4.3-5.3)	0.235
Hematocrito, %	37.6 (34.5-41.4)	36.9 (33.7-41.12)	38 (35.4-42.6)	0.023
Leucocitos	8.8 (7.6-9.8)	8.4 (7.1-9.6)	8.4 (7.1-9.8)	0.179
Recuento de linfocitos	2597.8 (2356.37-3242.85)	1855.2 (1512-2197.8)	1154.15 (897.9-1449.7)	< 0.000
Recuento de monocitos	485.9 (354.65-742.85)	545.5 (389.85-715)	636.5 (438.87-900.57)	< 0.000
Recuento de basófilos	41.85 (19.3-59.82)	46.4 (22.3-71.02)	32.1 (14.75-54.6)	< 0.000
Recuento de eosinófilos	149.05 (66.52-277.57)	106.8 (63.15-220.9)	90.75 (28.95-169.8)	0.004
Recuento de neutrófilos	5423.9 (4066.42-6758.52)	5835.3 (4528.3-6973.2)	6342.8 (4823.02-7871.55)	0.004
Plaquetas	164 500 (154 000-183 000)	228 000 (174 000-287 000)	318 500 (253 250-352 500)	< 0.000
VCM (fL)	82.1 (75.75-85.47)	81.2 (73-84.8)	81.9 (75.1-84.7)	0.219
HCM (fL)	27.5 (26.32-30.12)	27.9 (23.5-30.1)	28 (24.3-29.95)	0.659
CHCM (fL)	34.25 (31.45-35.3)	33.8 (32-35)	33.95 (32.1-35.2)	0.645
RNL	2.02 (1.38-2.84)	3.2 (2.27-4.10)	5.14 (3.95-7.98)	< 0.000
ADE	12.55 (10.55-14.2)	12.85 (10.8-14.3)	14.9 (12.6-18.07)	< 0.000
Desviación del segmento ST, n (%)	56 (80%)	605 (81.1%)	161 (87.5%)	0.112
Clase Killip				
I	58 (82.9%)	610 (81.8%)	143 (77.7%)	0.803
II	7 (10%)	70 (9.4%)	22 (12%)	0.803
III	4 (5.7%)	39 (5.2%)	10 (5.4%)	0.803
IV	1 (1.4%)	27 (3.6%)	9 (4.9%)	0.803

(Continúa)

**Tabla 1.** Características demográficas de pacientes con síndrome coronario agudo (*continuación*)

RPL	RPL baja ( $< 75$ ) n = 70	RPL moderada (75-199) n = 746	RPL alta ( $> 199$ ) n = 184	Valor p
Puntaje de riesgo GRACE	125 (107.5-144.25)	134 (115-156)	155 (132.5-178)	$< 0.000$
TIMI				
AI	3 (3-3)	3 (3-4)	3 (3-4)	0.001
IAMSEST	4.5 (4-5)	4 (4-5)	5 (4-5)	$< 0.000$
IAMCEST	6 (5.5-6)	6 (5-6)	6 (5-7)	0.003

Los datos se presentan como medianas (rango intercuartílico) o n (%).

EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; CABG: coronary artery bypass graft (cirugía de revascularización miocárdica); IAM: infarto agudo de miocardio; LDL: lipoproteína de baja densidad; HDL: lipoproteína de alta densidad; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

**Tabla 2.** Análisis de correlación para pacientes con síndrome coronario agudo

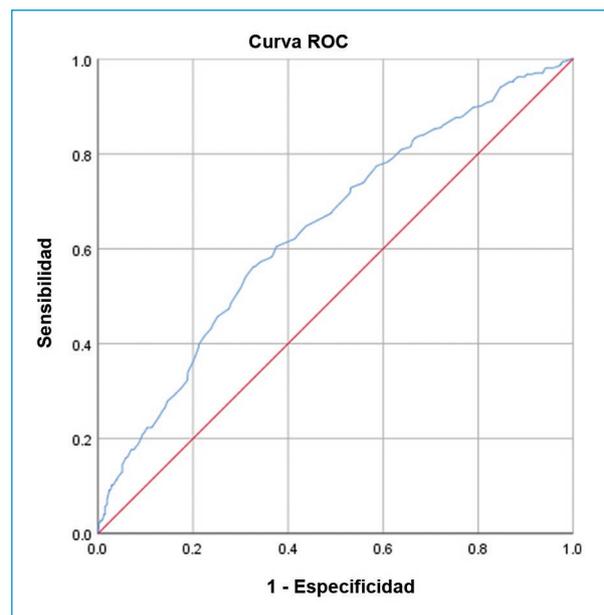
	RPL	
	r	p
Puntaje GRACE	0.291	$< 0.000$
Puntaje TIMI		
AI	0.365	$< 0.000$
IAMSEST	0.314	$< 0.000$
IAMCEST	0.227	0.001

De acuerdo con la evaluación de la característica operativa del receptor (ROC, por su sigla en inglés), el punto de corte óptimo para RPL es 199. Se encontró que el área bajo la curva (AUC, por su sigla en inglés) para predecir la mortalidad utilizando GRACE fue 0.642 y el punto de corte óptimo fue 121.5 (sensibilidad: 80.91%, especificidad: 36.14%), con un valor predictivo positivo del 42.87% y un valor predictivo negativo del 76.17%. El análisis del puntaje de riesgo GRACE se puede apreciar en la [figura 1](#).

A su vez, en la [figura 2](#), el AUC del puntaje de riesgo TIMI para predecir la mortalidad en pacientes con AI fue 0.633 (sensibilidad: 96.8%, especificidad: 3.11%) con un valor predictivo positivo del 25% y un valor predictivo negativo del 71.42%.

La [figura 3](#) muestra que el puntaje de riesgo TIMI tenía un AUC de 0.665 (sensibilidad: 92.85%, especificidad: 5.74%), un valor predictivo positivo del 39.75% y un valor predictivo negativo del 54.54% para predecir la mortalidad en pacientes con IAMSEST.

El AUC del puntaje de riesgo TIMI para predecir la mortalidad en pacientes con IAMCEST fue 0.634 (sensibilidad: 93.45%, especificidad: 15.30%), con un valor predictivo positivo del 54.64% y un valor predictivo

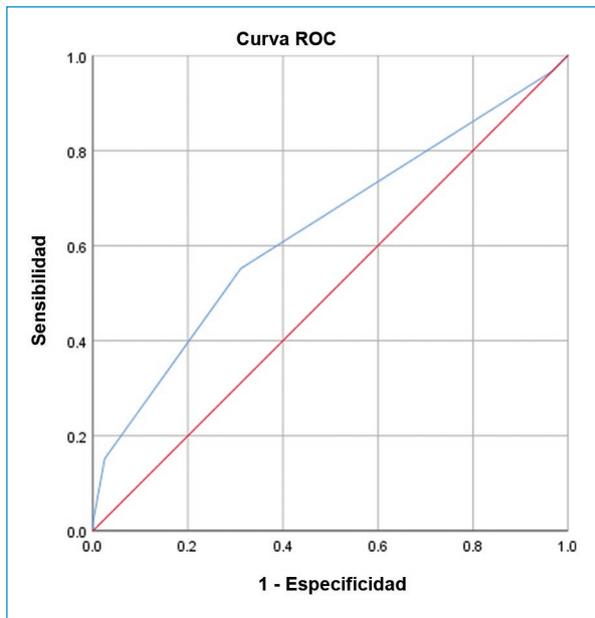
**Figura 1.** Análisis de la curva de la característica operativa del receptor (AUC = 0.642) del puntaje de riesgo GRACE para la mortalidad intrahospitalaria.

negativo del 68.18%. El análisis del puntaje de riesgo TIMI para IAMCEST se puede apreciar en la [figura 4](#).

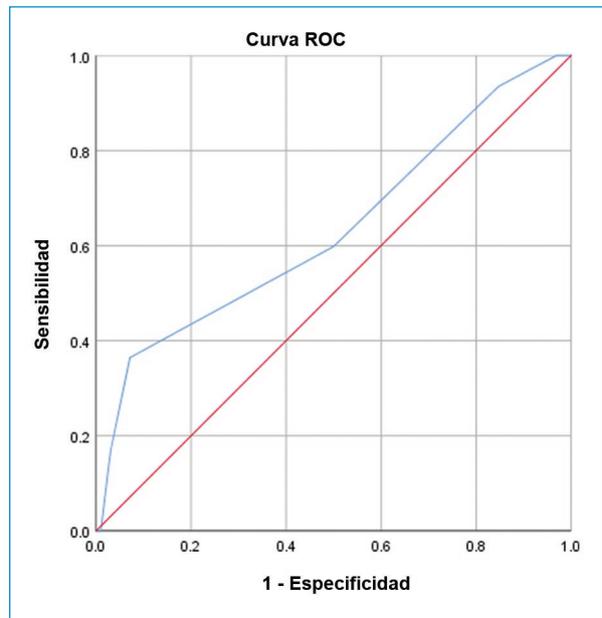
Los puntajes de riesgo, incluidos el GRACE y el TIMI para AI, IAMSEST y IAMCEST, se describen en la [tabla 3](#).

## Discusión

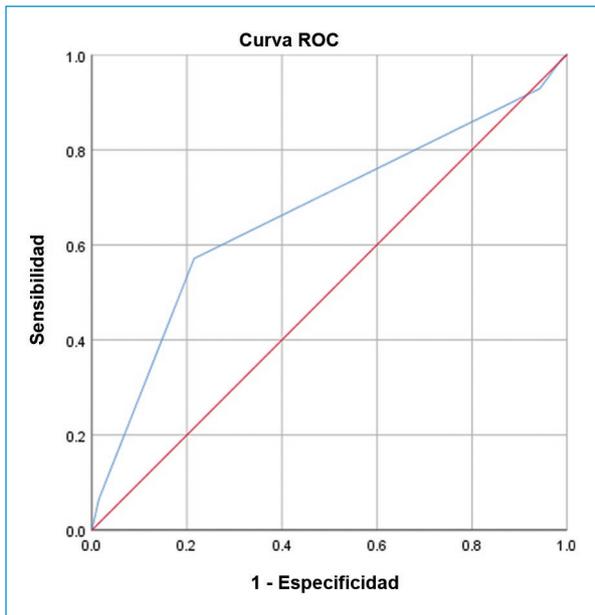
En los últimos años, los parámetros inflamatorios obtenidos de la sangre periférica se han convertido en marcadores importantes por su conveniencia y bajo costo como herramienta para diagnosticar e informar el pronóstico<sup>1</sup>. Se ha afirmado que los puntajes RPL son los nuevos marcadores de pronóstico para varias



**Figura 2.** Análisis del puntaje de riesgo TIMI (AUC = 0.633) para la mortalidad intrahospitalaria basado en la curva de la característica operativa del receptor.



**Figura 4.** Análisis del puntaje de riesgo TIMI para IAMCEST (AUC = 0.634) para la mortalidad intrahospitalaria basado en la curva de la característica operativa del receptor.



**Figura 3.** Análisis de la curva de la característica operativa del receptor para la mortalidad intrahospitalaria utilizando el puntaje de riesgo TIMI para IAMSEST (AUC = 0.665).

previos mostraron la correlación entre la RPL y la gravedad de la EC. El puntaje RPL medido en el momento del tratamiento representa un predictor independiente de un resultado adverso en pacientes con SCA<sup>11</sup>. Existe una relación entre la RPL y la placa vulnerable correlacionada con las vías inmunológicas e inflamatorias<sup>1</sup>. La conexión entre la RPL y la EC grave en 1.016 pacientes con IAMSEST informó que la RPL tiene una correlación positiva con el puntaje SS ( $p < 0.001$ ), de modo que el aumento de la RPL se convierte en un predictor independiente para un SS alto en pacientes con IAMSEST (OR = 1.018; IC 95% = 1.013-1.023;  $p < 0.001$ )<sup>11</sup>.

En términos del mecanismo fisiológico, un puntaje alto en el recuento plaquetario se relaciona con la inflamación subyacente porque el mediador inflamatorio estimula la proliferación de los megacariocitos y genera un estado protrombótico relacionado con la trombocitosis<sup>2</sup>. Los linfocitos forman parte del sistema de inmunidad adaptativa que obra contra la inflamación y suprime la inflamación; así, un recuento bajo de linfocitos se relaciona con la progresión de la aterosclerosis y tiene malos resultados clínicos<sup>12</sup>.

En este estudio se observan datos de correlación entre el puntaje RPL y los puntajes de riesgo GRACE y TIMI en pacientes con SCA, que incluyen AI, IAMSEST e IAMCEST. Los hallazgos principales son los siguientes:

enfermedades, entre ellas las cardiovasculares, las pulmonares, las neoplasias, los accidentes cerebrovasculares y los ataques isquémicos transitorios. Este estudio se enfocó en el área de la EC<sup>7</sup>. Algunos estudios

**Tabla 3.** Análisis ROC de los puntajes de riesgo GRACE, TIMI para AI, TIMI para IAMSEST y TIMI para IAMCEST

	AUC	SE	Valor p	IC 95%		Especificidad	Sensibilidad	VPN	VPP	Punto de corte
				Límite inferior	Límite superior					
GRACE	0.642	0.018	< 0.000	0.607	0.667	36.14	80.91	6.17	2.87	21.5
TIMI AI	0.633	0.031	< 0.000	0.573	0.694	3.11	96.8	71.42	25	3
TIMI IAMSEST	0.665	0.031	< 0.000	0.605	0.726	5.74	92.85	54.54	39.75	4
TIMI IAMCEST	0.634	0.039	0.001	0.558	0.710	15.30	93.45	68.18	54.64	5

- Los análisis de correlación muestran una correlación positiva entre el puntaje RPL y el puntaje de riesgo GRACE ( $r = 0.291$ ;  $p < 0.000$ ) y el puntaje de riesgo TIMI para AI, IAMSEST e IAMCEST, respectivamente ( $r = 0.365$ ,  $p < 0.000$ ;  $r = 0.314$ ,  $p < 0.000$ ;  $r = 0.227$ ,  $p = 0.001$ ).
- La RPL tiene alta sensibilidad (80.91%) y baja especificidad (36.14%) para predecir el puntaje de riesgo GRACE.
- La RPL tiene alta sensibilidad (96.8%) y baja especificidad (3.11%) para predecir el puntaje de riesgo TIMI para AI.
- La RPL tiene alta sensibilidad (92.85%) y baja especificidad (5.74%) para predecir el puntaje de riesgo TIMI para IAMSEST.
- La RPL tiene alta sensibilidad (93.4%) y baja especificidad (15.30%) para predecir el puntaje de riesgo TIMI para IAMCEST.

El análisis de correlación mostró una correlación positiva entre el puntaje RPL y los puntajes de riesgo GRACE y TIMI. Así, un alto recuento plaquetario y un bajo recuento linfocitario mostrarán valores altos en los mencionados puntajes. Por lo tanto, la RPL con un puntaje de sensibilidad alto y una especificidad baja se puede utilizar como predictor de resultados adversos en pacientes con SCA basado en el puntaje de riesgo GRACE y el puntaje de riesgo TIMI. El valor predictivo negativo es mayor que el valor predictivo positivo, de acuerdo con el análisis ROC del puntaje de riesgo GRACE, con un umbral de 121.5. Los pacientes con SCA que tenían un puntaje de riesgo GRACE bajo tenían un mejor pronóstico y tasa de supervivencia que aquellos con un puntaje de riesgo GRACE alto.

Los análisis ROC del puntaje de riesgo TIMI con puntos de corte de 3, 4 y 5 para AI, IAMSEST e IAMCEST tienen un mayor valor predictivo negativo que positivo. Los pacientes con SCA y un puntaje de riesgo TIMI bajo tenían un mejor pronóstico y tasa de supervivencia que los que tenían un puntaje de riesgo TIMI alto.

## Conclusión

Los marcadores inflamatorios tienen un papel importante en el proceso de aterosclerosis, desde la formación de la placa hasta la ruptura de la misma. En un país lleno de limitaciones para diagnosticar y determinar el pronóstico de un caso específico de SCA, se requiere de un marcador conveniente, económico y reproducible. La RPL es un indicador de laboratorio conveniente, económico y reproducible en un entorno de práctica clínica habitual, que se podría utilizar como predictor de un resultado adverso en pacientes con SCA, basado en los puntajes de riesgo GRACE y TIMI.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

## Bibliografía

1. Ertürk M, Turhan Caglar FN, Bıyık İ. Correlations between hematological indicators and other known markers in acute coronary syndromes. *E J Cardiovasc Med.* 2017;5(4):67-74. DOI:10.15511/ejcm.17.00467.
2. Acet H, Ertaş F, Akil MA, Özyurtlu F, Polat N, Bilik MZ, et al. Relationship between hematologic indices and global registry of acute coronary events risk score in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Appl Thromb.* 2016;22(1):60-8. DOI:10.1177/1076029614533145.
3. Ayça B, Akin F, Çelik Ö, Yüksel Y, Öztürk D, Tekiner F, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic marker in primary percutaneous coronary intervention. *Platelets.* 2015;26(7):638-44. DOI:10.3109/09537104.2014.968117
4. Yayla Ç, Akboğa MK, Canpolat U, Akyel A, Yayla KG, Doğan M, et al. Platelet to lymphocyte ratio can be a predictor of infarct-related artery patency in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology.* 2015;66(9):831-6. DOI:10.1177/0003319715573658.
5. Li W, Liu Q, Tang Y. Platelet to lymphocyte ratio in the prediction of adverse outcomes after acute coronary syndrome: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(June 2016):1-9. DOI:10.1038/srep40426.
6. Oylumlu M, Yıldız A, Oylumlu M, Yüksel M, Polat N, Bilik MZ, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is a predictor of in-hospital mortality patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2015;15(4):277-83. DOI:10.5152/akd.2014.5366.
7. Karakurt A, Yıldız C. Predictive values of inflammatory cell ratios for complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Acad.* 2018;4(4):70. DOI:10.4103/ijca.ijca\_29\_18.
8. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol.* 2015;73(12):1310-6. DOI:10.5603/KP.a2015.0098.
9. Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol.* 2017;75(7):666-73. DOI:10.5603/KP.a2017.0068.
10. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The role of hematological indices in patients with acute coronary syndrome. *Dis Markers.* 2017;2017. DOI:10.1155/2017/3041565.
11. Kurtul A, Murat SN, Yarıoğlu M, Duran M, Ergun G, Acikgoz SK, et al. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):972-78. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.07.005.
12. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2014;36(4):217-21. DOI:10.3109/10641963.2013.804547.

# La insuficiencia cardíaca crónica propicia la aparición de diabetes *mellitus* tipo 2

## *Chronic heart failure fosters the onset of type 2 diabetes mellitus*

Gustavo A. Márquez-Salom\*, Álvaro Márquez-Zuccardi y Alejandro Márquez-Fernández

Departamento Médico, Centro de atención a personas con diabetes CAIAD, Sincelejo, Sucre, Colombia

### Resumen

La insuficiencia cardíaca crónica (IC) propicia la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y este hecho es poco conocido y entendido. El propósito de este artículo es revisar los mecanismos que se activan en la IC para inducir la aparición de la diabetes mellitus 2, sus implicaciones cardio-metabólicas y los factores de riesgo identificados, como aporte necesario a la escasa información disponible en publicaciones médicas. La resistencia a la insulina, la inflamación, el estrés oxidativo y la vasoconstricción sistémica están directamente orquestadas desde el corazón en IC. El tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (FEVr) fundamentado en inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2), beta-bloqueadores, inhibidor del receptor de angiotensina/nepirilina (IRAN)/IECA/ARA II y antagonistas del receptor mineralocorticoide, podría tener implicaciones favorables para evitar el desarrollo de diabetes mellitus en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, aunque no hay aún respaldo suficiente en la evidencia disponible, quizá por la falta de reconocimiento del problema expuesto.

**Palabras clave:** Insuficiencia cardíaca crónica. Resistencia a la insulina. Inflamación. Estrés oxidativo. Diabetes mellitus tipo 2. Tejido adiposo blanco visceral.

### Abstract

Chronic heart failure (HF) fosters the onset of type 2 diabetes mellitus, and this is a little known and understood fact. The purpose of this article is to review the mechanisms that are activated in HF to induce the onset of type 2 diabetes mellitus, its cardio-metabolic implications, and the identified risk factors, as a necessary contribution to the scant available information in medical publications. Insulin resistance, inflammation, oxidative stress and systemic vasoconstriction are directly orchestrated by the heart in HF. The current treatment for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), based on sodium-glucose transport protein 2 (SGLT2) inhibitors, angiotensin receptor-nepriylsin inhibitors (ARNIs)/ACE inhibitors/ARBs and mineralocorticoid receptor antagonists, could have beneficial effects for preventing the onset of diabetes mellitus in patients with chronic HF, although the available evidence does not yet provide sufficient support, perhaps due to a lack of recognition of this problem.

**Keywords:** Heart failure. Insulin resistance. Inflammation. Oxidative stress. Diabetes mellitus Type 2. Visceral white adipose tissue.

#### \*Correspondencia:

Gustavo A. Márquez-Salom  
E-mail: piedegus@yahoo.es

Fecha de recepción: 20-12-2022

Fecha de aceptación: 24-05-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.22000107

Disponible en internet: 06-11-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):257-262

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 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 resistencia a la insulina es un mecanismo de supervivencia al cual se recurre como tabla de salvación en diferentes circunstancias, bien sea amenazantes o bien encaminadas a lograr una homeostasis metabólica y nutricional. Sin embargo, el enfoque tradicional de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM 2) presenta la resistencia a la insulina como un fenómeno perjudicial, lo cual en ese caso es cierto, pero no generalizable; de lo contrario, ingenuamente podría pensarse que sería importante lograr que no existiera<sup>1</sup>.

La grasa visceral es un reservorio energético en muchas aves vivientes, especialmente de aquellas que demoran largas temporadas sin encontrar alimento suficiente durante su migración anual<sup>2</sup>. La expansión volumétrica de los adipocitos viscerales las hace más resistentes a la acción de la insulina para frenar su crecimiento ilimitado ante un almacenamiento exagerado de reserva grasa. En este caso, la resistencia a la insulina puede también facilitar la lipólisis del tejido adiposo blanco visceral (TAV) y obtener fuentes energéticas diferentes a la glucosa según sea la condición vital. De esta manera, la resistencia a la insulina es un mecanismo regulador del balance energético y de la obtención de fuentes energéticas alternativas. En el ser humano, la obesidad induce resistencia a la insulina como un mecanismo para modular el almacenamiento excesivo de triglicéridos en el tejido adiposo blanco visceral (TAV) y facilitar la lipólisis.

En los estados de ayuno o déficit energético en el hombre, se detienen procesos mediados por AMP cinasas para la síntesis de lípidos, proteínas y glucógeno; se reduce la secreción de insulina y se favorece la cetogénesis a partir de la lipólisis, en la búsqueda de sustratos energéticos<sup>3</sup>.

En el caso puntual del corazón en IC, existe la imperiosa necesidad de buscar sustratos energéticos económicos adicionales y efectivos para auxiliar el trabajo miocárdico y es así como el corazón provoca un estado de resistencia a la insulina en el TAV para conseguir ácidos grasos, cetonas y, en el mejor de los casos, preferencialmente, hidroxibutirato, lo cual se manifiesta con mayor expresión miocárdica de acetil CoA carboxilasa<sup>4-6</sup>.

## ¿Cómo provoca el corazón en insuficiencia crónica un estado de resistencia a la insulina?

Uno de los más importantes mecanismos propuestos radica en la activación de señales a partir de p53,

guardián del genoma, el cual ocasionaría inflamación y expresión fenotípica parecida a la senescencia en el TAV, generando resistencia a la insulina. Shimizu et al. han encontrado un mecanismo de resistencia a la insulina asociado con falla cardíaca, mediante el cual la sobrecarga crónica de presión aumenta la lipólisis del TAV vía estimulación simpática e incremento de norepinefrina. El aumento de los ácidos grasos generado por la lipólisis induce inflamación del TAV con expresión de p53, provocando resistencia a la insulina<sup>7</sup>. También lo encontraron en ratones con infarto miocárdico provocado en forma experimental.

Hay también una conexión importante entre el corazón y el TAV, que se expresa en IC a través de la hiperactividad simpática y péptidos natriuréticos, la cual ayudará al corazón a obtener energía adicional, y generará señales que incrementan la lipólisis y la termogénesis del TAV, modificando su comportamiento funcional a similitud de tejido adiposo pardo (brownización)<sup>8</sup>. De esta manera, se confirma una interacción efectiva entre el corazón y el tejido adiposo durante la IC.

Si bien la lipólisis facilita provisión energética para el corazón en IC, puede generar sobreoferta de ácidos grasos libres, que, en exceso, serían lipotóxicos sobre los canales de potasio de las células  $\beta$  pancreáticas, reduciendo la secreción de insulina. Este mecanismo puede sumarse a la resistencia a la insulina para inducir la aparición de DM 2 en IC<sup>9</sup>.

Adicionalmente, se ha publicado el efecto de candesartán para prevenir la aparición de DM en pacientes con IC, lo cual sugiere que un mecanismo mediado por bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) puede estar involucrado<sup>10</sup>. De hecho, los bloqueadores del SRA mejoran la resistencia a la insulina.

## Efectos de la inflamación y estrés oxidativo en pacientes con insuficiencia cardíaca sobre el metabolismo de la glucosa

En la IC hay activación de la inmunidad celular y producción de citocinas como parte de señales intercelulares. El estrés hemodinámico ocasionado por la IC cardíaca induce un estado de inflamación estéril, por el cual la tensión mecánica parietal induce liberación de citocinas por los cardiomiocitos y fibroblastos cardíacos, incluyendo factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), IL-6, IL-1b, angiotensina II y miostatina<sup>11</sup>. Además, se dispara una disfunción mitocondrial generadora de especies reactivas de oxígeno que impulsa estrés

oxidativo a través de activación del inflamosoma NLRP3 y promueve más producción del FNT $\alpha$ .

La elevación del FNT $\alpha$  es bien conocida en pacientes con IC grave y se ha relacionado con caquexia y mal pronóstico<sup>12</sup>. En tales pacientes se ha documentado elevación en los niveles plasmáticos de receptores solubles del FNT $\alpha$ .

El FNT $\alpha$  es un modulador del SRA y de sus subsistemas locales tisulares, ya que una vez se ha expresado renina y, por ende, angiotensina II, esta última frena la producción adicional de renina a través del FNT $\alpha$ , estableciéndose un asa regulatoria<sup>13</sup>. La hiperactividad del SRA como sucede en la IC, genera mayor producción de angiotensina I y II, ocasionado la primera de éstas, inducción y expresión de factor nuclear kappa B derivándose producción consecutiva de FNT $\alpha$ . Este, a su vez, puede alterar la fosforilación adecuada de la insulina en su receptor, contribuyendo a la resistencia a la insulina y a la menor capacidad para transportar e ingresar glucosa a los tejidos, lo cual propicia la aparición de DM<sup>14</sup>. En el estado de falla cardíaca el corazón busca un aprovechamiento preferencial de combustibles energéticos de buen rendimiento que sean auxiliares. Es así como la inflamación cardíaca también puede participar en la modulación sistémica y local de funciones metabólicas encaminadas a la elección de sustratos energéticos, pero quizá en detrimento de la homeostasis sistémica de glucosa.

### **Efectos de la vasoconstricción periférica producida por la insuficiencia cardíaca sobre la acción de la insulina a nivel tisular**

Durante la IC se produce un estado de vasoconstricción periférica. La regulación del tono vascular cuenta con varios mecanismos que involucran, entre otros, al SRA, al sistema nervioso simpático y a la insulina, la cual tiene acción vasodilatadora y moduladora, pues estimula el reclutamiento de capilares<sup>15</sup>. Para que la insulina se difunda adecuadamente en los tejidos debe haber suficiente apertura de lechos arteriolares y capilares; por eso, durante la deshidratación y contracción de volumen intravascular que se produce en estados diabéticos hiperosmolares, la insulina exógena no actúa efectivamente, siendo necesario, primero, recuperar el volumen plasmático y corregir la deshidratación. Cuando hay resistencia a la acción de la insulina, como puede suceder en la IC, se bloquea la vía PI3K que conduce a vasodilatación y a activación

del GLUT4, y se promueve vasoconstricción por vía MAPK. Es así como la vasoconstricción que ocurre en IC, reduce la acción de la insulina y su difusión tisular contribuyendo a la diabetes *mellitus*.

### **Efectos intramiocárdicos de señales no deseadas entre la insulina y los receptores $\beta$ 2 adrenérgicos**

El aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y de la estimulación crónica de receptores  $\beta$ 2 adrenérgicos puede llevar a activación sostenida y fatiga de vías PI3K y PKA/Ca<sup>2</sup> afectando Akt/PKB (cinasa reguladora de varios sustratos) y evitando así la vasodilatación mediada por esta vía y la expresión del GLUT4 y de su translocación en la membrana plasmática de los cardiomiocitos, reduciendo su capacidad para captar glucosa mediada por insulina y configurando resistencia a la insulina<sup>16</sup>. En la medida en que la IC se mantiene, este efecto se extiende a tejidos periféricos, tales como músculo esquelético, TAV e hígado.

### **Insuficiencia cardíaca como factor de riesgo para la aparición de DM 2**

Los pacientes con IC tienen riesgo de desarrollar DM2. Datos de estudios clínicos han demostrado que la incidencia de DM de nuevo inicio entre pacientes con FC es del 7 al 11% sobre un período de seguimiento de 3 a 5 años<sup>17</sup>. Recientemente, se ha corroborado este suceso en pacientes con falla cardíaca aguda.

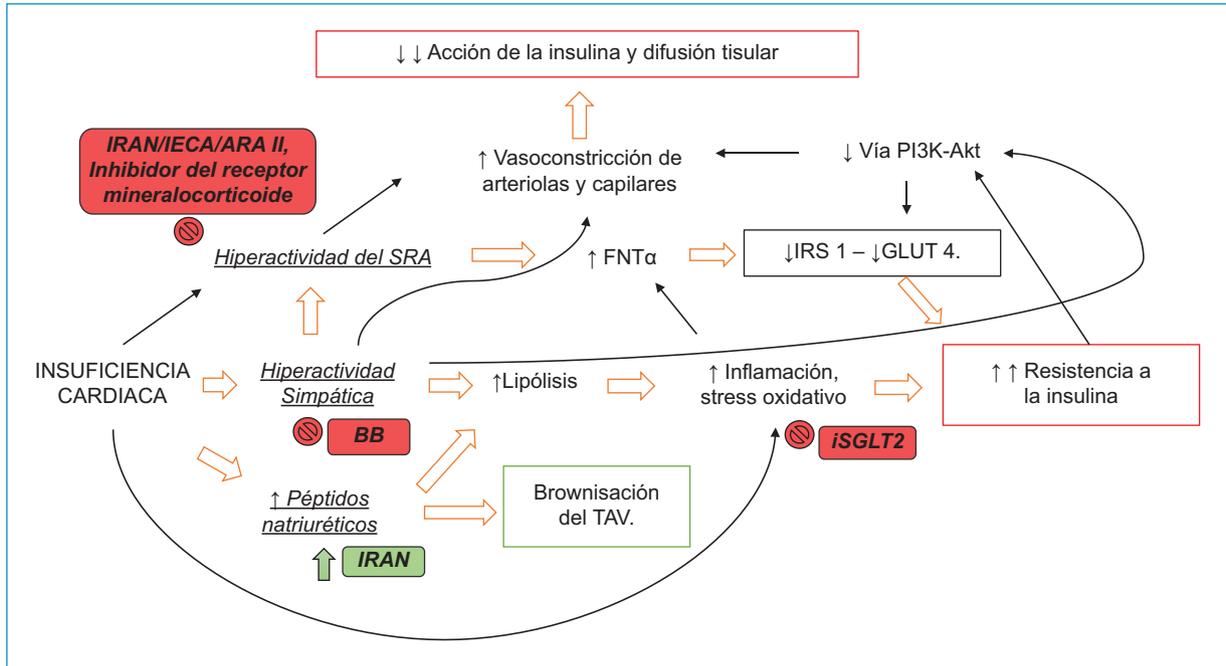
Se ha encontrado que los mayores predictores de aparición de DM entre pacientes con IC son:

- Glucosa y A1c elevadas, con mayor impacto en hombres<sup>18</sup>.
- Mayor índice de masa corporal y circunferencia de la cintura.
- Mayor duración de la insuficiencia cardíaca.
- Peor clase funcional de la IC<sup>19</sup>.

Este último predictor se ha encontrado más patente entre pacientes con enfermedad arterial coronaria, clase III de la NYHA, durante un seguimiento de 6 a 9 años.

### **Los cuatro fantásticos y la prevención de la diabetes *mellitus* 2 en la falla cardíaca (Fig. 1)**

Hoy se tiene fuerte evidencia de los beneficios de la terapia con iSGLT2, beta-bloqueadores, IRAN/IECA/



**Figura 1.** Mecanismos generadores de DM2 en IC y posibles blancos terapéuticos de los cuatro fantásticos. SRA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; IRAN: inhibidor de receptor de angiotensina y de neprilisina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonistas del recetor de angiotensina II; iSGLT2: inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa; BB: betabloqueadores (carvedilol y nebivolol); PI3k: fosfoinositol 3-cinasa; Akt: proteína cinasa B; IRS 1: sustrato del receptor de insulina 1; GLUT 4: transportador de glucosa tipo 4; TAV: tejido adiposo visceral; FNT $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

ARAII y antagonistas del receptor mineralocorticoide en corazones con insuficiencia cardíaca<sup>20</sup>. Resulta interesante considerar si sus mecanismos de acción pueden impactar en la reducción de riesgo de aparición de la diabetes *mellitus* al cual se hará referencia.

Los iSGLT2 tienen efectos antiinflamatorios, reductores del estrés oxidativo, propiciadores de la utilización de cuerpos cetónicos e hidroxibutirato en momentos de privación de glucosa durante los cuales se dificulta su captación y utilización por el miocardio<sup>21</sup>. Ante la señal que induce esta situación ahora llamada “paradigma del ayuno”, se activa AMP cina-sa, frenándose así procesos anabólicos y de acumulación y síntesis energética dependiente de glucosa (gluconeogénesis), como también síntesis de ácidos grasos y colesterol y mayor actividad de SIRT1, todo encaminado a la mejor utilización de sustratos y mayor disposición de ATP, forzando lipólisis para superar la emergencia nutricional del miocardio<sup>22,23</sup>. A esto se suma que la inhibición SGLT2 reduce la glucosa sanguínea teniendo como principal mecanismo la glucosuria con mayor diuresis. En muchos

escenarios académicos se interroga la posibilidad de extender los beneficios de los iSGLT2 a la prevención de la DM en espera de evidencia suficiente. Si se trata de pacientes con IC sin diabetes, su utilización ya indicada y bien soportada por la evidencia, quizás podría brindar el beneficio adicional de prevenir la diabetes o demorar su aparición dados sus efectos hipoglucemiante, antiinflamatorio y preservante de nefronas por los cuales habría menos posibilidad de activar la vía MAPK y no generar así resistencia a la insulina<sup>24</sup>.

Los beta-bloqueadores selectivos beta 1 o no selectivos disminuyen significativamente la sensibilidad a la insulina y afectan la primera fase de la secreción insulínica de las células betas pancreáticas. Sin embargo, carvedilol y nebivolol, con efecto vasodilatador, mejoran la sensibilidad a la insulina, por lo cual podrían ser buena elección para reducir el riesgo de aparición de DM<sup>25</sup>. El tratamiento con beta-bloqueadores, que incluye metoprolol y carvedilol, antagoniza la resistencia a la insulina y la disfunción miocárdica ocasionada por isoproterenol, con mejor efecto a favor de carvedilol<sup>26,27</sup>.

Los inhibidores de la ECA y los ARA II mejoran la sensibilidad a la insulina y se oponen a los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II. Por lo tanto, pueden ser medicamentos para la insuficiencia cardíaca que se oponen al desarrollo de DM2. Los IRAN, en lo que se refiere a la inhibición de la nepriliasina, reducen la degradación de péptidos natriuréticos. De esta manera contribuyen a la lipólisis y a aumentar la termogénesis y “brownización” del tejido adiposo blanco visceral. Facilitarían, así, la entrega de energía a partir de ácidos grasos libres, como sustratos energéticos para el corazón, pero este mecanismo podría contrarrestarse con la acción insulino-sensibilizadora (pro-lipogénesis) y vasodilatadora del valsartán quizá equilibrando lipogénesis con lipólisis para tener un efecto neutral. Además, la combinación de valsartán con sacubitrilo, al aumentar niveles de péptidos natriuréticos, potencia la acción vasodilatadora, contrarrestando la vasoconstricción inducida por la IC y favoreciendo la sensibilidad a la acción de la insulina sobre lechos arteriolares y capilares periféricos vasoconstricidos.

La aldosterona se ha relacionado recientemente con hiperglucemia en ayunas, resistencia a la insulina y aparición de diabetes lo cual ha sido confirmado en el estudio MESA<sup>28</sup>. De ser así, los antagonistas del receptor mineralocorticoide, pueden contribuir a un efecto favorable en el metabolismo de la glucosa y a la reducción del riesgo de aparición de la diabetes *mellitus* tipo 2.

## Conclusiones

El conocimiento sobre la influencia de la ICC en la generación de DM2 debe difundirse y tenerse en cuenta ya que podría tener gran impacto en el estado general de los pacientes con esta enfermedad y el desconocimiento en este tema puede conducir a no tratar de evitar complicaciones agravantes. Entender los mecanismos y vías implicadas en la resistencia a la insulina, inflamación, estrés oxidativo y vasoconstricción, principalmente orquestados desde el corazón en falla crónica, orienta sobre blancos terapéuticos posibles. El tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca fundamentado en “los cuatro fantásticos”: iSGLT2, betabloqueadores, IRAN/IECA/ARAI y antagonistas del receptor mineralocorticoide, bien amparado por la evidencia, ofrece potencial para atenuar o prevenir el desarrollo de DM2 inducido por IC y debería estimular la investigación para confirmar esta posibilidad.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

## Bibliografía

- DeFronzo R. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58:773-95.
- Price ER, Krokfors A, Guglielmo CG. Selective mobilization of fatty acids from adipose tissue in migratory birds. *The Journal of Experimental Biology*. 2008;211:29-34.
- Miranda N, Tovar AR, Palacios B, Torres N. La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. *Revista de Investigación Clínica* 2007;59(6):458-69.
- Cahill GF, Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr*. 2006; 26:1-22.
- Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304: H1060-76.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A “Thrifty Substrate” Hypothesis. *Diabetes Care*. 2016;39:1108-14.
- Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, et al. Induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metabolism*. 2012; 15:51-64.
- Bordicchia M, Sarzani R, Collins S. Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes. *Clin Invest*. 2012;122(3):1022-36.
- Roche E. Diabetes de tipo 2: gluco-lipo-toxicidad y disfunción de la célula B pancreática. *Ars Pharmaceutica*. 2003;44(4):313-32.
- Yusuf S, Ostergren JB, Gerstein HC, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. On behalf of the Candesartan in Heart Failure - Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Program (CHARM) Investigators. Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation*. 2005;112:48-53.
- Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in heart failure. *JACC* 2020;75(11):1324-40.
- Gutiérrez I, Domínguez A. Mecanismos fisiopatogénicos de la falla cardíaca crónica. *Rev Hosp Gral “Dr. M Gea González”*. 2001; 4(3):75-95.
- Márquez-Salom G, Díez J. PPAR and local renin-angiotensin systems in cardiovascular and metabolic diseases associated with obesity: A unifying Hypothesis. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 2013;3:1-10.
- Ramírez M, Sánchez C. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):1751-7.
- Muniyapa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocrine Reviews*. 2007;28(5):463-91.

16. Fu Q, Wang Q, Xian YK. Insulin and  $\beta$  adrenergic receptor signaling: cross-talk in heart. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017;28(6):416-27.
17. Oktay AA, Aktürk HK, Paul TK, O'Keefe JH, Ventura HO, Koch CA, et al. Diabetes, cardiomyopathy, and heart failure. [Updated 2020 Aug 1]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; 2000.
18. Sud M, Wang X, Austin PC, Lipscombe LL, Newton GE, Tu JV, et al. Presentation blood glucose and death, hospitalization, and future diabetes risk in patients with acute heart failure syndromes. *Eur Heart J*. 2015;36:924-31.
19. Tenenbaum A, Motro M, Fisman E, Leor J, Freimark D, Boyko V, et al. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med*. 2003;114:271-5.
20. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byun J, Colvin N et al. 2022 AHA/ACC/HFSA. Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e895-e1032.
21. Dyck J. RB, Sossalla S, Hamdani N, Coronel R, Weber N, Light PE et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2022;167:17-31.
22. González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales: Una breve revisión de la literatura. *Rev Urug Cardiol* 2021;36(2):e401.
23. Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige J, Lagouge M, Noriega L, Milne JC, Elliott PJ, AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD<sup>+</sup> metabolism and SIRT 1 activity. *Nature*. 2009;458(7241):1056-60.
24. Tejedor A. Corazón y riñón en la diabetes: efectos de los glucosúricos. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2020;37(2):64-71.
25. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2012;59:893-8.
26. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson P. et al: COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93:968-73.
27. Bakris GL, Bell D, Fonseca V, Katholi R, McGill J, Phillip R, Raskin P, et al, for de GEMINI Investigators. The rationale and design of the Glycemic Effects in Diabetes Mellitus Carvedilol-Metoprolol Comparison in Hypertensives (GEMINI) trial. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2005;19:74-9.
28. Joseph J, Echouffo JB, Effoe VS, Hsueh WA, Allison M, Golden SH, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus: MESA. *Am Heart Assoc*. 2018;7:e009890.

# Tratamiento de la fibrilación auricular en el servicio de urgencias: una revisión práctica de la literatura

## *Atrial fibrillation treatment in the emergency room: a practical narrative review*

Oswaldo E. Aguilar-Molina<sup>1</sup>, Ana M. Montoya-Duque<sup>2</sup>, Kelly Betancur-Salazar<sup>2,3</sup>,  
Rafael Correa-Velásquez<sup>3,4</sup>, Cristhian E. Herrera-Céspedes<sup>1</sup>, Juan D. Ramírez-Barrera<sup>3,4</sup> y  
Juan F. Agudelo-Uribe<sup>3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Sección de Cardiología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia; <sup>2</sup>Sección de Cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana; <sup>3</sup>Servicio de Electrofisiología, Clínica Cardio VID; <sup>4</sup>Clínica de Fibrilación Auricular, Clínica Cardio VID. Medellín, Colombia

### Resumen

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca más frecuente del mundo y, de igual manera, es la arritmia predominante en los servicios de urgencias. Cada vez hay más prevalencia de esta enfermedad y, en consecuencia, mayores probabilidades de que los médicos en los servicios de urgencias se enfrenten a ella. Las estrategias de tratamiento estándar de la fibrilación auricular suelen ser “conservadoras” y tradicionalmente han sido el control de la frecuencia, la anticoagulación y la hospitalización. La principal motivación de este tipo de estrategia es prevenir el accidente cerebrovascular. Cuando pasa el tiempo y se produce remodelado atrial, la fibrilación auricular es cada vez más refractaria a la conversión al ritmo sinusal y cuanto más tiempo persiste y el daño cardíaco estructural aumenta, más se incrementa la duración de la fibrilación auricular. Así, en el servicio de urgencias, el manejo adecuado de un primer episodio o de una complicación, puede minimizar costos y reducir exposiciones innecesarias a terapias inadecuadas. Esta revisión aborda el manejo de la fibrilación auricular en el servicio de urgencias con base en la evidencia que se tiene disponible en el momento.

**Palabras clave:** Fibrilación auricular. Urgencias. Control del ritmo. Control de frecuencia. Anticoagulación.

### Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia, in emergency rooms and around the globe. Its frequency is constantly increasing and the likelihood of a physician encountering it at any time is high. Usual treatment approaches are “conservative”, traditionally including heart rate control, anticoagulation and hospitalization. The main goal with this approach is stroke prevention. As time goes by, atrial remodeling takes place and the chance to restore sinus rhythm decreases. A longer time in atrial fibrillation leads to more structural heart disease. Thus, adequate management in the emergency room for an initial or complicated episode reduces the risk of inadequate therapies and healthcare costs. This review will focus on atrial fibrillation in the emergency room according to current evidence.

**Keywords:** Atrial fibrillation. Emergency room. Rhythm control. Heart rate control. Anticoagulation.

#### \*Correspondencia:

Juan F. Agudelo-Uribe  
E-mail: jagudelou@vid.org.co.

Fecha de recepción: 22-11-2022  
Fecha de aceptación: 21-04-2023  
DOI: 10.24875/RCCAR.22000091

Disponible en internet: 06-11-2023  
Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):263-274  
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) resulta de la excitación de múltiples focos auriculares que crean una activación y contracción auricular excesiva y mal coordinada. Es la arritmia sostenida más común en el mundo y se asocia con un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), tromboembolia periférica, insuficiencia cardíaca (IC), demencia y deterioro de la calidad de vida<sup>1</sup>. Además, representa mayor riesgo de muerte y de ingreso hospitalario, a lo cual se le atribuye un 10 a un 40% de pacientes con FA hospitalizados cada año<sup>2</sup>. Existe una tendencia al incremento de la incidencia y prevalencia de la FA, que se asocia al envejecimiento general de la población, a una mayor prevalencia de obesidad, a la mejoría en la supervivencia tras un primer evento cardiovascular y a las nuevas tecnologías para la detección de esta entidad y otras arritmias<sup>3</sup>. Con la población en crecimiento, será inevitable que los médicos que se encuentran en los servicios de urgencias y en la primera línea de atención para esta enfermedad (médicos generales, internistas, geriatras, urgenciólogos, cardiólogos clínicos) estén expuestos a su diagnóstico y tratamiento. Con la evidencia abrumadora que se ha obtenido en los últimos veinte años, se tienen cada vez más pruebas de que los pacientes seleccionados con FA pueden tratarse de forma segura en el servicio de urgencias sin necesidad de ingreso hospitalario. Por lo tanto, los facultativos deben estar preparados para el abordaje inicial, identificar potenciales complicaciones, realizar un tratamiento oportuno y adecuado, así como tener conocimientos que les permitan la prevención de desenlaces adversos a futuro. El manejo de pacientes con FA recién diagnosticada implica controlar la frecuencia cardíaca, encontrar causas reversibles, prevenir ACV y, a menudo, restaurar el ritmo sinusal mediante cardioversión. Por ende, cuando se enfrenta un paciente con esta arritmia, los principales objetivos son aliviar los síntomas por los que el paciente ingresa (controlando la frecuencia cardíaca o restaurando el ritmo sinusal), además de prevenir y evitar complicaciones a corto (deterioro hemodinámico, fenómenos tromboembólicos) y largo plazo (desarrollo de taquicardiomiopatía, demencia, etc.). Para alcanzar estos objetivos generales el facultativo se debe realizar los siguientes cuestionamientos:

- ¿Hay indicación de control del ritmo en forma urgente?
- ¿Se necesita controlar el ritmo cardíaco?, ¿hay que realizar cardioversión?
- ¿Se necesita controlar la FC?

- ¿Hay una causa secundaria o predisponente?
- ¿Cuáles son los factores precipitantes o agravantes de la FA?
- ¿Se necesita anticoagular en forma “electiva”?, ¿cómo hacerlo?
- ¿Se necesita hospitalizar al paciente?
- ¿Cómo se hará el seguimiento?

Esta revisión analiza el manejo de la FA en el servicio de urgencias con base en la evidencia disponible. Se revisará el impacto clínico, la utilidad de las clasificaciones, las distintas formas de presentación, las opciones terapéuticas de acuerdo con las diferentes estrategias, la identificación de los pacientes de mayor riesgo para eventos trombóticos y la mejor forma de optimizar los recursos económicos del sistema de salud.

## Impacto

Es probable que la FA afecte a 1 de cada 4 adultos de mediana edad en los EE.UU. y los países europeos<sup>1</sup>. En Europa, la FA afecta actualmente a 8 millones de personas y se espera que aumente dramáticamente 2.3 veces para 2050<sup>4</sup>. En Colombia, se estima que la prevalencia de esta enfermedad es del 1.8% en adultos entre los 60 y 69 años, del 4.6% en los de 70 a 79 años, del 8.2% en los de 80 a 89 años y del 11% en los mayores de 90 años<sup>5</sup>. En los EE.UU. cada año hay más de 500 000 ingresos por FA<sup>6</sup>; es responsable de más del 3% de las urgencias generales y de alrededor del 10% de los ingresos en las unidades de cardiología. Se ha demostrado que la tasa de hospitalización tras el ingreso a urgencias es mucho mayor en los pacientes cuyo diagnóstico principal fue la FA, cuando se compara con los pacientes que acuden a urgencias por otros motivos<sup>7</sup>. Adicionalmente, las visitas al servicio de urgencias por FA han aumentado en los últimos años y, con ello, los costos de atención. Una publicación reciente demostró que tener un diagnóstico nuevo de FA representa un alto costo para el sistema de salud<sup>8</sup>, el cual se dividirá entre los que serán diagnosticados por primera vez y entre los que acuden para control de síntomas recurrentes o por complicaciones secundarias de la enfermedad. Por lo anterior, un diagnóstico temprano y oportuno, implica un menor costo en comparación a cuando se tratan pacientes sintomáticos o con complicaciones<sup>8</sup>.

## Clasificación

La clasificación de la FA se debe iniciar una vez se logre detectar y registrar, desde el punto de vista

electrocardiográfico, un primer episodio. Según las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) desarrolladas en colaboración con la Asociación Europea de Cirugía Cardiorrástica (EACTS<sup>9</sup>), se recomienda la siguiente clasificación de FA:

- FA diagnosticada por primera vez: la FA no ha sido diagnosticada antes, independientemente de la duración de la arritmia o la presencia y gravedad de los síntomas relacionados con ella.
- FA paroxística: se detecta la FA que revierte de manera espontánea en menos de 7 días (la mayoría de los episodios duran menos de 24 horas).
- FA persistente: los episodios de FA que duran más de siete días, incluidos aquellos que se terminan por cardioversión farmacológica o eléctrica tras más de siete días.
- FA persistente a largo plazo: la FA dura más de 12 meses.
- FA permanente: el paciente y el médico deciden abortar las estrategias de restauración después de una consulta clínica compartida.

También recomiendan abolir términos usados previamente, como FA valvular o no valvular, FA aislada o FA crónica. De igual forma, existen otras clasificaciones de la FA que pueden ser útiles en el contexto clínico:

- FA asintomática: se diagnostica con un ECG de 12 derivaciones realizado de forma oportunista en pacientes asintomáticos.
- FA posoperatoria: nueva aparición de FA (por lo general autolimitada) después de una cirugía mayor (típicamente cardíaca) en pacientes que estaban en ritmo sinusal antes de la cirugía y no tenían antecedentes de FA.

La clasificación de la FA basada en factores desencadenantes subyacentes (FA secundaria a cardiopatía estructural, FA focal, FA monogénica, FA poligénica, FA posoperatoria, FA en pacientes con prótesis mecánica o estenosis mitral, FA en atletas)<sup>9</sup> podría aportar información para el tratamiento, pero hasta la fecha y por falta de utilidad clínica, viene en desuso.

Es muy poco probable encontrar una clasificación única e integral de la FA ya que, además de su complejidad, se encuentran múltiples factores clínicos, herramientas de monitorización, distintos instrumentos para valorar el riesgo y múltiples escenarios de presentación que influyen en su tratamiento y evolución.

## Presentación clínica

La pérdida del aporte hemodinámico de la contracción auricular podría explicar algunos síntomas de los

pacientes con FA. Esta entidad varía en las formas de presentación clínica, desde un curso silente, identificado únicamente por métodos diagnósticos, hasta palpitations, limitación de la clase funcional, aturdimiento, limitación para el ejercicio o malestar torácico. De forma menos usual, se pueden encontrar eventos embólicos como primera manifestación o síntomas más graves, como disnea en reposo, angina, presíncope o, rara vez, síncope. Cualquiera de las presentaciones clínicas o síntoma asociado a la FA debe ser registrado en la historia clínica; de la misma forma, se deben incluir su inicio o la forma y fecha de presentación, los posibles factores desencadenantes, la frecuencia y duración, la gravedad y las características. En general, la historia natural de la FA está caracterizada por un empeoramiento gradual con el tiempo, con la autoperpetuación de la arritmia desde estados paroxísticos a estados persistentes. En consecuencia, los casos en los que se presentan más síntomas se asocian a reciente comienzo (hasta un 90% de casos)<sup>10</sup>. La gravedad y duración de los síntomas se ven afectadas por la rapidez y regularidad de la respuesta ventricular, por el compromiso estructural basal y por la presencia de comorbilidades, como la diabetes *mellitus* (DM)<sup>11</sup>. El dolor torácico puede estar hasta en el 20% de los pacientes que presentan FA y aunque por lo general no se debe a un evento isquémico primario, siempre será un reto diagnóstico que necesita suspicacia para poder diferenciar o descartar un síndrome coronario agudo (SCA)<sup>12</sup>. Los pacientes sin cambios significativos del segmento ST tienen bajo riesgo de infarto agudo de miocardio. Zimetbaum et al.<sup>12</sup> sugieren que el dolor torácico y la depresión del segmento ST de 2 mm (mm) son hallazgos comunes en la FA, pero tienen una capacidad limitada para diagnosticar o predecir el SCA; demostraron también que la elevación o depresión del segmento ST  $\geq 2$  mm era un predictor confiable de isquemia concomitante. En consecuencia, aquellos con cambios significativos de ST después del tratamiento del ritmo en FA, requieren consideración de un SCA como diagnóstico adicional.

## Tratamiento en el servicio de urgencias

Generalmente, en los servicios de urgencias la FA recibe un tratamiento orientado hacia el control de la frecuencia, lo que deja las estrategias de control del ritmo en manos de cardiólogos clínicos o electrofisiólogos. No obstante, el futuro del manejo de la FA depende de las decisiones de los médicos de urgencias o atención inicial respecto a las estrategias de control

del ritmo temprano o tardío con cardioversión eléctrica o farmacológica. Cuando un paciente se presenta en el servicio de urgencias, representa una oportunidad única para remodelar el curso de la FA y ofrecer intervenciones tempranas que, en última instancia, ayudarían a reducir las hospitalizaciones innecesarias, mejorar la calidad de vida, disminuir la carga de la enfermedad a futuro, evitar el daño estructural y reducir los costos de atención.

En la evaluación inicial se debe determinar si el paciente con FA está estable o inestable, si existen precipitantes, si se trata de FA persistente vs. paroxística, el tiempo de inicio de los síntomas, las comorbilidades asociadas, el uso o necesidad de anticoagulación (ver más adelante) y el uso de tratamientos previos para manejo de la arritmia. Las principales herramientas para responder estos cuestionamientos serán una historia clínica completa, la evaluación del riesgo trombotico/hemorrágico (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc/HASBLED), un EKG de 12 derivaciones, la realización de pruebas bioquímicas básicas (hemograma, función renal y tiroidea, electrolitos), antecedentes médicos (presencia de cardiopatía subyacente) y un ecocardiograma transtorácico<sup>9</sup>. No se recomiendan de forma rutinaria pruebas como péptido natriurético cerebral (BNP) o troponina; la solicitud de estos estudios dependerá de la situación clínica particular. Así mismo, se recomienda la prueba de embarazo en mujeres en edad reproductiva<sup>13</sup>. Los precipitantes a identificar son:

- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedad coronaria
- Otras formas de cardiopatía: hipertrófica, dilatada, valvular, reumática, etc.
- Infección
- Hipertiroidismo
- Desequilibrio hidroelectrolítico
- Intoxicación por medicamentos o alcohol
- Sepsis

En caso de identificar una causa precipitante, el primer paso será tratar la causa secundaria<sup>14</sup>.

La inestabilidad hemodinámica, según la definición de la American Heart Association, incluye: presión arterial sistólica < 90 mm Hg, estado mental alterado e isquemia cardíaca o insuficiencia cardíaca gravemente descompensada debido al ritmo subyacente<sup>15</sup>. En estos casos, los esfuerzos iniciales deben estar dirigidos a restaurar el gasto cardíaco y la perfusión tisular, que generalmente se logra posterior a la cardioversión eléctrica emergente.

Es fácil caer en la trampa de ver a un paciente hipotenso en FA con respuesta ventricular elevada (RVE)

y asumir que la arritmia es la causa de la inestabilidad hemodinámica; si bien esto puede ser lo más usual, se debe recordar que otros procesos subyacentes pueden estar causando la hipotensión y la arritmia puede solo ser un espectador inocente. La hipotensión y la taquicardia pueden no deberse únicamente a la FA, sino, más bien, a sepsis, infarto de miocardio, hemorragia gastrointestinal, abstinencia de alcohol, embolia pulmonar, etc.<sup>16</sup> Esto puede ser cierto si el paciente tiene antecedentes conocidos de FA. Por tanto, hay que asegurarse de tratar otras causas de inestabilidad, ya que el tratamiento de la taquicardia compensatoria puede empeorar la situación en estos escenarios y una estrategia basada en el control del ritmo o la frecuencia solo empeorará los desenlaces cardiovasculares<sup>13</sup>.

Por su parte, el riesgo de tromboembolia aumenta cuando la FA dura más de 12 horas, cuando falta anticoagulación, ante edad avanzada y con comorbilidades como diabetes e IC<sup>17</sup>.

Después de la evaluación inicial, ante una exacerbación de la FA, la decisión crítica después de estabilizar al paciente en el servicio de urgencias es admitirlo o enviarlo a casa. Al lograr la estabilidad clínica, habitualmente se ingresarán pacientes que, de forma concomitante, cursen con síndrome coronario agudo como causa o consecuencia o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva<sup>18</sup>. Otros pacientes que necesitarán atención especial y, por ende, no se podrán dar de alta de forma segura serán aquellos con FA preexcitada (porque necesitan ablación de la vía accesorio), FA lenta con pausas mayores a 3 segundos con síntomas, o mayores a 6 segundos con o sin síntomas (para valorar la necesidad de marcapaso), bradicardia sinusal grave poscardioversión (evaluar riesgo de bloqueo AV o disfunción sinusal), los que tienen una causa secundaria no controlada de la FA (tales como crisis tiorotóxica, sepsis, embolia), hipotensión persistente (descartar otras causas), los que requieren iniciación de antiarrítmicos (para evaluar tolerancia) y aquellos con dificultad para el control de la FC (fracaso en las terapias)<sup>19</sup>.

Se pueden dar de alta con seguridad aquellos pacientes en quienes se puede establecer un plan de anticoagulación adecuado, los que no tengan cardiopatía subyacente o diagnósticos alternativos, los que toleren el tratamiento y los que no tengan barreras de acceso para un control y seguimiento cardiológico.

## Control del ritmo/control de la frecuencia

El estudio clínico AFFIRM condujo a la cultura entre muchos médicos de favorecer el control de la

frecuencia sobre una estrategia temprana de control del ritmo debido a la falta de beneficios de supervivencia y la reducción asociada de los efectos secundarios de la terapia farmacológica<sup>20</sup>. El enfoque razonable para un primer episodio de FA consiste en la evaluación cuidadosa de los síntomas y la enfermedad cardíaca subyacente; un intento de restaurar el ritmo sinusal puede resultar apropiado y, en algunos casos seleccionados, hasta imperativo. Un análisis posterior del estudio AFFIRM sugiere que con la mejoría en la supervivencia, relacionada con el uso de anticoagulantes para el tratamiento de la FA, una estrategia de control de ritmo sinusal y la falta de impacto en la sobrevida de los antiarrítmicos actuales, cualquier efecto antiarrítmico beneficioso se verá contrarrestado por sus efectos adversos en el largo plazo. Si estuviera disponible un método eficaz para mantener el ritmo sinusal con menos efectos adversos, podría ser beneficioso<sup>21</sup>.

La cardioversión mediante una descarga eléctrica de corriente continua sincronizada (cardioversión eléctrica, CVE) o mediante la aplicación de fármacos antiarrítmicos (cardioversión farmacológica, CVF), hace parte fundamental del tratamiento de la FA en pacientes con un primer episodio o en aquellos sintomáticos que requieren una estrategia de control del ritmo. El objetivo es controlar los síntomas, disminuir las tasas de hospitalización y mejorar el rendimiento y la tolerancia al ejercicio<sup>22,23</sup>. Por el contrario, en los pacientes con remodelado auricular o atriopatía, con FA persistente de larga duración o en los que previamente se haya definido FA permanente, es razonable simplemente controlar la frecuencia ventricular. Sin importar la estrategia, es obligatoria la elección cuidadosa para no conducir a desenlaces adversos asociados a inercia terapéutica.

Con los criterios ideales, más de un tercio de los pacientes atendidos en el servicio de urgencias serán elegibles para la cardioversión en este servicio<sup>24</sup>. El método de cardioversión elegido, CVE vs. CVF debe estar basado en la experiencia del centro y el tratante, la estabilidad clínica, la carga de FA, el riesgo de eventos adversos para cada uno de los procedimientos y la elección del paciente. La CVE requiere más recursos de personal de urgencias y conlleva mayor riesgo de complicaciones debido a sedación, hipotensión, fibrilación ventricular a causa de una sincronización inadecuada de las descargas, bradicardia, taquicardia, liberación de biomarcadores cardíacos y elevación transitoria del segmento ST.

En la CVF la principal consecuencia son los eventos adversos de cada uno de los antiarrítmicos, tales como hipotensión, prolongación del intervalo QT y arritmias; por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados continuamente en telemetría por intervalos específicos de acuerdo con cada agente. La CVE finaliza la FA en más del 90% de los casos y la CVF convierte principalmente la FA de inicio reciente o paroxística, es decir, controla el ritmo en el 50 al 70% de los casos en unas pocas horas, cuando se usan bloqueadores de los canales de sodio (principalmente propafenona o flecaínida) o vernakalant<sup>25</sup>.

No son buenos candidatos para realizar cardioversión, sin importar la estrategia, los siguientes pacientes<sup>26,27</sup>:

- Cardioversión previa fallida.
- Pobre pronóstico: comorbilidad importante, edad avanzada.
- FA que ha estado presente de forma continua durante más de un año.
- FA con causa secundaria corregible.
- Dilatación auricular grave (vol. > 48 ml/m<sup>2</sup> o diámetro > 60 mm).
- Insuficiencia mitral grave.
- Hipertiroidismo no compensado.
- Trombo en valoración ecocardiográfica.
- Recurrencia a pesar de antiarrítmico.
- Duración desconocida de la FA.
- Alto riesgo de ACV: válvula cardíaca mecánica, cardiopatía reumática.
- Alto riesgo de arritmia ventricular: anomalía electrolítica, como hipomagnesemia o hipopotasemia graves o toxicidad por digoxina.

Muchos pacientes con FA de inicio reciente pueden pasar a ritmo sinusal en pocas horas, lo que elimina la necesidad de una cardioversión. El ensayo RACE 7 ACWAS (Rate Control vs. Electrical Cardioversion Trial 7–Acute Cardioversion vs. Wait and See) mostró que entre los pacientes que acudieron al servicio de urgencias con FA sintomática de aparición reciente (< 36 horas), la estrategia de esperar y ver no fue inferior a la cardioversión temprana para obtener el ritmo sinusal a las cuatro semanas de la visita inicial. La conversión espontánea a ritmo sinusal ocurrió con frecuencia en los pacientes del grupo de cardioversión tardía y redujo la necesidad de cardioversión eléctrica o farmacológica inmediata. A las 48 horas y a las 4 semanas después de la FA índice, el número de pacientes en ritmo sinusal fue similar, es decir, superior al 90% en ambos grupos<sup>28</sup>. Para fines prácticos, este protocolo requiere un seguimiento clínico y electrocardiográfico estrecho,

**Tabla 1.** Fármacos para el control de la falla cardiaca

Medicamento	Vía IV	Vía oral (mantenimiento)	Precauciones o contraindicaciones
Metoprolol tartrato	2.5-5 mg (máx. 4 x)	25-100 mg c/12 h	Asma (usar selectivo)
Metoprolol succinato	ND	50-300 mg/d	ICC aguda
Bisoprolol	ND	1.25-10 mg/d	Broncoespasmo grave
Carvedilol	ND	3.12-50 mg c/12 h	
Verapamilo	2.5 a 10 mg (en 5 min)	40 mg c/12 h a 120 mg c/8 h	ICC
Diltiazem	ND	60 mg c/8 h	Ajustar en ERC
Digoxina	0.5 mg bolo IV (0.75 a 1.5 mg en 24 h)	0.06-0.25 mg	C. plasmática ERC
Amiodarona	150 a 300 mg bolo 1 mg/min x 6 h 0.5 mg/min x 18 h	400 mg c/12 h x 5 días, luego 200 mg día (carga 4 a 8 g)	Hipo/hipertiroidismo Vigilar QTc Vigilar electrolitos

en el que se evalúe el retorno a ritmo sinusal y, en caso contrario, ofrecer una estrategia más acorde con la situación clínica.

De manera opuesta, el “Protocolo Agresivo de Ottawa” ofreció control del ritmo agudo y alta domiciliaria para pacientes hemodinámicamente estables con FA rápida de inicio reciente (< 48 h). Stiell et al.<sup>24</sup> evaluaron este protocolo en 660 visitas de pacientes, con una edad media de 64.5 años, usando procainamida intravenosa (IV) o CVE, y observaron que el 96.8% de fueron dados de alta a casa y el 93.3% permaneció en ritmo sinusal normal. Por consiguiente, la elección cuidadosa de la estrategia de control del ritmo y el mejor candidato, serán los principales determinantes del éxito.

El control de la frecuencia en la FA (definido como la frecuencia adecuada para suministrar el gasto cardíaco necesario para demandas fisiológicas específicas y prevenir consecuencias adversas) es fundamental para el tratamiento de la FA, incluso para los pacientes que finalmente requieren el control del ritmo. El objetivo en pacientes con FA es que la FC esté por debajo de 110 latidos por minuto (lpm). En el ensayo RACE II<sup>29</sup> no se demostraron diferencias en los resultados finales compuestos negativos, como arritmia y muerte cardiovascular, cuando se compararon la FC objetivo de 110 lpm (control no estricto de la FC) y la FC objetivo de 80 lpm (control estricto de la FC).

Van Gelder et al. proponen una ventana de oportunidad para el control de la FC, y demuestran las principales ventajas y desventajas del control de la FC

lenta y rápida durante la FA. Se resalta que a controles más estrictos, hay mayor tasa de eventos adversos, mayor necesidad de implante de marcapaso y aumento del costo de la atención. De manera opuesta, un control inadecuado, con una FC > 110 lpm, produce más síntomas, peor calidad de vida y mayor riesgo de desarrollar IC o sufrir un ACV, adicional a un aumento del costo de la atención<sup>30</sup>. Para buscar esta ventana, los bloqueadores beta y los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (excepto en IC) son los agentes más utilizados en la sala de urgencias. Otros fármacos a considerar según la disponibilidad incluyen digoxina; esta se puede utilizar en quienes el tratamiento con bloqueadores beta o bloqueadores de los canales de calcio no es eficaz, especialmente con insuficiencia cardíaca descompensada<sup>9,31</sup>. Varios estudios han comparado la eficacia de la clase de medicación (bloqueador de los canales de calcio vs. betabloqueante) en el control de la frecuencia; sin embargo, estas comparaciones distan de los objetivos de esta publicación. En la [tabla 1](#) se resumen los medicamentos disponibles, las dosis y las principales precauciones a tener en el servicio de urgencias.

## Estrategias de cardioversión

### Cardioversión farmacológica

La CVF tiene una limitante importante y está relacionada con la disponibilidad de medicamentos intravenosos para el control del ritmo. Flecainida, ibutilida y

vernakalant (con eficacia demostrada en la restauración de ritmo sinusal) no son accesibles en la mayoría de los servicios de urgencias. La amiodarona, rara vez utilizada en la fase aguda en los países de altos ingresos, se ha utilizado como alternativa a los medicamentos no disponibles en casos de FA paroxística o cuando hay antecedentes de cardiopatía estructural<sup>14</sup>.

Flecainida o propafenona serán la elección (donde esté disponible y no coexista enfermedad del sistema de conducción) a menos que haya evidencia de enfermedad coronaria o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o la duración de la FA sea mayor a siete días, en cuyo caso los betabloqueadores o la ibutilida deberían ser la elección<sup>14</sup>. Los pacientes que fallan en la CVF generalmente se derivan para una CVE.

### **Cardioversión eléctrica**

La CVE es un procedimiento que está ampliamente disponible y que una vez se logra protocolizar es fácil de aplicar. Al elegir la estrategia de control de ritmo como terapia inicial y la CVE como elección principal, se deben considerar varios factores que impactarán en la experiencia del paciente, el éxito de la estrategia y, posiblemente, en la recurrencia. Entre estos, se destaca el momento de la cardioversión, el riesgo embólico, el uso adecuado de terapia anticoagulante y la terapia farmacológica (periprocedimiento y a largo plazo).

Una vez obtenido el consentimiento informado y explicados al paciente los beneficios y los potenciales riesgos asociados a este procedimiento, la CVE se realizará bajo sedación breve con solución intravenosa de midazolam, propofol, o ambos, y monitorización continua de la presión arterial y oximetría durante el procedimiento<sup>32</sup>. Será más eficaz cuando se utiliza un desfibrilador bifásico o cuando se ha usado un antiarrítmico previo al procedimiento y se logra mantener posterior a la cardioversión<sup>33</sup>. Se ha demostrado que la descarga de energía fija y máxima desde el inicio es más efectiva en comparación con las descargas de energía de baja que se suben de forma escalonada, sin encontrar diferencias en la seguridad<sup>34</sup>. En portadores de un desfibrilador automático implantable (DAI), la CVE anteroposterior parece ser segura y evita el daño del dispositivo, incluso, puede ser preferible a la cardioversión interna realizada con el DAI sin necesidad de una interrogación inmediata del dispositivo<sup>35</sup>. En algunas publicaciones, como el RAFF2, se realizó una comparación aleatoria, ciega y controlada con placebo de cardioversión eléctrica previa terapia farmacológica. Se administró procainamida intravenosa (15 mg/kg

durante 30 min) seguida de cardioversión eléctrica (hasta tres descargas, cada una de  $\geq 200$  J) si era necesario, vs. infusión de placebo seguida de cardioversión eléctrica. Este estudio evaluó pacientes estables que presentaban un diagnóstico primario de fibrilación auricular de al menos tres horas de duración, en quienes los síntomas requerían un tratamiento temprano y para quienes la cardioversión farmacológica o eléctrica era una opción adecuada. Cabe resaltar que en este estudio fueron excluidos los pacientes hemodinámicamente inestables y que requirieron cardioversión inmediata (incluidos aquellos con hipotensión –presión arterial sistólica  $< 100$  mm Hg–, preexcitación ventricular rápida, síndrome coronario agudo o enfermedad pulmonar). Los autores concluyen que, tanto la estrategia de CVE con fármacos como la CVE con placebo, fueron altamente efectivas, rápidas y seguras para restaurar el ritmo sinusal de los pacientes en el servicio de urgencias. La infusión del fármaco funcionó para aproximadamente la mitad de los pacientes y evitó la sedación necesaria para la CVE; por tanto, el control inmediato del ritmo para pacientes en el servicio de urgencias con fibrilación auricular aguda conduce a excelentes resultados<sup>36</sup>.

En cuanto a la posición de los electrodos, se ha discutido y en algunas publicaciones sugieren beneficio de la posición anteroposterior (mejor que anteroapical)<sup>25</sup>; sin embargo, otras publicaciones niegan dicho beneficio<sup>37</sup> o concluyen que el posicionamiento de las almohadillas requiere estudios adicionales<sup>38</sup>.

Los estudios que comparan la CVE vs. CVF son limitados. Las razones para preferir la CVE en lugar de la CVF incluyen evitar los efectos secundarios de los medicamentos, la necesidad de monitorización estricta y eficacia superior. Por el contrario, los beneficios potenciales de un enfoque farmacológico incluyen evitar los riesgos de la sedación y que se evalúe la tolerancia al fármaco en quien se ha decidido continuar con la terapia con antiarrítmicos orales a largo plazo. Si bien la cardioversión es una estrategia usual y efectiva en el entorno agudo, a largo plazo las recurrencias de la FA son comunes después de esta y menos de la mitad permanecen en ritmo sinusal después de un año<sup>39</sup>. Es importante identificar a los pacientes que se beneficiarán de la cardioversión; en la literatura se han descrito algunos predictores clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos que aumentan el riesgo de recurrencia o favorecen el mantenimiento del ritmo sinusal después de una cardioversión exitosa. Se ha demostrado que la FA probablemente reaparecerá después de la cardioversión en los pacientes mayores de 80 años<sup>27</sup>,

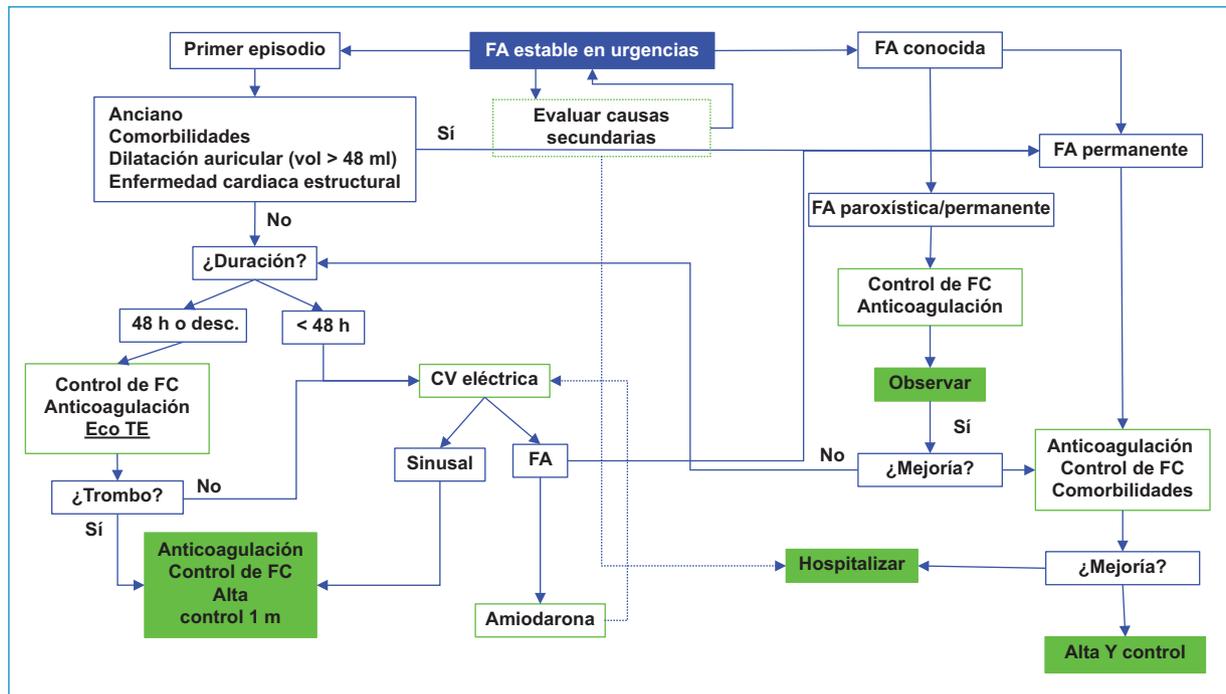


Figura 1. Algoritmo de atención en el servicio de urgencias.

o si la FA ha estado presente durante tres o más años<sup>40</sup>, en aquellos con cardiopatía subyacente (especialmente enfermedad reumática)<sup>41</sup> y en quienes tengan duración de la onda P > 135 ms<sup>42</sup>, fracción de eyección < 50%<sup>42</sup>, diámetro auricular aumentado<sup>43</sup> o volumen de la aurícula izquierda indexado (VALi)<sup>44</sup> > 46 ml/m<sup>2</sup>. Los predictores de éxito a mediano plazo de la terapia de cardioversión eléctrica son: edad menor de 65 años<sup>45</sup>, episodio FA con una duración menor a un mes al momento de la cardioversión<sup>46</sup>, el mantenimiento del ritmo sinusal un mes después del procedimiento de cardioversión<sup>37</sup>, el uso previo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de bloqueadores del receptor de angiotensina<sup>47</sup>, el volumen auricular izquierdo menor a 30 ml/m<sup>2</sup><sup>48</sup> y el uso de fármacos antirrítmicos antes y después de la cardioversión<sup>49</sup>.

Un estudio desarrolló y validó una puntuación fácil de usar para estimar la probabilidad individual de conversión espontánea a sinusal en pacientes adultos con FA sintomática no permanente hemodinámicamente estable que acuden al servicio de urgencias. El ReSinus score utiliza variables clínicas y de laboratorio de rutina (A: duración de síntomas de FA < 24 h, B: Sin CVE previa, C: FC > 125 lpm, D: potasio sérico ≤ a 3.9 mmol/l, E: NT-ProBNP < 1.300 pg/ml, F deshidrogenasa láctica < 200 U/l) para predecir la conversión

espontánea a ritmo sinusal y muestra buena calibración, discriminación y evaluación clínica<sup>50</sup>. A pesar de la falta de validación en Latinoamérica, puede ser una herramienta útil para implementar en la práctica diaria. En la figura 1 se presenta un algoritmo que resume estas consideraciones en el servicio de urgencias.

Cuando la CVE falla se debe distinguir entre dos situaciones: retorno transitorio a ritmo sinusal, con fibrilación auricular refractaria posterior, y ausencia completa de retorno al ritmo sinusal. Cuando ocurre el primer escenario, hay diferentes momentos para evaluar la recurrencia y su causa. Inmediatamente después de la descarga puede ser evidente que no se observe un solo latido sinusal (sin conversión y falla de la descarga), lo que puede deberse a la falla de la captura completa de las aurículas por la descarga de corriente continua. En el minuto siguiente puede ocurrir una recurrencia inmediata de la FA, que puede estar relacionada con una hipervulnerabilidad instantánea posterior a la descarga y a las 24 horas por aturdimiento; a la semana se presentan las recurrencias subagudas debido a la remodelación inversa eléctrica que aumenta la inestabilidad eléctrica de las aurículas. Después de la semana, una vez que se completa el remodelado eléctrico inverso, la tasa de recurrencias disminuye, lo que está representado por la fase posterior de recurrencias tardías durante la cual las

recurrencias de FA aparecen a una tasa mucho más baja<sup>25,41,51</sup>. En estos casos, el tratamiento con medicamentos antiarrítmicos puede aumentar la probabilidad de mantener un ritmo normal. En el segundo escenario, la principal estrategia a emplear es aumentar la carga de choque<sup>34</sup>.

## Riesgo trombótico y anticoagulación

Entre las obligaciones que se tienen en el servicio de urgencias está la necesidad de prevenir la aparición de eventos isquémicos o embólicos asociados con la cardioversión y poder identificar aquellos pacientes de alto riesgo que necesitarán estrategias de anticoagulación a largo plazo. El riesgo de tromboembolia periprocedimiento en pacientes sometidos a cardioversión puede exceder el 5 al 7% cuando la anticoagulación es inadecuada<sup>52</sup>. La anticoagulación reduce la incidencia periprocedimiento de eventos tromboembólicos entre 0.5 y 1.6%. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) son la primera línea de tratamiento para la prevención a largo plazo del ACV en pacientes con FA no asociada a prótesis mecánica o estenosis mitral<sup>53-56</sup>. Además, análisis *post hoc* del RE-LY, ARISTOTELE, ROCKET-AF y ENGAGE-AF han encontrado que los ACOD son seguros y efectivos en los pacientes sometidos a cardioversión cuando el período de anticoagulación previo a la cardioversión es prolongado<sup>57-60</sup>.

El riesgo embólico está directamente relacionado con el tiempo de evolución de la arritmia; en los pacientes con FA de duración comprobada menor a 48 horas, se considera que hay un riesgo bajo de eventos tromboembólicos después de la cardioversión<sup>17</sup>. Sin embargo, es muy difícil determinar el tiempo exacto del inicio de síntomas con la presentación clínica y, usualmente, la atención inicial se hace una vez ha pasado este tiempo. Para los casos en los que se realiza cardioversión por presencia de inestabilidad hemodinámica, se recomienda un bolo de heparina no fraccionada de 10.000 unidades previo al procedimiento<sup>61</sup>.

En los escenarios de estabilidad clínica, en los que se estime una duración de la FA  $\geq 48$  h o no se pueda determinar el inicio de la arritmia (la mayoría de los casos), existen varias opciones a considerar que serán elegidas con base en la experiencia del personal, la disponibilidad de recursos y con un paciente enterado de los riesgos y beneficios. Se puede decidir entre: a) definir la estrategia de control exclusivo de frecuencia cardíaca, en cuyo caso la anticoagulación está determinada por el riesgo en el largo plazo, para lo cual se recomienda usar el puntaje de  $CHA_2DS_2VASc$ ; b)

anticoagular (con ACOD o AVK) durante un mínimo de tres semanas y realizar la cardioversión de forma electiva; y c) realizar un ecocardiograma transesofágico para detectar trombos en la orejuela izquierda y cardiovertir después del examen<sup>62</sup>.

En todos los casos, los pacientes deben recibir anticoagulación posterior al procedimiento de cardioversión durante al menos cuatro semanas, ya que se ha identificado un mayor riesgo cardioembólico al pasar al ritmo sinusal después de una cardioversión exitosa<sup>63</sup>. Para evaluar la eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes sin anticoagulación que requieren cardioversión inmediata se llevaron a cabo los estudios X-Vert (con rivaroxabán), ENSURE-AF (con edoxabán) y EMANATE (con apixabán) con resultados favorables<sup>64-66</sup>. Adicionalmente, en el EMANATE otro de los objetivos pretendió evaluar el rol de las imágenes para guiar la cardioversión. En este estudio, 840 pacientes fueron estudiados mediante ETE preprocedimiento hallándose trombo auricular en 61 de ellos. Todos estos pacientes fueron cardiovertidos posterior a una terapia anticoagulante efectiva y ninguno de ellos sufrió eventos durante el seguimiento.

En el largo plazo, para todos los pacientes, los factores de riesgo habituales para la valoración del riesgo de ACV se resumen en la escala clínica de riesgo  $CHA_2DS_2VASc$  (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $> 75$ , diabetes *mellitus*, ACV, enfermedad vascular, edad entre 65 a 74 años y género femenino)<sup>67</sup>. En las guías actuales se propone identificar a los pacientes de bajo riesgo considerando que, como cualquier otra escala basada en factores de riesgo clínicos, el rendimiento de dicha escala es discreto al momento de identificar a los pacientes con riesgo alto que pueden sufrir complicaciones tromboembólicas. Por ende, los pacientes identificados como en riesgo bajo ( $CHA_2DS_2VASc$  de 0 puntos en hombres o 1 punto en mujeres) coinciden en tasas bajas de ACV isquémico o mortalidad ( $< 1\%$ /año) y no requieren tratamiento anticoagulante a largo plazo<sup>9</sup>. En contraposición, se debe considerar la anticoagulación indefinida con AVK (en estenosis mitral o prótesis valvular mecánica) o ACOD (en todos los demás) para todos los pacientes con FA y una puntuación  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$  en hombres o  $\geq 3$  en mujeres con una indicación IA. Para los pacientes con una puntuación  $CHA_2DS_2VASc \geq 1$  (en hombres) o  $\geq 2$  (en mujeres) la indicación es IIA-B<sup>9</sup>.

Adicionalmente, se debe controlar cualquier factor de riesgo modificable y evaluar de forma conjunta y

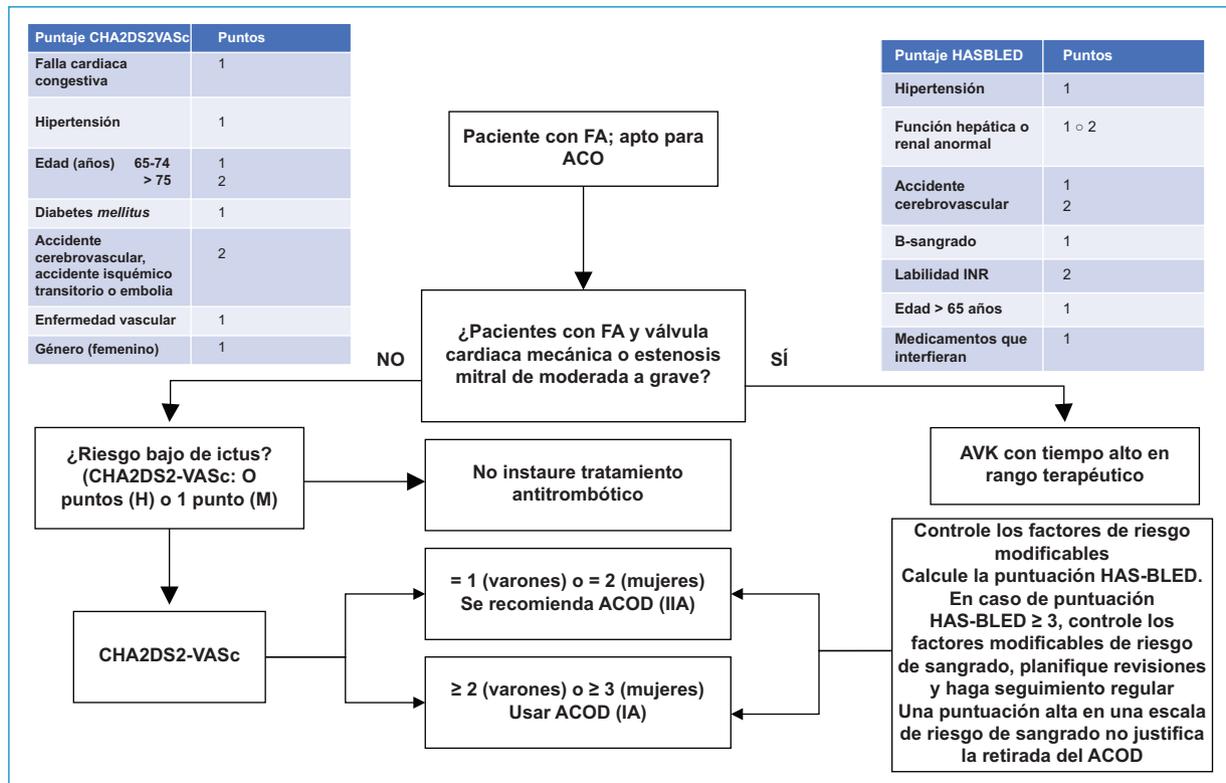


Figura 2. Riesgo trombotico y hemorrágico. Adaptada de Hindricks G et al.<sup>9</sup>

estructurada una puntuación que estime el riesgo hemorrágico, como la puntuación HAS-BLED<sup>68</sup>. El principal objetivo de esta escala será evaluar los factores de riesgo hemorrágico no modificables y, sobre todo, tratar los factores de riesgo modificables de todos los pacientes con FA. En la figura 2 se integra la evaluación de los factores de riesgo para ictus y su aplicabilidad al elegir el inicio de ACOD.

### Conclusión

La FA representa un importante problema para el clínico en los servicios de urgencias. En la actualidad se dispone de diferentes estrategias viables para ejecutar y para comprender que estas pueden conducir a un egreso seguro del servicio hospitalario y a disminuir los costos de atención. La estrategia de control del ritmo o frecuencia cardiaca debe ser individualizada y estar basada en variables clínicas, duración de la arritmia, riesgo trombotico, alteraciones estructurales y experiencia del facultativo, y, adicionalmente, se debe tomar de forma conjunta con el paciente. Disminuir los riesgos de tromboembolia en el servicio de urgencias

y a largo plazo, será uno de los objetivos fundamentales de la atención de la FA.

### Agradecimientos

A la Clínica CardioVid.

### Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Responsabilidades éticas

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

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

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

## Bibliografía

- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. *Int J Stroke Off. J Int Stroke Soc.* 2021;16(2):217-21. <https://doi.org/10.1177/1747493019897870>.
- Zulkifly H, Lip G, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract.* 2018;72(3):e13070. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13070>.
- Conen D. Epidemiology of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1323-4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy171>.
- Stefansdottir H, Aspelund T, Gudnason V, Arnar DO. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation in Iceland and future projections. *Europace.* 2011;13(8):1110-7. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eur132>.
- Rosselli D, Rodríguez AJ, García AA, Rueda JD. Prevalencia de fibrilación auricular en un hospital universitario colombiano. *Rev Colomb Cardiol.* 2013;20(6):383-5. [https://doi.org/10.1016/S0120-5633\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S0120-5633(13)70089-5).
- Rozen G, Hosseini SM, Kaadan MI, Biton Y, Heist EK, Vangel M, et al. Emergency Department Visits for Atrial Fibrillation in the United States: Trends in Admission Rates and Economic Burden From 2007 to 2014. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(15):e009024. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009024>.
- Gulizia MM, Cemin R, Colivicchi F, De Luca L, Di Lenarda A, Boriani G, et al. BLITZ-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: The BLITZ AF Study. *Eurpace.* 2019;21(2):230-8. <https://doi.org/10.1093/eurpace/euy166>.
- Mendoza F, Romero M, Lancheros J, Alfonso PA, Huérfano L. Carga económica de la fibrilación auricular en Colombia. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(6):538-44. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2019.09.012>.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2021;42(5):373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
- Laguna P, Martín A, del Arco C, Gargantilla P. Investigators in the Spanish Atrial Fibrillation in Emergency Medicine Study Group (GEFAUR). Risk Factors for Stroke and Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation: What Happens in Daily Clinical Practice? The GEFAUR-1 Study. *Ann Emerg Med.* 2004;44(1):3-11. <https://doi.org/10.1016/S0196064404000587>.
- Bano A, Rodondi N, Beer JH, Moschovitis G, Kobza R, Aeschbacher S, et al. Association of diabetes with atrial fibrillation phenotype and cardiac and neurological comorbidities: Insights From the SwissIAF Study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(22):e021800. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021800>.
- Zimetbaum PJ, Josephson ME, McDonald MJ, McClennen S, Korley V, Ho KK, et al. Incidence and predictors of myocardial infarction among patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36(4):1223-7. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00828-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00828-7).
- Atzema CL, Barrett TW. Managing atrial fibrillation. *Ann Emerg Med.* 2015;65(5):532-9. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.12.010>.
- Long B, Robertson J, Koyfman A, Malieff K, Warix JR. Emergency medicine considerations in atrial fibrillation. *Am J Emerg Med.* 2018;36(6):1070-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.01.066>.
- Fuster V, Rydén LE, Asinger RW, Cannon DS, Crijns HJ, Frye, R. L.; et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 2001;104(17):2118-50. <https://doi.org/10.1161/circ.104.17.2118>.
- Scheuermeyer FX, Pourvali R, Rowe BH, Grafstein E, Heslop C, MacPhee J, et al. Emergency department patients with atrial fibrillation or flutter and an acute underlying medical illness may not benefit from attempts to control rate or rhythm. *Ann Emerg Med.* 2015;65(5):511-22.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.09.012>.
- Nuotio I, Hartikainen JEK, Grönberg T, Biancari F, Airaksinen KEJ. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. *JAMA.* 2014;312(6):647-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3824>.
- Wakai A, O'Neill JO. Emergency management of atrial fibrillation. *Postgrad Med J.* 2003;79(932):313-9. <https://doi.org/10.1136/pmj.79.932.313>.
- Shah SR, Luu SW, Calestino M, David J, Christopher B. Management of atrial fibrillation-flutter: updatable guideline paper on the current evidence. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(5):269-75. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1514932>.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1825-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021328>.
- Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation.* 2004;109(12):1509-13. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11>.
- Martín A, Coll-Vinent B, Suero C, Fernández-Simón A, Sánchez J, Varona M. HERMES-AF investigators. Benefits of Rhythm Control and Rate Control in Recent-Onset Atrial Fibrillation: The HERMES-AF Study. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2019;26(9):1034-43. <https://doi.org/10.1111/acem.13703>.
- Burton JH, Vinson DR, Drummond K, Strout TD, Thode HC, McInturf JJ. Electrical Cardioversion of emergency department patients with atrial fibrillation. *Ann Emerg Med.* 2004;44(1):20-30. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2004.02.016>.
- Stiell IG, Clement CM, Rowe BH, Brison RJ, Wyse DG, Birnie D, et al. Outcomes for emergency department patients with recent-onset atrial fibrillation and flutter treated in Canadian hospitals. *Ann Emerg Med.* 2017;69(5):562-71.e2. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.10.013>.
- Brandes A, Crijns HJ, Rienstra M, Kirchhof P, Grove EL, Pedersen KB. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J. Work. Groups Card. Pacing Arrhythm. Card. Cell. Electrophysiol. Eur Soc Cardiol.* 2020;22(8):1149-61. <https://doi.org/10.1093/eurpace/ea0057>.
- Henry WL, Morganroth J, Pearlman AS, Clark CE, Redwood DR, Itscoitz SB, et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation.* 1976;53(2):273-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.53.2.273>.
- Frick M, Frykman V, Jensen-Urstad M, Ostergren J, Rosenqvist M. Factors predicting success rate and recurrence of atrial fibrillation after first electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2001;24(3):238-44. <https://doi.org/10.1002/clc.4960240313>.
- Pluymaekers NA, Dudink EA, Luermans JG, Meeder JG, Lenderink T, Widdershoven J, et al. Early or delayed cardioversion in recent-onset atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2019;380(16):1499-508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900353>.
- Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1363-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337>.
- Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10046):818-28. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31258-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31258-2).
- Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Rate control therapy evaluation in permanent atrial fibrillation (RATE-AF) team. Effect of digoxin vs. bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient-reported quality of life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(24):2497-508. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23138>.
- Furniss SS, Sneyd JR. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart Br Card Soc.* 2015;101(19):1526-30. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307656>.
- Kirchhof P, Andresen D, Bosch R, Borggrefe M, Meinertz T, Parade U, et al. Short-term versus long-term antiarrhythmic drug treatment after cardioversion of atrial fibrillation (Flec-SL): a prospective, randomised, open-label, blinded endpoint assessment trial. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9838):238-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60570-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60570-4).
- Schmidt AS, Lauridsen KG, Torp P, Bach LF, Rickers H, Løfgren B. Maximum-fixed energy shocks for cardioverting atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2020;41(5):626-31. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz585>.
- Pluymaekers NA, Dudink EA, Boersma L, Erküner Ö, Gelissen M, van Dijk V, et al. External electrical cardioversion in patients with cardiac implantable electronic devices: is it safe and is immediate device interrogation necessary? *Pacing Clin. Electrophysiol. PACE.* 2018;41(10):1336-40. <https://doi.org/10.1111/pace.13467>.
- Stiell IG, Sivilotti ML, Taljaard M, Birnie D, Vadeboncoeur A, Hohl CM, et al. Electrical versus pharmacological cardioversion for emergency department patients with acute atrial fibrillation (RAFF2): a partial factorial randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10221):339-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32994-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32994-0).
- Castrichini M, Restivo L, Fabris E, Massa L, Di Meola R, Beltrame D, et al. Prevalence and predictors of persistent sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Med.* 2012;22(8):626-30. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000001182>.
- Nguyen ST, Bellefleur-Côté EP, Ibrahim O, Um KJ, Lengyel A, Adli T, et al. Techniques improving electrical cardioversion success for patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *EP Eur.* 2023;25(2):318-30. <https://doi.org/10.1093/eurpace/eauc199>.
- Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. *Am J Cardiol.* 1991;68(1):41-6. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90707-r](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90707-r).

40. Resnekov L, McDonald L. Appraisal of electroconversion in treatment of cardiac dysrhythmias. *Br Heart J*. 1968;30(6):786-811.
41. Tieleman RG, Van Gelder IC, Crijns HJ, De Kam PJ, Van Den Berg MP, Haaksma, J, et al. Early recurrences of atrial fibrillation after electrical cardioversion: a result of fibrillation-induced electrical remodeling of the atria? *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):167-73. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00455-5](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00455-5).
42. Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, Charbonneau L, Padder FA, O'Hara, et al. AFFIRM Investigators. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2006;151(2):390-6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.019>.
43. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, Chandler M, Slater W, Green M, et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? results from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):2026-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.020>.
44. Akdemir B, Altekin RE, K uc uk M, Yaniko lu A, Karakaş MS, Aktaş A, et al. The Significance of the left atrial volume index in cardioversion success and its relationship with recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation subjected to electrical cardioversion: a study on diagnostic accuracy. *Anadolu Kardiyol. Derg. AKD Anatol. J Cardiol*. 2013;13(1):18-25. <https://doi.org/10.5152/akd.2013.003>.
45. Kuppahally SS, Foster E, Shoor S, Steimle AE. Short-term and long-term success of electrical cardioversion in atrial fibrillation in managed care system. *Int Arch Med*. 2009;2:39. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-2-39>.
46. Daizell GW, Anderson J, Adgey AA. Factors determining success and energy requirements for cardioversion of atrial fibrillation: revised version. *Q J Med*. 1991;78(285):85-95.
47. Schneider MP, Hua TA, B ohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(21):2299-07. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.043>.
48. Oto E, Okutucu S, Katircioglu- zt rk D, G venir HA, Karaagaoglu E, Borggrefe M, et al. Predictors of sinus rhythm after electrical cardioversion of atrial fibrillation: results from a data mining project on the Flec-SL Trial Data Set. *EP Eur*. 2017;19(6):921-8. <https://doi.org/10.1093/europace/euw144>.
49. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Long s-Tejero MA, Mah  I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(7):719-28. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.7.719>.
50. Niederd ckl J, Simon A, Cacioppo F, Buchtele N, Merrelaar A, Sch tz N, et al. Predicting spontaneous conversion to sinus rhythm in symptomatic atrial fibrillation: The ReSinus Score *Eur J Intern Med*. 2021;83:45-53. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.022>.
51. Weijts B, Limantoro I, Delhaas T, de Vos CB, Blaauw Y, Houben RP, et al. Cardioversion of persistent atrial fibrillation is associated with a 24-hour relapse gap: observations from prolonged postcardioversion rhythm monitoring. *Clin Cardiol*. 2018;41(3):366-71. <https://doi.org/10.1002/clc.22877>.
52. Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(4):851-5. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90530-z](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90530-z).
53. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>.
54. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.
55. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. ARISTOTLE Committees and investigators. apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981-92. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>.
56. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093-104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>.
57. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123(2):131-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546>.
58. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al. ROCKET AF steering committee & investigators. outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(19):1998-2006. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.025>.
59. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermsillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(11):1082-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.062>.
60. Yadlapati A, Groh C, Passman R. Safety of short-term use of dabigatran or rivaroxaban for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2014;113(8):1362-3. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.044>.
61. Magliari RT, Neto JN de A. How to manage atrial fibrillation in the emergency department: a critical appraisal. *J Card Arrhythm*. 2020;33(1):55-66.
62. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Assessment of cardioversion using transesophageal echocardiography investigators. use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1411-20. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441901>.
63. Berger F, Ewert P, Bj rnstad PG, D hnhert I, Krings G, Brilla-Austenat I, et al. Transcatheter closure as standard treatment for most interatrial defects: experience in 200 patients treated with the amplatzer septal occluder. *Cardiol Young*. 1999;9(5):468-73. <https://doi.org/10.1017/s1047951100005369>.
64. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin k antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014;35(47):3346-55. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu367>.
65. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet*. 2016;388(10055):1995-2003. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31474-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31474-X).
66. Ezekowitz MD, Pollack CV, Halperin JL, England RD, VanPelt Nguyen S, Spahr J, et al. Apixaban compared to heparin/vitamin k antagonist in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion: The EMANATE Trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2959-71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy148>.
67. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>.
68. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138(5):1093-100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>.

# Cierre percutáneo de orejuela guiado con ecocardiografía intracardíaca vs. ecocardiografía transesofágica: una revisión sistemática

## *Left atrial appendage occlusion guided by intracardiac echocardiography vs. transesophageal echocardiography: a systematic review*

Juan C. Díaz<sup>1\*</sup>, Oriana Bastidas<sup>2</sup>, Julián M. Aristizábal<sup>3</sup>, Vladimir Astudillo<sup>4</sup>, Jorge E. Marín<sup>5</sup>, César D. Niño<sup>6</sup>, Juan M. Martínez<sup>5</sup> y Mauricio Duque<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Electrofisiología y Arritmias Cardíacas, Clínica Las Vegas Grupo Quirón Salud, Universidad CES, Medellín; <sup>2</sup> Servicio de Electrofisiología y Arritmias Cardíacas, Hospital Pablo Tobon Uribe; <sup>3</sup> Servicio de Electrofisiología y Arritmias Cardíacas, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad CES, Rionegro; <sup>4</sup> Servicio de Electrofisiología y Arritmias Cardíacas, Clínica El Rosario, sede Tesoro, Medellín; <sup>5</sup> Servicio de Electrofisiología y Arritmias Cardíacas, Clínica Las Américas, Universidad CES, Medellín; <sup>6</sup> Servicio de Electrofisiología y Arritmias Cardíacas, Clínica SOMER, Universidad CES, Rionegro. Colombia

## Resumen

El cierre percutáneo de orejuela se ha posicionado como una estrategia eficaz en la prevención de embolia en pacientes con fibrilación auricular. La mayoría de los procedimientos en el mundo se realizan mediante ecocardiografía transesofágica, que implica, en la mayoría de los casos, el uso de sedación profunda guiada por anestesiología o incluso anestesia general, lo que conlleva tiempos de sala y de procedimiento prolongados, potenciales retardos en la programación del procedimiento (por baja disponibilidad de servicios de anestesiología y de ecocardiografía) y exposición a los riesgos propios de la sedación profunda y la anestesia general. Adicionalmente, el mayor número de personas requeridos en sala para el cierre percutáneo de orejuela guiado por ecocardiografía transesofágica aumenta la cantidad de personas expuestas a radiación ionizante, particularmente el ecocardiografista, que se ubica próximo al angiógrafo y con frecuencia debe introducir sus manos en el campo de fluoroscopia. En los últimos años, la ecocardiografía intracardíaca ha cobrado importancia para guiar los procedimientos de cierre percutáneo de orejuela debido a su amplia disponibilidad en los laboratorios de electrofisiología, y a la posibilidad de realizar procedimientos con menor tiempo de uso de sala y de recuperación, ya que evita el uso de anestesia general y a que facilita los procedimientos con alta el mismo día, lo que se podría asociar a una disminución global de los costos de procedimientos. En este artículo se discute la evidencia actual que avala el uso de ecocardiografía intracardíaca en el cierre percutáneo de orejuela.

**Palabras clave:** Ecocardiografía intracardíaca. Ecocardiografía transesofágica. Cierre percutáneo de orejuela. Complicaciones. Desenlaces.

## Abstract

Left atrial appendage occlusion has proven to be an effective strategy in reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Worldwide, most left atrial appendage occlusions are performed using transesophageal

### \*Correspondencia:

Juan C. Díaz  
E-mail: jcdiaz1234@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-12-2022

Fecha de aceptación: 13-06-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.22000108

Disponible en internet: 06-11-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):275-285

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 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, which requires the use of monitored anesthesia care or general anesthesia, resulting in prolonged in-room and procedural times, delays in procedural scheduling (due to a low availability of anesthetic and echocardiography services) and the risks associated with anesthesia per se. Moreover, the additional personnel required to perform left atrial appendage occlusion guided by transesophageal echocardiography increases the number of people exposed to ionizing radiation, which is particularly high for the transesophageal echocardiography operator, who stands beside the fluoroscopy tube and frequently introduces his/her hands in the fluoroscopy field. Intracardiac echocardiography has gained acceptance to guide left atrial appendage occlusion in recent years, given its high availability in electrophysiology labs, as well as its potential to reduce in-room and procedural times, reduce the need for extensive recovery times, avoid the use of general anesthesia and facilitating same-day discharge, all of which could result in a reduction of total procedure-related costs. In this article, we discuss the evidence supporting the use of intracardiac echocardiography guidance during left atrial appendage occlusion.*

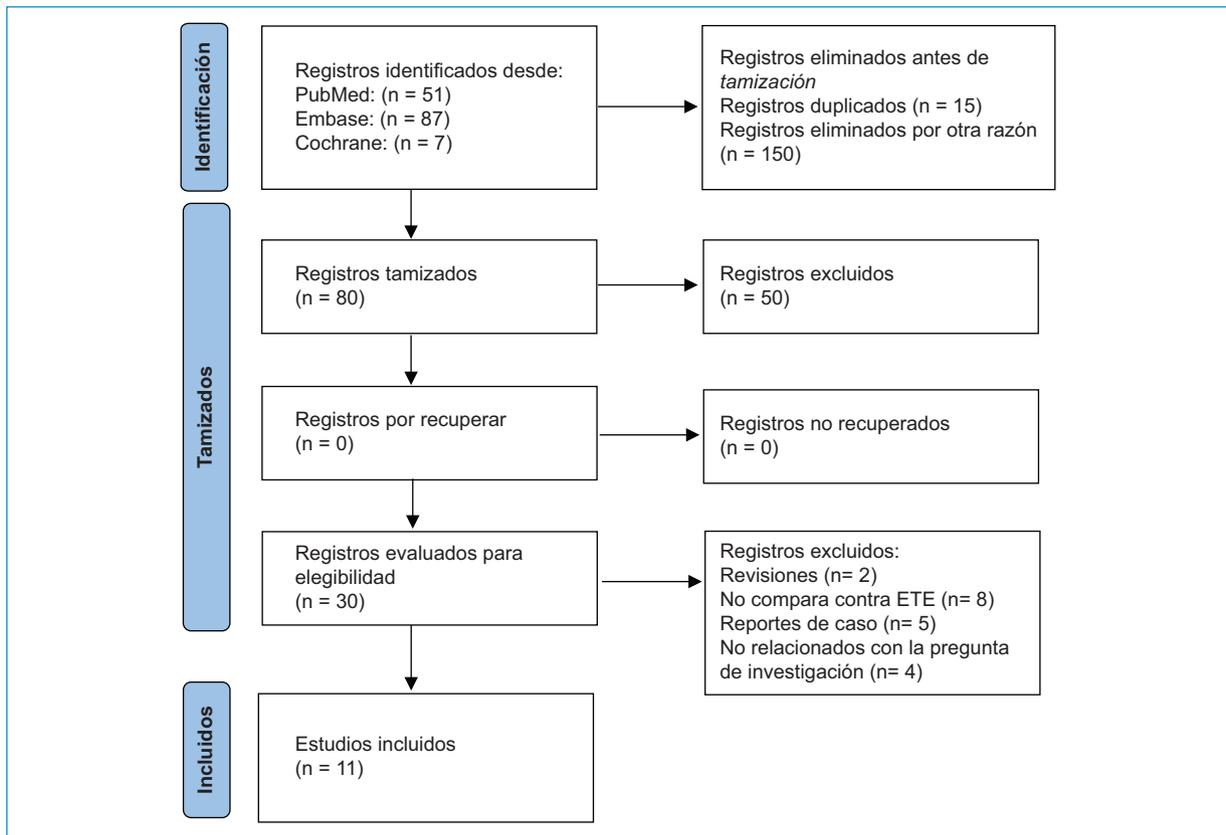
**Keywords:** Intracardiac echocardiography. Transesophageal echocardiography. Left atrial appendage occlusion. Adverse events. Outcomes.

## Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más prevalente y está relacionada con un aumento significativo de morbilidad, mortalidad y pérdida de años productivos<sup>1</sup>. La incidencia y prevalencia de la FA viene en aumento; para 2010, se estimaba una prevalencia global de más de 30 millones de individuos, cifra que sugiere un aumento progresivo debido al incremento concomitante de los factores de riesgo y la longevidad de la población<sup>2</sup>. En pacientes con FA, la embolia (ya sea cerebral o sistémica) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, de ahí que los esfuerzos terapéuticos actuales se centren en la prevención de esta complicación<sup>3,4</sup>. Esto es particularmente importante en pacientes de edad avanzada, ya que el número de accidentes cerebrovasculares (ACV) relacionados con FA aumenta de manera progresiva con la edad: en pacientes con edad entre 50-59 años, la FA es responsable del 1.5% de los ACV isquémicos, cifra que aumenta al 23.5% en pacientes con edades entre 80 a 89 años<sup>5</sup>. Adicionalmente, la existencia de otros factores de riesgo (como hipertensión, enfermedad aterosclerótica, falla cardíaca, antecedente de fenómenos embólicos, diabetes *mellitus*, entre otros) acrecientan de manera significativa el riesgo de embolia, en cuyo caso el uso de anticoagulantes orales (warfarina o anticoagulantes orales directos) disminuye de manera significativa el riesgo de ACV<sup>6,7</sup>, con mayor impacto en pacientes de elevado riesgo. Pese a ello, el riesgo de embolia y sangrado está elevado de manera simultánea en la mayoría de personas, lo cual dificulta, en ocasiones, el uso de anticoagulantes orales.

El cierre percutáneo de orejuela (CPO) es una estrategia que ha demostrado, a lo largo de los años, ser

eficaz en la prevención de embolia en pacientes con FA con alto riesgo de sangrado asociado al uso de anticoagulantes<sup>8</sup>. Un estudio aleatorizado reciente demostró la no inferioridad del CPO en comparación con apixabán en un desenlace compuesto de eventos embólicos (ACV, evento isquémico transitorio o embolia sistémica), muerte cardiovascular, sangrado clínicamente relevante y complicaciones relacionadas con el dispositivo o el procedimiento<sup>9</sup>. Los resultados de los estudios y su seguimiento han mostrado que la terapia puede ser una alternativa razonable para pacientes con contraindicación para anticoagulación o con riesgo prohibitivo de sangrado y pronóstico favorable a mediano plazo<sup>4</sup>. En la actualidad, la mayor parte de los CPO son realizados mediante ecocardiografía transesofágica para guiar el procedimiento<sup>10</sup>, con base en la amplia experiencia con esta modalidad de imagen, la facilidad para quien realiza el cierre (ya que no está a cargo de las imágenes) y la experiencia inicial en los estudios pivotaes<sup>11</sup>. No obstante, hasta en 2% de los pacientes no es posible hacer el examen, ya sea por variantes anatómicas o por falta de cooperación del paciente<sup>12,13</sup>. En el caso de procedimientos largos, esto conlleva la necesidad de anestesia general o sedación profunda, lo cual incrementa la posibilidad de complicaciones durante el procedimiento y el requerimiento de personal altamente entrenado (ecocardiografista y anestesiólogos) en la sala. De manera reciente, el CPO guiado por ecocardiografía intracardiaca ha cobrado importancia, ya que permite al operador obtener imágenes similares a las de la ecocardiografía transesofágica sin necesidad de anestesia general o personal adicional en la sala. El objetivo de esta revisión sistemática es determinar el impacto del uso de ecografía intracardiaca en los desenlaces de seguridad y eficacia durante los procedimientos de cierre percutáneo de orejuela.



**Figura 1.** Identificación de estudios a través de bases de datos y registros.

## Materiales y método

Se realizó una búsqueda en Embase, PubMed y Cochrane usando los términos “*left atrial appendage*” AND (*closure OR occlusion*) AND “*intracardiac echocardiography*”, sin restricción de idioma. Las listas de referencias de los artículos seleccionados fueron revisadas manualmente para buscar estudios adicionales. Se incluyeron estudios clínicos que compararon desenlaces entre ecocardiografía intracardiaca y ecocardiografía transesofágica. Se excluyeron artículos de revisión, resúmenes de congreso y cartas al editor. Los artículos fueron revisados manualmente de manera independiente por dos autores (OB, JCD) para determinar su elegibilidad, y su calidad fue determinada de acuerdo con la Escala Newcastle-Ottawa (ENO). Un puntaje  $\geq 7$  se consideró indicativo de buena calidad del estudio. Ambos autores debían estar de acuerdo con la inclusión o exclusión de un estudio al igual que con la calificación de calidad; las diferencias fueron resueltas mediante consenso. Esta revisión sistemática es acorde con la directriz PRISMA del 2020<sup>14</sup>. El desenlace primario evaluado fue la efectividad (definido

como la presencia de cierre exitoso), seguida de la seguridad (definido como ausencia de complicaciones mayores asociadas al procedimiento, incluyendo taponamiento cardiaco, embolización del dispositivo, sangrado mayor, muerte). Los desenlaces secundarios evaluados incluyeron tiempo de procedimiento, tiempo de fluoroscopia, costos asociados al procedimiento y fugas peridispositivo durante el seguimiento.

## Resultados

Se incluyeron 11 estudios observacionales con 3.034 pacientes (2.058 con cierre percutáneo de orejuela guiado por ecografía transesofágica y 976 guiados por ecografía intracardiaca)<sup>15-25</sup> (Fig. 1, Tabla 1). La mayoría fueron retrospectivos, a excepción de los estudios de Frangieh et al.<sup>19</sup>, Nielsen-Kudsk et al., Pommier et al.<sup>24</sup> y Streb et al.<sup>25</sup> De acuerdo con la ENO, la mayoría de los estudios fueron de buena calidad (puntaje  $> 7$ ). Dos estudios fueron catalogados como de baja calidad: en el estudio de Heman et al.,<sup>17</sup> los controles fueron seleccionados sin establecer un criterio claro, mientras que el estudio de Berti et al.<sup>15</sup> incluyó pacientes de un

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos

Autor	n	País	Dispositivo usado	Diseño	Edad	Sexo (femenino)	FEVI	Seguimiento
Frangieh et al., 2016	76 (ecografía intracardiaca: 32 ecografía transesofágica: 44)	Suiza	Watchman	OP	Ecografía intracardiaca: 74.3 ± 9.3 Ecografía transesofágica: 80.3 ± 7.7 (p = 0.007)	Ecografía intracardiaca: 6 (18.8%) Ecografía transesofágica: 19 (43.2%) (p = 0.03)	ecografía intracardiaca: 52.7 ± 14.7% ecografía transesofágica: 59.3 ± 6.1% (p = 0.1)	2 días
Korsholm et al., 2017	216 (ecografía intracardiaca: 109, ecografía transesofágica: 107)	Dinamarca	ACP/Amulet	OR	Ecografía intracardiaca: 73 ± 7.8 Ecografía transesofágica: 73 ± 9.7 (p = 0.99)	Ecografía intracardiaca: 41 (38%) Ecografía transesofágica: 28 (26%) (p = 0.07)	ecografía intracardiaca: 56.7 ± 7.5% ecografía transesofágica: 58.3 ± 3.7% (p = 0.08)	56.3 ± 13.4 días
Kim et al., 2018	144 (ecografía intracardiaca: 41, ecografía transesofágica: 103)	Korea	ACP/Amulet/ Watchman	OR	Ecografía intracardiaca: 71.4 ± 9.3 Ecografía transesofágica: 72.3 ± 9.2 (p = 0.586)	Ecografía intracardiaca: 17 (41.5%) Ecografía transesofágica: 52 (50.5%) (p = 0.428)	NR	23.2 ± 17.1 meses
Reis et al., 2018	82 (ecografía transesofágica: 56, ecografía intracardiaca: 26)	Portugal	Amulet/ACP/ Watchman	OR	74 ± 8 (All)	33 (40.2%) (All)	NR	23 ± 1 meses
Berti et al., 2018	604 (187 ecografía intracardiaca, 417 ecografía transesofágica)	Italia	ACP/Amulet	OR	Ecografía intracardiaca: 76 ± 8 Ecografía transesofágica: 74 ± 7 (p = 0.045)	Ecografía intracardiaca: n = 64 (34%) Ecografía transesofágica: n = 146 (35%) (p = 0.89)	ecografía intracardiaca: 53 ± 9% ecografía transesofágica: 52 ± 11% (p = 0.654)	451 días, IQR 162-899.
Hemam et al., 2019	104 (51 ecografía transesofágica, 53 ecografía intracardiaca)	EE.UU.	Watchman	OR	Ecografía transesofágica: 77 Ecografía intracardiaca: 76 (p = NS)	Ecografía transesofágica: 20 Ecografía intracardiaca: 20 (p = NS)	NR	NR

(Continúa)

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos (*continuación*)

Autor	n	País	Dispositivo usado	Diseño	Edad	Sexo (femenino)	FEVI	Seguimiento
Nielsen-Kudsk et al., 2019	1085 (ecografía intracardiaca: 130, ecografía transesofágica: 955)	Global	Amulet	OP	Ecografía transesofágica: 75 ± 8 Ecografía intracardiaca: 75 ± 9 (p = 0.62)	Ecografía intracardiaca: n = 52 (40%) Ecografía transesofágica: n = 335 (35%) (p = 0.28)	NR	1 año [IQR 0.97-1.0]
Streb et al., 2019	23 (ecografía intracardiaca: 11, ecografía transesofágica: 12)	Polonia	Amulet	OP	Ecografía transesofágica: 73 Ecografía intracardiaca: 77 (p = 0.69)	Ecografía transesofágica: 66.6% Ecografía intracardiaca: 55.55% (p = NS)	ecografía transesofágica: 53.5% ecografía intracardiaca: 55% (p = 0.54)	30 días
Alkhouli et al., 2020	286 (ecografía intracardiaca: 90, ecografía transesofágica: 196)	EE.UU.	Watchman	OR	Ecografía intracardiaca: 75.7 ± 8.0 Ecografía transesofágica: 75.2 ± 7.8 (p = 0.62)	Ecografía intracardiaca: 34 (37.8%) Ecografía transesofágica: 87 (44.4%) (p = 0.31)	ecografía transesofágica: 58% ecografía intracardiaca: 55% (p = 0.04)	45 días
Gianni et al., 2021	190 (ecografía intracardiaca: 122, ecografía transesofágica: 68)	EE.UU.	Watchman	OR	Ecografía intracardiaca: 72 ± 8 Ecografía transesofágica: 75 ± 9 (p = 0.03)	Ecografía intracardiaca: 41 (34%) Ecografía transesofágica: 27 (40%) (p = NS)	NR	8.7 ± 3 semanas
Pommier et al., 2021	224 (49 ecografía transesofágica, 175 ecografía intracardiaca)	Francia	ACP/ Watchman	OP	Ecografía transesofágica: 75 Ecografía intracardiaca: 76 (p = 0.622)	Ecografía transesofágica: 14 Ecografía intracardiaca: 53 (p = NS)	ecografía transesofágica: 57% ecografía intracardiaca: 57% (p = 0.942)	NR

OR: observacional retrospectivo; OP: observacional prospectivo; NR: no reportado; NS: no significativo.

registro italiano sin especificar claramente el criterio de selección (consecutivos vs. seleccionados de acuerdo con un criterio específico) (Tabla 2). En varios estudios, los casos utilizados como controles (es decir el grupo de ecografía transesofágica) fueron realizados antes que los casos con ecografía intracardiaca o no se estableció la temporalidad de su realización, introduciendo la posibilidad de que la mayor experiencia del operador en el procedimiento de cierre percutáneo de orejuela influyera en los resultados más que el tipo de imagen usado como guía. Esto se ve reflejado en el apartado de comparabilidad, en el que ningún estudio tuvo un puntaje de 2 (puntaje máximo). No hubo diferencias significativas en las características basales de los pacientes. En la mayoría de los casos, se utilizaron imágenes previas al procedimiento (ecografía transesofágica o tomografía computarizada) para descartar trombos y planear los procedimientos.

### Efectividad y seguridad de la ecografía intracardiaca en el cierre percutáneo de orejuela

Once estudios evaluaron el desenlace primario de efectividad y de seguridad, sin diferencia alguna en el desenlace de efectividad (Tabla 3). En el desenlace de seguridad, solo el estudio de Reis et al.<sup>22</sup> encontró una diferencia significativa en la tasa de eventos adversos mayores con menor probabilidad de complicaciones en el grupo de cierre percutáneo de orejuela guiado por ecografía intracardiaca (11.5 vs. 16.1% para el cierre guiado por ecografía intracardiaca vs. ecografía transesofágica, respectivamente; p = 0.001). Es preciso resaltar que se trata de un estudio pequeño (n = 82) y los casos de cierre percutáneo de orejuela guiado por ecografía intracardiaca fueron hechos cuando ya se habían realizado los casos con ecografía transesofágica, por lo cual la experiencia de los operadores podría explicar esta diferencia.

### Tiempo en sala y tiempo de fluoroscopia

En cinco estudios que evaluaron el impacto de la ecografía intracardiaca en el tiempo de ocupación de sala, se encontró una reducción significativa en este apartado. Tal hallazgo se explica por el uso de anestesia local y sedación ligera en todos los casos, en comparación con el uso de anestesia general en los casos de ecografía transesofágica. Adicionalmente, los 11 estudios evaluaron el impacto en tiempo de fluoroscopia. Aunque en la mayoría no se encontró diferencia

Tabla 2. Calidad de los estudios de acuerdo con la escala Newcastle-Ottawa. Para esta revisión, un puntaje final  $\geq 7$  se consideró como de buena calidad

Primer autor, año	Representatividad de casos (EIC)		Selección		Comparabilidad		Desenlace			Puntaje total	
	1	0	Selección de controles (ecografía transesofágica)	Evaluación de exposición	Demstración que el desenlace no estaba al inicio	1	0	Evaluación de desenlace	Seguimiento suficientemente largo	Seguimiento adecuado	Puntaje máximo = 9
Frangieh et al., 2016	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Korsholm et al., 2017	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Kim et al., 2018	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Reis et al., 2018	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Berti et al., 2018	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	6
Hemam et al., 2019	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	6
Nielsen-Kudsk et al., 2019	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Streb et al., 2019	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Alkhouli et al., 2020	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Gianni et al., 2021	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Pommier et al., 2021	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8

**Tabla 3.** Desenlace primario y desenlaces secundarios en los distintos estudios evaluados

Autor	Efectividad	Seguridad	Tiempo en sala	Tiempo de fluoroscopia	Fugas	Defectos SIA
Frangieh et al., 2016	Ecografía transesofágica: 100% Ecografía intracardiaca: 100% (p = NS)	Ecografía transesofágica: 2.3% Ecografía intracardiaca: 0% (p = NS)	NR	Ecografía transesofágica: 7.9 Ecografía intracardiaca: 9.8 (p = 0.51)	NR	NR
Korsholm et al., 2017	Ecografía transesofágica: 99.1% Ecografía intracardiaca: 99.1% (p = 0.99)	Ecografía transesofágica: 4.7% Ecografía intracardiaca: 1.8% (p = 0.28)	Ecografía transesofágica: 116 Ecografía intracardiaca: 87 (p < 0.001)	Ecografía transesofágica: 14 Ecografía intracardiaca: 15 (p = 0.63)	Ecografía transesofágica: 20% Ecografía intracardiaca: 23% (p = 0.34)	Ecografía transesofágica: 26% Ecografía intracardiaca: 35% (p = 0.21)
Kim et al., 2018	Ecografía transesofágica: 97.1% Ecografía intracardiaca: 100% (p = 1.0)	Ecografía transesofágica: 6.8% Ecografía intracardiaca: 2.4% (p = 0.734)	NR	Ecografía transesofágica: 7.6 ± 3.7 Ecografía intracardiaca: 8.3 ± 10.8 (p < 0.001)	NR	NR
Reis et al., 2018	Ecografía transesofágica: 94.6% Ecografía intracardiaca: 100% (p = 0.08)	Ecografía transesofágica: 16.1% Ecografía intracardiaca: 11.5% (p = 0.001)	NR	Ecografía transesofágica: 35.1 ± 16.5 Ecografía intracardiaca: 30.4 ± 17 (p < 0.001)	Ecografía transesofágica: 8.9% Ecografía intracardiaca: 7.6% (p = 0.06)	Ecografía transesofágica: 35.4% Ecografía intracardiaca: 29.3% (p = 0.09)
Berti et al., 2018	Ecografía transesofágica: 93.5% Ecografía intracardiaca: 95.8% (p = 0.587)	Ecografía transesofágica: 6.5% Ecografía intracardiaca: 4.2% (p = 0.327)	Ecografía transesofágica: 108 ± 33 Ecografía intracardiaca: 92 ± 34 (p < 0.001)	Ecografía transesofágica: 20 ± 11 Ecografía intracardiaca: 25 ± 12 (p < 0.001)	NR	NR
Hemam et al., 2019	Ecografía transesofágica: 100% Ecografía intracardiaca: 100% (p = NS)	Ecografía transesofágica: 0% Ecografía intracardiaca: 0%	Ecografía transesofágica: 116 ± 54 Ecografía intracardiaca: 95 ± 28 (p = 0.03)	Ecografía transesofágica: ± 4.7 Ecografía intracardiaca: 4.8 ± 2.7 (p = 0.004)	Ecografía transesofágica: 30% Ecografía intracardiaca: 28% (p = NS)	NR
Nielsen-Kudsk et al., 2019	Ecografía transesofágica: 99% Ecografía intracardiaca: 99% (p = 1.0)	Ecografía transesofágica: 10.4% Ecografía intracardiaca: 10.7% (p = 0.93)	NR	Ecografía transesofágica: 24 ± 19 Ecografía intracardiaca: 19 ± 10 (p = 0.64)	NR	NR

(Continúa)

**Tabla 3.** Desenlace primario y desenlaces secundarios en los distintos estudios evaluados (continuación)

Autor	Efectividad	Seguridad	Tiempo en sala	Tiempo de fluoroscopia	Fugas	Defectos SIA
Streb et al., 2019	Ecografía transesofágica: 100% Ecografía intracardiaca: 100% (p = NS)	Ecografía transesofágica: 0% Ecografía intracardiaca: 0% (p = NS)	NR	Ecografía transesofágica: 7.69 ± 3.21 Ecografía intracardiaca: 9.91 ± 4.01 (p = 0.16)	Ecografía transesofágica: 16.7% Ecografía intracardiaca: 9.09% (p = 0.59)	NR
Alkhoul et al., 2020	Ecografía transesofágica: 97.4% Ecografía intracardiaca: 97.8% (p = 0.88)	Ecografía transesofágica: 4.1% Ecografía intracardiaca: 3.3% (p = 0.76)	Ecografía transesofágica: 113.6 ± 18.1 Ecografía intracardiaca: 78.7 ± 19.5 (p < 0.001)	Ecografía transesofágica: 36.6 ± 15.6 Ecografía intracardiaca: 35.2 ± 11.3 (p = 0.67)	Ecografía transesofágica: 21.6% Ecografía intracardiaca: 14.6% (p = 0.28)	Ecografía transesofágica: 34.8% Ecografía intracardiaca: 46.5% (p = 0.12)
Gianni et al., 2021	Ecografía transesofágica: 100% Ecografía intracardiaca: 100% (p = NS)	Ecografía transesofágica: 0% Ecografía intracardiaca: 3% (p = NS)	NR	Ecografía transesofágica: 10 Ecografía intracardiaca: 11 (p = NS)	Ecografía transesofágica: 31% Ecografía intracardiaca: 27% (p = NS)	NR
Pommier et al., 2021	Ecografía transesofágica: 100% Ecografía intracardiaca: 97% (p = 0.895)	Ecografía transesofágica: 10% Ecografía intracardiaca: 5% (p = 0.689)	Ecografía transesofágica: 110 ± 27 Ecografía intracardiaca: 66 ± 21 (p = 0.004)	Ecografía transesofágica: 24 ± 12 Ecografía intracardiaca: 21 ± 11 (p = 0.803)	Ecografía transesofágica: 20% Ecografía intracardiaca: 23% (p = 0.349)	NR

NR: no reportado; NS: no significativo.

significativa en el tiempo de fluoroscopia, en los estudios de Hemam et al.<sup>17</sup>, Reis et al.<sup>22</sup> y Kim et al.<sup>23</sup>, se observaron reducciones significativas en el grupo de cierre percutáneo de orejuela guiado por ecografía intracardiaca. Solo en el estudio de Berti et al, el uso de ecografía intracardiaca se asoció a mayor tiempo de fluoroscopia.

### Presencia de fugas peridispositivo y defectos septales residuales

Siete estudios evaluaron las fugas peridispositivo durante el seguimiento, sin que existiese diferencia significativa entre los procedimientos guiados por ecografía intracardiaca vs. ecografía transesofágica. Tres estudios evaluaron, además, la presencia de defectos residuales, sin hallar diferencia alguna entre ambas técnicas.

### Discusión

La ecografía intracardiaca ha ganado terreno como técnica imagenológica para la realización de procedimientos estructurales, incluidos cierres de defectos interauriculares y reemplazos valvulares aórticos transcáteter<sup>26,27</sup>. Su mayor uso en la actualidad se registra en los laboratorios de electrofisiología, en los que se ha convertido en una herramienta fundamental como guía para la ablación de varios tipos de arritmias, permitiendo, incluso, la realización de procedimientos sin necesidad de fluoroscopia<sup>28</sup>. En la ablación de FA, procedimiento que requiere una punción transeptal, el uso de ecografía intracardiaca permite reducir (e incluso eliminar) la fluoroscopia y la tasa de complicaciones<sup>29</sup>. No obstante, el empleo de ecografía intracardiaca durante los procedimientos de cierre percutáneo de orejuela es infrecuente, y solo es usado por grupos altamente especializados. Los motivos por los cuales no se ha popularizado su práctica están relacionados con la disponibilidad de recursos, la percepción de mayor riesgo de procedimiento y mayor costo en comparación con el uso de cierre guiado por ecografía transesofágica, el temor a no lograr un cierre adecuado, la falta de familiaridad y el entrenamiento en la técnica.

En esta revisión sistemática, el desenlace primario (efectividad y seguridad del procedimiento) fue similar en los procedimientos de cierre percutáneo de orejuela con ecografía intracardiaca vs. los procedimientos con ecografía transesofágica. Dichos resultados están en línea con los de metaanálisis previamente

publicados<sup>30-33</sup>. De manera importante, varios de los estudios evaluados incluyeron pacientes llevados a procedimientos de cierre percutáneo de orejuela con dispositivos antiguos (por ejemplo, Amplatzer cardiac plug, St Jude Medical; y Watchman 2.5, Boston Scientific) que eran técnicamente más difíciles de liberar y podían tener mayor riesgo de perforación. Con la nueva generación de dispositivos (Amulet y Watchman FLX), la tasa de complicaciones y de éxito del procedimiento han mejorado de manera significativa<sup>34-36</sup>, hecho que podría facilitar la adopción del cierre con ecografía intracardiaca. De manera interesante, aunque se hace una manipulación extensa del septo interauricular (en muchas ocasiones, introduciendo por la misma punción tanto la sonda de ecografía intracardiaca como el sistema de liberación del dispositivo), durante el seguimiento (en general a mediano plazo) no hay mayor prevalencia de defectos residuales del tabique interauricular. Los riesgos potenciales relacionados con la punción venosa o manipulación de la sonda de ecocardiografía intracardiaca son similares a los de otros catéteres y resultan infrecuentes en la práctica cotidiana.

Además de demostrar su seguridad y efectividad, el cierre percutáneo de orejuela guiado por ecografía intracardiaca brinda beneficios adicionales, incluyendo la reducción del tiempo en sala y la disminución de exposición a radiación ionizante a un mayor número de personas en sala. El tiempo en sala (el cual comprende desde el momento que el paciente entra a sala hasta que la abandona) es un medidor importante en cuanto a la optimización del tiempo de uso de laboratorio y fue significativamente menor en todos los estudios que reportaron esta medida. En lo que atañe al uso de fluoroscopia, en los procedimientos con ecografía transesofágica, es frecuente la presencia en sala de un anestesiólogo, un ecocardiografista y uno o dos ayudantes adicionales al personal de sala. Es particularmente preocupante la exposición a fluoroscopia que recibe el ecocardiografista, quien debe ubicarse a poca distancia del tubo de fluoroscopia y con frecuencia inserta sus manos en el campo de radiación. Bien se sabe que la exposición a radiación ionizante aumenta de manera significativa el riesgo de neoplasias y que dicha exposición está directamente relacionada con la distancia a la que la persona se encuentra de la fuente<sup>37</sup>. Aunque en este análisis no se encontró una disminución en la exposición a fluoroscopia, el desarrollo de nuevas técnicas ha permitido hacer con seguridad la punción transeptal sin fluoroscopia utilizando ecografía intracardiaca<sup>38</sup>. De esta manera, es posible que

en la actualidad la dosis de radiación usando ecografía intracardiaca sea mucho menor en centros de alta experiencia, con algunos reportes de caso de cierre percutáneo de orejuela sin fluoroscopia que usaron ecografía intracardiaca<sup>39</sup>.

Por último, existe preocupación acerca de los sobrecostos percibidos con el uso de ecografía intracardiaca en comparación con la ecografía transesofágica, los cuales se atribuyen al costo elevado de la sonda de ecografía intracardiaca en comparación con el costo de una ecografía transesofágica como guía de procedimiento. No obstante, tales análisis han omitido otros factores que aumentan los costos, como la necesidad de personal adicional (incluyendo auxiliares y anestesiólogos), mayor tiempo en sala (lo cual reduce la cantidad de procedimientos realizables y genera un gasto adicional de recursos, que muchas veces es obviado de manera errónea) y la necesidad de mayor tiempo de recuperación; al reducir este último, es posible establecer una estrategia de altas tempranas, intervención que puede llegar a disminuir aún más los costos de atención sin aumentar los riesgos de complicaciones para los pacientes<sup>40</sup>. En los estudios evaluados, solo los de Hemam et al. y Alkhouli et al. hicieron una evaluación de costos: el primero, encontró una reducción significativa de los costos de procedimiento y hospitalización con el uso de ecografía intracardiaca (\$132.202 vs. \$141.468 USD,  $p < 0.001$ ), mientras que el segundo no encontró diferencia significativa (\$79.020 vs. \$77.147 USD,  $p = 0.15$ ) en comparación con los cierres guiados por ecografía transesofágica<sup>16,17</sup>. En nuestras instituciones, después de un análisis de todos los costos (incluyendo el valor del tiempo de sala) se ha llegado a la conclusión de que el cierre percutáneo de orejuela guiado por ecografía intracardiaca es al menos igual en costos que el cierre percutáneo de orejuela guiado por ecografía transesofágica.

Los resultados de esta revisión sistemática pueden aportar a la práctica actual médica. Aunque se considera por lo general segura, se ha reportado que hasta el 6% de los pacientes llevados a ecografía transesofágica como guía para la realización de procedimientos estructurales cardíacos presenta algún tipo de complicación asociado al uso de la sonda de ecografía transesofágica, con 1.5% de los pacientes presentando una complicación mayor (incluyendo sangrados gastrointestinales y lesiones que requieren intervenciones adicionales)<sup>41</sup>. Si se realiza de manera rutinaria una endoscopia digestiva superior a todos los pacientes que son llevados a ecografía transesofágica como guía de procedimientos cardíacos estructurales, hasta el

86% tendrá lesiones, de las cuales el 40% se consideran complejas<sup>42</sup>. Esta mayor incidencia (en comparación con la reportada en ecografía transesofágica electivos) probablemente se deba a que los pacientes sometidos a dichos procedimientos son de mayor edad y tienen mayor número de comorbilidades, con lo cual aumentan los riesgos de dichos procedimientos; adicionalmente, durante éstos, el tiempo de manipulación de la sonda en el esófago es más prolongada, y por tanto se eleva el riesgo de complicaciones. Al comparar procedimientos guiados por ecografía intracardíaca vs. ecografía transesofágica, se demuestra la seguridad de la primera dada que no se observa un aumento significativo en la tasa de complicaciones vasculares ni en el riesgo de perforación cardíaca<sup>43</sup>. Es decir, ni la necesidad de un acceso vascular adicional aumenta el riesgo de complicaciones vasculares, ni la manipulación de la sonda aumenta el riesgo de taponamiento. Por las razones expuestas, el cierre con ecografía intracardíaca está ganando terreno entre grupos con alta experiencia en cierre percutáneo de orejuela. De acuerdo con la alta disponibilidad de esta herramienta en los laboratorios de electrofisiología y la amplia experiencia para guiar procedimientos con ecografía intracardíaca, se espera que, en el futuro próximo, el número de procedimientos realizados bajo esta modalidad imagenológica sea mayor.

## Limitaciones

Todos los estudios incluidos son de tipo observacional, lo cual introduce sesgos inherentes a este tipo de estudios. Aunque el uso de la escala Newcastle-Ottawa facilita al lector el análisis crítico de dichos estudios, se debe tener en cuenta que esta escala también tiene un componente subjetivo que influye en los resultados finales<sup>44</sup>. De manera importante, buena parte de los procedimientos de cierre percutáneo de orejuela con ecografía intracardíaca fueron realizados por operadores con amplia experiencia en el uso de ecografía intracardíaca y en procedimientos de cierre percutáneo de orejuela, de modo que los resultados no son extrapolables a todos los operadores.

## Conclusión

El cierre percutáneo de orejuela guiado por ecografía intracardíaca es una estrategia segura y efectiva, que se asocia con menores tiempos de procedimiento y, posiblemente, menores tiempos de fluoroscopia confrontado con el método tradicional guiado por ecografía

transesofágica. Teniendo en cuenta que el cierre percutáneo de orejuela guiado por ecografía intracardíaca no requiere anestesia y que se puede realizar aún en pacientes con contraindicación para ecografía transesofágica, un mayor número de pacientes puede ser llevado a este tipo de terapia, sin que se aumenten los costos al incluir todos los gastos en los que se incurre al utilizar ecografía transesofágica. Con base en estos argumentos, la ecografía intracardíaca está imponiéndose en grupos con alta experiencia en el cierre percutáneo de orejuela como la primera opción para guiar este tipo de procedimientos.

## Financiamiento

Los autores no han recibido financiamiento alguno para la realización de este artículo.

## Conflicto de intereses

Juan Carlos Díaz ha recibido honorarios como expositor y supervisor para procedimientos de cierre de orejuela con ecocardiografía intracardíaca por parte de Boston Scientific y becas educativas por parte de Boston Scientific, Abbott, Bayer y Pfizer. Oriana Bastidas ha recibido becas educativas por parte de Pfizer. Julián Aristizábal ha recibido honorarios como expositor por parte de Boehringer y Pfizer y becas educativas por parte de Boston Scientific, Abbott, Boehringer y Pfizer. Vladimir Astudillo ha recibido honorarios como expositor y supervisor para procedimientos de cierre de orejuela con ecocardiografía intracardíaca por parte de Boston Scientific y becas educativas por parte de Boston Scientific y Abbott. Jorge Marín ha recibido becas educativas por parte de Boston Scientific y Abbott. César Niño ha recibido becas educativas por parte de Boston Scientific. Juan Manuel Martínez no declara conflictos de interés. Mauricio Duque ha recibido becas educativas por parte de Boston Scientific y Abbott.

## 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**

- Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(11):639-54.
- Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129(8):837-47.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
- Brouwer TF, Whang W, Kuroki K, Halperin JL, Reddy VY. Net clinical benefit of left atrial appendage closure versus warfarin in patients with atrial fibrillation: a pooled analysis of the randomized PROTECT-AF and PREVAIL Studies. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e013525.
- Osmancik P, Herman D, Neuzil P, Hala P, Taborsky M, Kala P, et al. 4-year outcomes after left atrial appendage closure versus nonwarfarin oral anticoagulation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(1):1-14.
- Morcos R, Megaly M, Saad M, Barakat AF, Rubens M, Saxena A, et al. In-hospital outcomes of transesophageal versus intracardiac echocardiography guided left atrial appendage closure. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2022;99(5):1572-81.
- Reddy VY, Doshi SK, Kar S, Gibson DN, Price MJ, Huber K, et al. 5-year outcomes after left atrial appendage closure: from the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-75.
- Daniel WG, Erbel R, Kasper W, Visser CA, Engberding R, Sutherland GR, et al. Safety of transesophageal echocardiography. A multicenter survey of 10,419 examinations. *Circulation*. 1991;83(3):817-21.
- Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(9):921-64.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Berti S, Pastormerlo LE, Santoro G, Brscic E, Montorfano M, Vignali L, et al. Intracardiac versus transesophageal echocardiographic guidance for left atrial appendage occlusion: the LAO Italian Multicenter Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(11):1086-92.
- Alkhouli M, Chaker Z, Alqahtani F, Raslan S, Raybuck B. Outcomes of routine intracardiac echocardiography to guide left atrial appendage occlusion. *JACC Clinical Electrophysiology*. 2020;6(4):393-400.
- Hemam ME, Kuroki K, Schurmann PA, Dave AS, Rodríguez DA, Sáenz LC, et al. Left atrial appendage closure with the Watchman device using intracardiac vs transesophageal echocardiography: Procedural and cost considerations. *Heart Rhythm*. 2019;16(3):334-42.
- Korsholm K, Jensen JM, Nielsen-Kudsk JE. Intracardiac echocardiography from the left atrium for procedural guidance of transcatheter left atrial appendage occlusion. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(21):2198-206.
- Frangieh AH, Alibegovic J, Templin C, Gaemperli O, Obeid S, Manka R, et al. Intracardiac versus transesophageal echocardiography for left atrial appendage occlusion with watchman. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(2):331-8.
- Nielsen-Kudsk JE, Berti S, De Backer O, Aguirre D, Fassini G, Cruz-Gonzalez I, et al. Use of intracardiac compared with transesophageal echocardiography for left atrial appendage occlusion in the amulet observational study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(11):1030-9.
- Gianni C, Horton RP, Della Rocca DG, Mohanty S, Al-Ahmad A, Basiouny MA, et al. Intracardiac echocardiography- versus transesophageal echocardiography-guided left atrial appendage occlusion with Watchman FLX. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(10):2781-4.
- Reis L, Paiva L, Costa M, Silva J, Teixeira R, Botelho A, et al. Registry of left atrial appendage closure and initial experience with intracardiac echocardiography. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2018;37(9):763-72.
- Kim DY, Shin SY, Kim JS, Kim SH, Kim YH, Lim HE. Feasibility of intracardiac echocardiography imaging from the left superior pulmonary vein for left atrial appendage occlusion. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(10):1571-9.
- Pommier T, Guenancia C, Richard C, Sagnard A, Fichot M, Salignon-Vernay C, et al. Safety and efficacy of left atrial appendage occlusion with the ACP or Watchman device guided by intracardiac echocardiography from the left atrium. *Clinical Cardiology*. 2021;44(10):1402-8.
- Streb W, Mitreğa K, Podolecki T, Morawski S, Szulik M, Jędrzejczyk-Patej E, et al. Comparison of transesophageal and intracardiac echocardiography in guiding percutaneous left atrial appendage closure with an Amplatzer Amulet device. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*. 2019;15(4):446-54.
- Alqahtani F, Bhirud A, Aljohani S, Mills J, Kawsara A, Runkana A, et al. Intracardiac versus transesophageal echocardiography to guide transcatheter closure of interatrial communications: Nationwide trend and comparative analysis. *J Int Cardiol*. 2017;30(3):234-41.
- Bartel T, Bonaros N, Müller L, Friedrich G, Grimm M, Velik-Salchner C, et al. Intracardiac echocardiography: a new guiding tool for transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. 2011;24(9):966-75.
- Kautzner J, Haskova J, Lehar F. Intracardiac Echocardiography to Guide Non-fluoroscopic Electrophysiology Procedures. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2021;13(2):399-408.
- Xu J, Gao Y, Liu C, Wang Y. Radiofrequency ablation for treatment of atrial fibrillation with the use of intracardiac echocardiography versus without intracardiac echocardiography: A meta-analysis of observational and randomized studies. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33(5):897-907.
- Akella K, Murtaza G, Turagam M, Sharma S, Madoukh B, Amin A, et al. Evaluating the role of transesophageal echocardiography (TEE) or intracardiac echocardiography (ICE) in left atrial appendage occlusion: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2021;60(1):41-8.
- Liang G, Xu B, Wang S, Li C, Zhong G. Imaging with intracardiac echocardiography compared to transesophageal echocardiography during left atrial appendage occlusion. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(1):93-101.
- Ribeiro JM, Teixeira R, Puga L, Costa M, Gonçalves L. Comparison of intracardiac and transoesophageal echocardiography for guidance of percutaneous left atrial appendage occlusion: A meta-analysis. *Echocardiography*. 2019;36(7):1330-7.
- Velagapudi P, Turagam MK, Kolte D, Khera S, Gupta T, Garg J, et al. Intracardiac vs transesophageal echocardiography for percutaneous left atrial appendage occlusion: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(4):461-7.
- Galea R, De Marco F, Meneveau N, Aminian A, Anselme F, Gräni C, et al. Amulet or Watchman Device for percutaneous left atrial appendage closure: primary results of the SWISS-APERO Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2022;145(10):724-38.
- Kar S, Doshi SK, Sadhu A, Horton R, Osorio J, Ellis C, et al. Primary outcome evaluation of a next-generation left atrial appendage closure device: results from the PINNACLE FLX Trial. *Circulation*. 2021;143(18):1754-62.
- Lakkireddy D, Thaler D, Ellis CR, Swarup V, Sondergaard L, Carroll J, et al. Amplatzer amulet left atrial appendage occluder versus Watchman device for stroke prophylaxis (Amulet IDE): a randomized, controlled trial. *Circulation*. 2021;144(19):1543-52.
- Casella M, Dello Russo A, Russo E, Catto V, Pizzamiglio F, Zucchetti M, et al. X-Ray exposure in cardiac electrophysiology: a retrospective analysis in 8150 patients over 7 years of activity in a modern, large-volume laboratory. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11).
- Baykaner T, Quadros KK, Thosani A, Yasmeh B, Mitra R, Liu E, et al. Safety and efficacy of zero fluoroscopy transseptal puncture with different approaches. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(1):12-8.
- Flautt T, Da-Wariboko A, Lador A, Patel A, Guevara M, Valderrábano M. Left Atrial Appendage occlusion without fluoroscopy: optimization by 4D intracardiac echocardiography. *JACC Cardiovasc Interv*. 2022;15(15):1592-4.
- Dallan LAP, Bezerra HG, Cochet A, Kobayashi A, Attizzani GF, Rashid I, et al. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of same-day discharge for left atrial appendage occlusion. *J Invasive Cardiol*. 2022;34(2):E124-e31.
- Freitas-Ferraz AB, Rodés-Cabau J, Junquera Vega L, Beaudoin J, O'Connor K, Turgeon PY, et al. Transesophageal echocardiography complications associated with interventional cardiology procedures. *Am Heart J*. 2020;221:19-28.
- Freitas-Ferraz AB, Bernier M, Vaillancourt R, Ugalde PA, Nicodème F, Paradis JM, et al. Safety of Transesophageal Echocardiography to Guide Structural Cardiac Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3164-73.
- Wang Y, Zhao Y, Zhou K, Zei PC, Wang Y, Cheng H, et al. Intracardiac echocardiography is a safe and effective alternative to transesophageal echocardiography for left atrial appendage thrombus evaluation at the time of atrial fibrillation ablation: The ICE-TEE study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2022.
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5.

# Preeclampsia y riesgo cardiovascular: los cambios más allá del embarazo

## *Preeclampsia and cardiovascular risk: changes beyond pregnancy*

Laura I. Jaramillo-Jaramillo<sup>1\*</sup>, Luisa M. Cardona-Ramírez<sup>2</sup>, Laura Hurtado-Martínez<sup>1</sup>,  
Isabel C. Cárdenas-Moreno<sup>3,4</sup> y Clara I. Saldarriaga-Giraldo<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín; <sup>2</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín; <sup>3</sup>Departamento de Cardiología, Universidad El Bosque, Bogotá; <sup>4</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá; <sup>5</sup>Cardiología Clínica, Clínica Cardio VID; <sup>6</sup>Departamento de Posgrados, Servicio de Cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín. Colombia

### Resumen

La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte en el mundo; a su vez, la preeclampsia es la principal causa de muerte materna en el mundo. Los trastornos hipertensivos del embarazo enmarcados por la preeclampsia, se traducen en consecuencias que pueden ser inmediatas, como incremento en la morbilidad y mortalidad materna y perinatal; sin embargo, sus implicaciones van más allá y se estima que su presentación contribuye al desarrollo posterior de enfermedad cardiovascular incluso años después del embarazo. En ese orden, se debe considerar la preeclampsia como una alerta para la salud de la mujer, implementar herramientas de prevención que impacten en factores de riesgo modificables y recomendar la adquisición de estilos de vida saludable con el objetivo de evitar la aparición de enfermedad cardiovascular a futuro y la mortalidad por esta causa. En este artículo se revisará la asociación entre preeclampsia y enfermedad cardiovascular a la luz de la evidencia actual.

**Palabras clave:** Preeclampsia. Enfermedades cardiovasculares. Hipertensión.

### Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of death in the world; In turn, preeclampsia is the leading cause of maternal death worldwide. Hypertensive disorders of pregnancy, framed mainly by preeclampsia, translate into consequences that can be immediate, such as an increase in maternal and perinatal morbidity and mortality; however, its implications go further and it is estimated that its presentation contributes to the subsequent development of cardiovascular disease even years after pregnancy. In this order of ideas, the presentation of preeclampsia should be considered as an alert for women's health, implementing prevention tools that impact modifiable risk factors and recommending the acquisition of healthy lifestyles with the aim of avoiding the presentation future cardiovascular disease and mortality from this cause. This article will review the association of preeclampsia and cardiovascular disease in light of current evidence.

**Keywords:** Preeclampsia. Cardiovascular diseases. Hypertension.

#### \*Correspondencia:

Laura I. Jaramillo-Jaramillo  
E-mail: [ljaramilloj@gmail.com](mailto:ljaramilloj@gmail.com)

Fecha de recepción: 09-12-2022

Fecha de aceptación: 14-04-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.22000103

Disponible en internet: 06-11-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):286-294

[www.rccardiologia.com](http://www.rccardiologia.com)

0120-5633 / © 2023 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 preeclampsia es una enfermedad que está incluida entre el grupo de trastornos hipertensivos del embarazo. Se define como la presencia de hipertensión y proteinuria que ocurre después de la semana 20 de gestación en una paciente previamente normotensa<sup>1</sup>; sin embargo, a lo largo de los años, se encontró que la proteinuria no era una condición “*sine qua non*” para preeclampsia, sino que una proporción significativa de mujeres desarrollan manifestaciones sistémicas de preeclampsia y disfunción de órgano blanco en ausencia de este hallazgo de laboratorio. Por esta razón, el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG, su sigla en inglés) desde el año 2013 realizó un ajuste en la definición de preeclampsia teniendo en cuenta esta como un trastorno hipertensivo heterogéneo del embarazo. Desde ese momento se empezó a considerar que la preeclampsia podía definirse con hipertensión y proteinuria, o en ausencia de proteinuria, con la presencia de marcadores clínicos y de laboratorio de daño en órgano blanco (Fig. 1); adicionalmente, se eliminó el grado de proteinuria como criterio de gravedad<sup>1,2</sup>.

Cada año, se estima que cerca de 7 millones de mujeres desarrolla complicaciones asociadas al embarazo, y que una parte importante de estas tiene una clara asociación con una placentación anormal y una disfunción subsecuente<sup>3</sup>. La preeclampsia es una entidad caracterizada por insuficiencia placentaria en asociación con una adaptación cardiovascular materna inadecuada<sup>4</sup>. Esa disfunción placentaria mencionada se deriva de una transformación inadecuada de las arterias espirales, lo que conlleva alta resistencia de las arterias uterinas, flujo turbulento, liberación de radicales libres de oxígeno, factores antiangiogénicos, entre otros que se explicarán detalladamente más adelante<sup>5</sup>.

Esta compleja entidad ha sido objeto de estudio durante las últimas décadas desde diferentes perspectivas, una de las cuales establece la asociación entre su presentación y el riesgo cardiovascular a futuro. A continuación, se presenta una revisión narrativa en la que se busca exponer dicha asociación a la luz de la evidencia actual<sup>5</sup>.

## Preeclampsia y riesgo cardiovascular materno

Hoy la preeclampsia constituye la principal causa de mortalidad materna mundial, pues afecta alrededor de

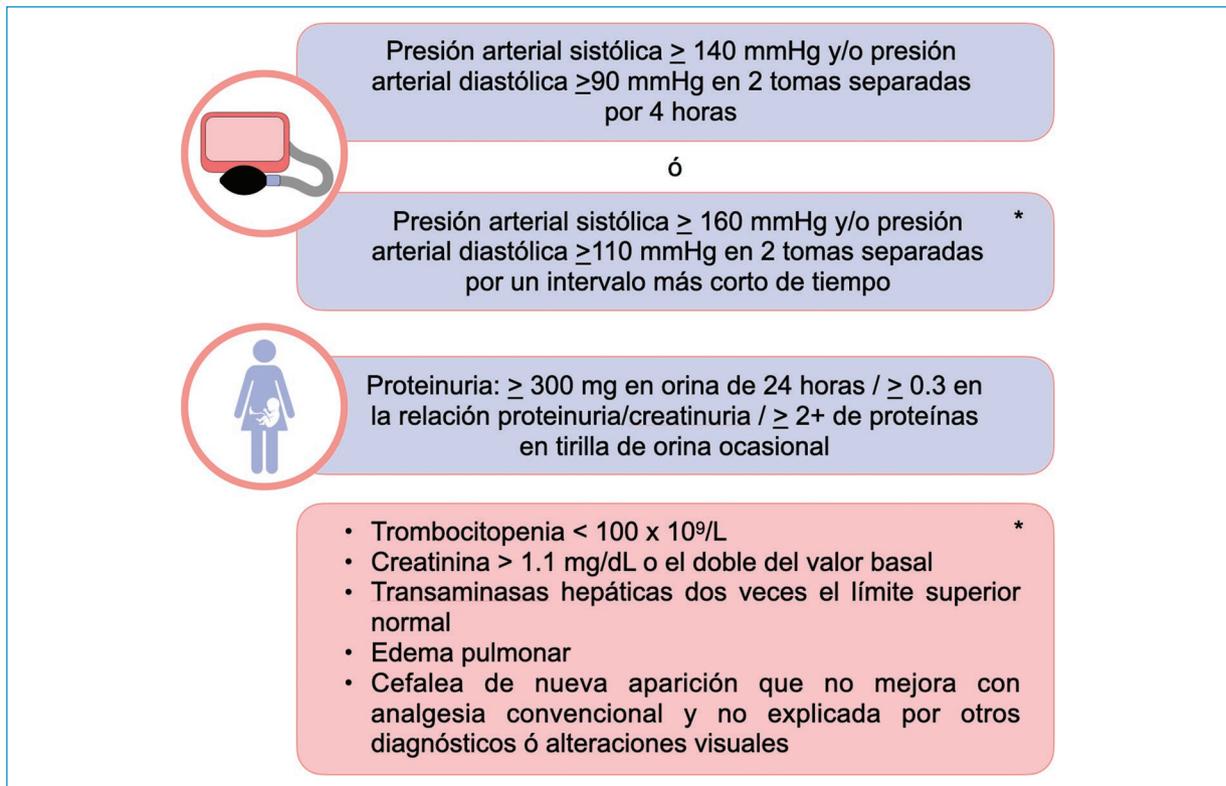
2 a 8% de los embarazos<sup>6</sup>. Entre los mecanismos fisiopatológicos y las teorías propuestas que engloban la preeclampsia se encuentran la placentación anormal, la alteración de la invasión del trofoblasto, la remodelación de las arterias espirales, la liberación de marcadores antiangiogénicos, la desregulación inmunológica y los factores genéticos; todos estos parten de una serie de cascadas moleculares con una interrelación compleja, que derivan en el espectro clínico heterogéneo que supone la preeclampsia<sup>6</sup>.

## Placentación anormal y liberación de marcadores antiangiogénicos

En embarazos normales, el trofoblasto comienza a invadir los vasos sanguíneos del miometrio al remodelar las arterias espirales maternas, transformándolas de arteriolas pequeñas, musculares y de mayor resistencia, a arterias de gran calibre con alta capacitancia y flujo libre de sangre<sup>7</sup>. Generalmente, la remodelación comienza a fines del primer trimestre y se completa entre las 18 y 20 semanas de gestación. La alteración en la remodelación de las arterias espirales hace que estas persistan como vasos de baja capacitancia y alta resistencia, lo cual conlleva mayor velocidad y turbulencia en el flujo sanguíneo que llega al espacio intervilloso, y provoca daño en las vellosidades con liberación consecuente de sustancias proinflamatorias; además, bloquea el contacto adecuado con la superficie de las vellosidades y, por tanto, hay menor aporte sanguíneo, con lo cual se genera hipoxia placentaria (Fig. 2)<sup>6,8</sup>.

La isquemia placentaria conduce a liberación de marcadores antiangiogénicos, mediada principalmente por formas solubles de tirosina quinasa-1 (sFlt-1) y endoglina soluble (sEng). La sFlt-1 disminuye los niveles de factor de crecimiento vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario, que son importantes mediadores de la función de las células endoteliales, especialmente en el endotelio fenestrado (cerebro, hígado, glomérulos); es así como los niveles elevados de sFlt-1 y sEng provocan disfunción endotelial, vasoconstricción y desregulación inmunitaria, que puede afectar negativamente a todos los órganos maternos y al feto<sup>7</sup>.

La cascada molecular en la etiopatogenia de la preeclampsia va de la mano con la del riesgo cardiovascular; esa mencionada interacción de sFlt-1 y sEng causa disfunción endotelial en la vasculatura materna, y la evidencia indica que esta alteración no solo se instaura durante el embarazo, sino que persiste en la vida de la paciente. La unión entre estos factores reduce los



**Figura 1.** Criterios diagnósticos de preeclampsia y preeclampsia grave.

\*Criterios de gravedad.

niveles de factor de crecimiento transformante beta, el cual normalmente induce la migración y proliferación de las células endoteliales, estos generan un efecto de regulación a la baja, que, adicional a la disfunción endotelial mencionada, crea un entorno de estrés oxidativo, vasoconstricción y microembolias que involucran múltiples órganos<sup>7</sup>.

### Alteraciones inmunológicas

Además de la placentación anormal, se han encontrado alteraciones inmunológicas que contribuyen al desarrollo de la preeclampsia; en embarazos normales las células T auxiliares cambian hacia el fenotipo antiinflamatorio Th2, lo cual ayuda a neutralizar las citocinas proinflamatorias, el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R), los autoanticuerpos, las especies reactivas de oxígeno en la placenta y la endotelina-1. Sin embargo, en la preeclampsia, las células T auxiliares se desplazan hacia el fenotipo Th1, y aumentan la liberación de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas IL-12 e IL-18, y disminuyen la IL-10, lo que conduce a la apoptosis y reducción de la

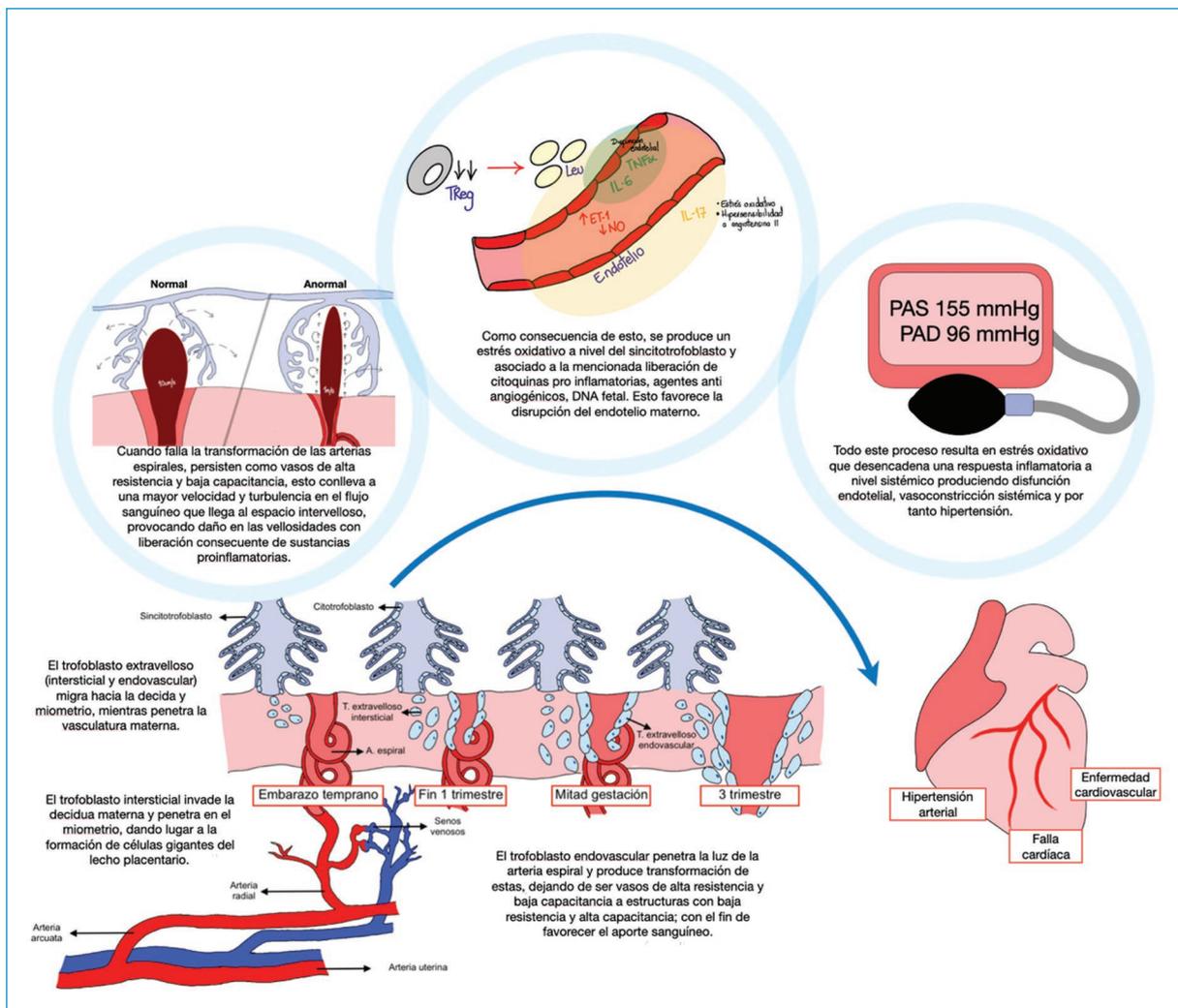
invasión del trofoblasto. Aumento de los linfocitos CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> pueden contribuir a la producción de factores antiangiogénicos<sup>7</sup>.

Por otro lado, la LIN28 es una proteína de unión al ARN que afecta el metabolismo celular, la diferenciación, el crecimiento y la invasión del trofoblasto. La LIN28B aumenta en el trofoblasto extraveloso en el embarazo normal. En la preeclampsia, los niveles están disminuidos en la placenta, lo que sugiere un papel fisiopatológico importante al reducir la diferenciación e invasión trofoblástica y promover la inflamación<sup>7</sup>.

Se han encontrado niveles elevados de complemento en la preeclampsia, lo que conduce a una desregulación del sistema del complemento y aumento de sFlt-1. Mujeres con preeclampsia tienen antígeno leucocitario humano HLA reducido, lo que genera desequilibrio inmunológico<sup>7</sup>.

### Factores genéticos

Múltiples componentes genéticos han sido implicados en la fisiopatogénesis de la preeclampsia. El riesgo



**Figura 2.** Fisiopatogenia de la preeclampsia y riesgo cardiovascular.

de esta aumenta de manera significativa en mujeres que previamente tuvieron preeclampsia. Las parejas de hombres cuyas madres tuvieron preeclampsia tienen más probabilidades de desarrollarla. La mayoría de los datos sugieren que los genes de la madre y el padre tienen un papel en la formación defectuosa de la placenta y la preeclampsia subsiguiente<sup>7</sup>.

Otro fenómeno conocido en la fisiopatogenia de la preeclampsia es la aterosclerosis aguda. Se ha establecido claramente mayor presencia de esta en embarazos afectados por preeclampsia frente a embarazos de mujeres sanas; desde el punto de vista histológico, corresponde a la presencia de necrosis fibrinoide en la pared arterial, colección subendotelial de macrófagos cargados de lípidos e infiltración linfocítica perivascular. Esta aterosclerosis aguda es un hallazgo que se comparte con las etapas iniciales del desarrollo de la aterosclerosis, por

tanto, hay plausibilidad biológica en una posible interrelación entre ambas entidades<sup>9</sup>.

No es claro si la preeclampsia es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular o si puede establecerse como un marcador temprano de alto riesgo cardiovascular en el futuro. Hay una interrelación compleja ya que muchos de los factores que predisponen a las pacientes a desarrollar preeclampsia (Fig. 3), también lo son para enfermedad cardiovascular, principalmente obesidad, trastornos metabólicos, dislipidemia, resistencia a la insulina, disfunción endotelial, estados de hipercoagulabilidad, respuesta inflamatoria potenciada, entre otros<sup>7</sup>. Es entonces claro que hay una asociación, pero no está establecida su naturaleza; es decir, no se conoce si es relación de causalidad por un efecto que pueda tener la preeclampsia en el desarrollo de

enfermedad cardiovascular o si es relación de asociación y ambos comparten vías comunes en su fisiopatogénesis<sup>6,10</sup>.

## La enfermedad cardiovascular, los factores de riesgo y la mujer

La enfermedad cardiovascular está reconocida como una entidad con alta carga de morbimortalidad mundial. Con el paso de los años se ha hecho una individualización del abordaje de los factores de riesgo cardiovascular según el sexo y se han definido los factores de riesgo específicos asociados al sexo femenino, ya que una generalización de estos factores podría subestimar el riesgo cardiovascular en la mujer<sup>11</sup>.

Cuando se hace un análisis detallado del impacto de los factores de riesgo en la mujer, se resalta que en esta población, enfermedades como la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial y la obesidad generan mayor impacto y riesgo de eventos coronarios e insuficiencia cardíaca en comparación con los hombres; este riesgo incrementa exponencialmente después de la menopausia<sup>12</sup>. De igual manera, hay factores como la preeclampsia y la diabetes *mellitus* gestacional que son específicos para esta población y se han asociado con incremento del riesgo cardiovascular<sup>13</sup>.

## Preeclampsia y riesgo cardiovascular a largo plazo

Cada vez hay más investigaciones que se esfuerzan por analizar la relación entre preeclampsia y el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) a largo plazo. En un estudio observacional se documentó que las mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia en el primer embarazo tenían un riesgo mayor de hipertensión crónica (HR = 2.8, IC: 2.6-3.0; HR = 2.2, IC: 2.1-2.3), diabetes *mellitus* tipo 2 (HR = 1.7, IC: 1.4-1.9; HR = 1.8, IC: 1.6-1.9) e hipercolesterolemia (HR = 1.4, IC: 1.3-1.5; HR = 1.3, IC: 1.3-1.4), en comparación con mujeres con embarazos normotensos; en un seguimiento a 5 años las mujeres con preeclampsia en el primer parto tuvieron cuatro veces mayor riesgo de desarrollar HTA crónica (IC: 3.1-5.1), en comparación con mujeres con embarazos normotensos, 1.5 a 2.6 veces mayor riesgo de diabetes y 1.1 a 1.8 veces mayor riesgo de hipercolesterolemia<sup>14</sup>; es así como las mujeres con historia de preeclampsia tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos metabólicos que incrementan el riesgo cardiovascular.

Bellamy et al., publicaron una revisión sistemática y metaanálisis cuyo objetivo fue cuantificar el riesgo futuro de enfermedades cardiovasculares, cáncer y mortalidad después de un embarazo con preeclampsia, y encontraron riesgo de desarrollar hipertensión arterial (RR: 3.7; IC 95%: 2.7-5.05), miocardiopatía isquémica (RR: 2.16 IC 95%: 1.86-2.52), ataque cerebrovascular (RR: 1.81; IC 95%: 1.45-2.27) después de 10.4 años y por tromboembolia venosa (RR: 1.79; IC 95%: 1.37-2.33) después de 4.7 años de seguimiento. No se encontró un aumento en el riesgo de algún tipo de cáncer (RR: 0.96; IC 95%: 0.73-1.27); mortalidad global (RR: 1.49; IC 95%: 1.05-2.14) después de 14.5 años; no obstante, los resultados presentaban una heterogeneidad significativa ( $p = 0.001$ ,  $I^2 = 62.6\%$ )<sup>10</sup>.

Posteriormente, este mismo desenlace fue evaluado en otro estudio con igual metodología y el RR encontrado para hipertensión fue de 3.13 (IC 95%: 2.51-3.89) en las mujeres con antecedente de preeclampsia. Luego se reportaron resultados similares en otra revisión sistemática y metaanálisis, en los que encontraron que existía un RR de 1.83 (IC 95%: 1.11-3.02) para el desarrollo de hipertensión aun cuando después de un embarazo con preeclampsia era seguido por uno sin preeclampsia, y que el RR aumenta a 2.3 (IC 95%: 1.9-2.9) cuando hay recurrencia de preeclampsia en el embarazo siguiente<sup>15</sup>.

La preeclampsia recurrente se asocia a riesgo de HTA (RR: 2.3; IC 95%: 1.9-2.9), cardiopatía isquémica (RR: 2.4; IC 95%: 2.2-2.7), insuficiencia cardíaca (RR: 2.9; IC 95%: 2.3-3.7), ACV (RR: 1.7; IC 95%: 1.2-2.6) y hospitalización por ECV (RR: 1.6; IC 95%: 1.3-1.9) (Tabla 1)<sup>16</sup>. Además, algunas investigaciones también revelan una relación graduada entre la gravedad de la preeclampsia-eclampsia y el riesgo de enfermedad cardíaca (leve: RR: 2.00, IC 95%: 1.83-2.19; moderada: RR: 2.99, IC 95%: 2.51-3.58 y grave: RR: 5.36, IC 95%: 3.96-7.27;  $p < 0.0001$ ), lo que implica una dosis-respuesta a la gravedad de la preeclampsia<sup>17,18</sup>.

Alternativamente, un perfil de riesgo cardiovascular desfavorable caracterizado por niveles más altos de glucosa, colesterol, hipertensión y obesidad de distribución predominantemente abdominal puede contribuir al desarrollo de preeclampsia seguida de ECV, por lo cual se debe recordar la importancia de que el clínico realice un abordaje integral a estas mujeres<sup>19</sup>. Un estudio llevado a cabo en dos centros médicos de alto nivel de complejidad en los Países Bajos encontró que un total del 42% de las mujeres con antecedentes de preeclampsia tenían factores de riesgo de ECV significativos en comparación con el 14.3% de mujeres sin

**Tabla 1.** Asociación de riesgo de la preeclampsia con desenlaces cardiovasculares

	Hipertensión	Falla cardíaca	Enfermedad CV
Wu et al <sup>6</sup> .	-	4.19 (IC 95%: 2.09-8.38)	2.21 (IC 95%: 1.83-2.66)
Brown MC et al <sup>15</sup> .	3.13 (IC 95%: 2.51-3.89)	-	-
Bellamy L et al <sup>10</sup> .	3.7 (IC 95%: 2.7-5.05)	-	-
Browsers L et al <sup>16</sup> .	1.83 (IC 95%: 1.11-3.02) 2.3 (IC 95%: 1.9-2.9)	2.9 (IC 95%: 2.3-3.7)	2.4 (IC 95%: 2.2-2.7)

**Tabla 2.** Cambios cardiovasculares en el embarazo con y sin preeclampsia

	Embarazo no complicado	Embarazo con preeclampsia	p
ICT	0.27 (RIQ 0.23-0.29)	0.31 (0.29-0.33)	< 0.001
Ventrículos más esféricos	1.42 (1.25-1.72)	1.30 (1.33-1.51)	0.04
Hipertrofia ventricular	0.55 (0.48-0.61)	0.68 (0.61-0.76)	< 0.001
Disfunción miocárdica	Z score 0.78 (0.32-1.41)	Z score 1.15 (0.75-2.17)	< 0.001
BNP	14.2 (8.4-30.9) pg/ml	31.8 (16.4-45.8) pg/ml	< 0.001

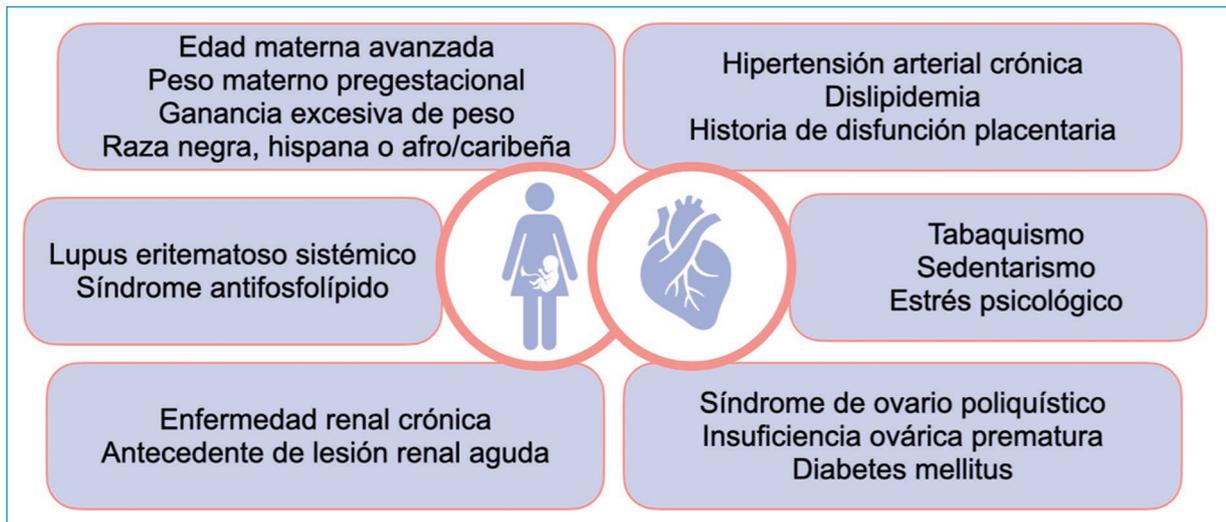
complicaciones en el embarazo; adicionalmente, otro estudio realizado en 2018 en Estados Unidos sugirió que los trastornos hipertensivos del embarazo se asociaron con aumento del riesgo de ECV a 10 años en general, independientemente de los factores de riesgo de ECV establecidos<sup>20,21</sup>. Por lo anterior, en las mujeres con antecedente de preeclampsia se recomienda hacer seguimiento médico, evaluación y tratamiento adecuado de los factores de riesgo cardiovascular, con el fin de prevenir eventos cardiovasculares en el futuro.

### El corazón fetal y las secuelas posnatales

A pesar de que, como se mencionó anteriormente, la mayoría de las investigaciones han estado dirigidas a evaluar el riesgo materno, existen publicaciones en las cuales se evidencia igualmente la repercusión cardiovascular fetal de los trastornos hipertensivos del embarazo, específicamente de la preeclampsia (Tabla 2). En el año 2019 se publicó un estudio observacional prospectivo en el cual los fetos mostraban patrones de remodelación cardíaca con corazones más grandes medidos según el índice cardiorácico, el cual fue de 0.27 [RIQ 0.23-0.29] en embarazos no complicados y de 0.31 [0.29-0.33] en preeclampsia con fetos sin restricción del crecimiento ( $p < 0.001$ )<sup>22</sup>. De igual manera, se evidenciaban ventrículos más

esféricos 1.42 [1.25-1.72] en embarazos normales, 1.30 [1.33-1.51] en preeclampsia sin restricción del crecimiento fetal ( $p = 0.04$ ); hipertrofia ventricular 0.55 [0.48-0.61] en los no complicados 0.68 [0.61-0.76] en fetos de madres con preeclampsia sin restricción ( $p < 0.001$ ); disfunción miocárdica (aumento del índice de rendimiento miocárdico), Z score 0.78 [0.32-1.41] y 1.15 [0.75-2.17], en los no complicados y complicados con preeclampsia sin restricción respectivamente ( $p < 0.001$ ). Péptido natriurético B en cordón umbilical para los no complicados de 14.2 [8.4-30.9 pg/ml] y para los complicados con preeclampsia sin restricción de 31.8 [16.4-45.8] pg/ml ( $p < 0.001$ )<sup>22</sup>.

Es claramente conocida la asociación entre la restricción del crecimiento fetal (RCF) y los trastornos hipertensivos del embarazo, debido al sustrato fisiopatológico que subyace a ambas entidades; ante esto y los cambios patológicos previamente descritos en las disfunciones placentarias, se ha establecido que en la RCF el ambiente de restricción en el aporte está asociado con el futuro desarrollo de aterosclerosis. Se ha encontrado que los fetos con restricción de crecimiento tienen una disfunción endotelial subyacente que posteriormente hace parte de la cascada de eventos fisiopatológicos que conducen a la formación de placas en las paredes arteriales<sup>23</sup>. Las investigaciones iniciales en el tema arrojaban una correlación estadísticamente significativa



**Figura 3.** Factores de riesgo compartidos entre preeclampsia y enfermedad cardiovascular.

entre las tasas de muerte por enfermedad coronaria y el bajo peso al nacer. Es, entonces, cuando comienza a asociarse la restricción sostenida de nutrientes y oxígeno que se derivan de la insuficiencia placentaria y, por consiguiente, el bajo peso al nacer como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular a futuro, en conjunto con los factores epigenéticos y todos los agregados en la vida posnatal (dieta, sedentarismo, tabaquismo, entre otros)<sup>22</sup>. En esta población, se ha encontrado, a través de evaluaciones morfológicas y funcionales, remodelación en los diferentes órganos y tejidos, como cambios en la orientación de las fibras, incremento en el grosor intimal, menor longitud sarcomérica y cambios en la mitocondria<sup>24</sup>.

Las investigaciones se han enfocado no solo en evaluar el efecto de la preeclampsia en el corazón materno y fetal, sino también en su repercusión cardiovascular a futuro en los hijos; por ejemplo, una cohorte de Israel de 231.298 nacimientos en la que hubo 3.2% de embarazos complicados por preeclampsia leve y 0.9% con preeclampsia grave, encontró que la exposición a la preeclampsia aguda en la madre se asoció con mayor riesgo de morbilidad cardiovascular a largo plazo en los hijos nacidos a término, constituyéndose en un factor de riesgo independiente con un HR ajustado = 2.32; IC 95%: 1.15-4.67, lo cual es una teoría que cada vez adquiere más importancia en investigaciones recientes, en las que se debe hacer énfasis en estrategias de prevención y detección oportuna de los trastornos hipertensivos maternos para evitar desenlaces desfavorables no solo en el feto, sino también en el producto de la gestación durante su etapa posnatal<sup>25</sup>.

### Abordaje integral de la paciente

Si bien hacer una descripción extensa del abordaje que amerita este grupo de pacientes está fuera del objetivo de este artículo ya que es un tema que amerita un manuscrito completo, a continuación se hará una breve reseña de algunos puntos a tener en cuenta. El primer punto del abordaje debe incluir la ubicación de la paciente en uno de los siguientes escenarios:

*¿Es una paciente con riesgo de desarrollar un trastorno hipertensivo del embarazo que desea embarazarse?*

El enfoque de tratamiento para la preeclampsia se origina desde la prevención, donde un punto fundamental es la identificación de factores de riesgo. Esto es necesario como primera instancia para buscar un control de dichos factores y optimizar las enfermedades crónicas cuando sea posible; adicionalmente, la identificación de estos factores se emplea como uno de los modelos de predicción en preeclampsia, que consiste en el reconocimiento de características sociodemográficas y factores maternos que hacen a una paciente más susceptible de desarrollar dicha enfermedad<sup>26,27</sup>.

Otro punto de la prevención es el uso de ácido acetilsalicílico (ASA); ACOG recomienda la implementación de ASA según el riesgo identificado en las pacientes, a una dosis de 81 mg, que se debe iniciar entre las 12 y 28 semanas de gestación, idealmente antes de las 16 semanas<sup>1</sup>. Una estrategia adicional de prevención comprende la suplementación de calcio. La evidencia es de alta calidad para poblaciones en las

cuales la ingesta diaria de este micronutriente es baja, ya que se reduce el riesgo de preeclampsia y es mayor el efecto en las mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad. En esos casos se recomienda el uso de 1.200 mg de calcio a partir de la semana 16<sup>26</sup>.

De igual manera, se deben incluir en la práctica clínica las diferentes herramientas de predicción que se tienen, medición de las cifras de presión arterial, índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (AuT-IP por su sigla en inglés) y marcadores bioquímicos.

Las estrategias de predicción junto con las medidas no farmacológicas de control de peso pregestacional, control de enfermedades crónicas preconcepcionales, suplementación con ASA y calcio según sea el escenario, constituyen importantes estrategias para la prevención de preeclampsia según la evidencia actual. Es importante tener presente que una vez se constituye la enfermedad es necesario un abordaje terapéutico, que, como ya se explicó previamente, se sale del objetivo de esta revisión.

*¿Es una paciente con antecedente de preeclampsia que viene a control general?*

Debido a todo lo mencionado previamente, las pacientes que han tenido uno o más embarazos con preeclampsia tienen un claro riesgo cardiovascular a futuro, por tanto, es necesario evaluar la presencia de comorbilidades con el fin de hacer una optimización del control de estas y, con base en la evaluación del riesgo existente, definir las intervenciones que sean necesarias para el caso específico.

## Conclusiones

Los trastornos hipertensivos del embarazo, entre los cuales se encuentra la preeclampsia, son situaciones graves que pueden desencadenar pérdidas gestacionales, morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal.

La historia de preeclampsia ha mostrado un aumento del riesgo de desarrollar hipertensión arterial crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y enfermedad coronaria; lo que se traduce en aumento de la morbilidad y mortalidad a largo plazo. La lesión endotelial y todo el sustrato fisiopatológico que subyace a la preeclampsia, se plantea como un factor implicado en dichos desenlaces a corto y largo plazo.

Frente a todo lo planteado, se crea la necesidad, no solo de impactar la preeclampsia para evitar la morbimortalidad durante la gestación, sino también de evaluar el campo del riesgo cardiovascular a futuro

derivado de un embarazo complicado por esta enfermedad, tanto en madres como en hijos.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

## Bibliografía

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-60.
2. ACOG practice bulletin No. 202 summary: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133:211-4.
3. Reijnders IF, Mulders AGMGJ, Koster MPH. Placental development and function in women with a history of placenta-related complications: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(3):248-57.
4. Youseff L, Miranda J, Paules C, Garcia L, Velve K, Kalapotharakos G, et al. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;222(1):E1-79.
5. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S954-62.
6. Wu P, Haththotuwa R, Shing C, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e003497.
7. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-art- Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690-702.
8. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffet A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:12381.
9. Kim JY, Kim YM. Acute atherosclerosis of the uterine spiral arteries: clinicopathologic implications. *J Pathol and Transl Med.* 2015;49:462-71.
10. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7627):974.
11. Saldarriaga CI, Franco G, Garzón AM, García I, Mejía N, Restrepo A. Factores de riesgo para la enfermedad coronaria temprana en mujeres. *Biomédica.* 2010;30:559-66.
12. Bedinghaus J, Leshan L, Diehr S. Coronary artery disease prevention: what's different for women? *Am Fam Physician.* 2001;63(7):1393-406.
13. Mosca L, Hammond G, Mochari-Greenberger H, Towfighi A, Albert MA. American Heart Association Cardiovascular Disease and Stroke in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on High Blood Pressure. Fifteen-year trends in awareness of heart disease in women: results of a 2012 American Heart Association national survey. *Circulation.* 2013;127(11):1254-e29.
14. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension.* 2019;73(3):522-31.
15. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(1):1-19.

16. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, Vogelvang TE, Lely AT, Franx A, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2018;125(13):1642-54. DOI: 10.1111/1471-0528.15394.
17. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2008;156:918-30. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.06.042.
18. Wojczakowski W, Kimber-Trojnar Ż, Dziwisz F, Słodzińska M, Słodziński H, Leszczyńska-Gorzela B. Preeclampsia and cardiovascular risk for offspring. *J Clin Med*. 2021;10(14):3154.
19. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094-112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276. Erratum in: *Circ Res*. 2020;126(1):e8.
20. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, van Dijk AP, van der Vlugt MJ, Heidema WM, et al. Prevalence of asymptomatic heart failure in formerly pre-eclamptic women: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:134-42. DOI: 10.1002/uog.16014.
21. Coutinho T, Lamai O, Nerenberg K. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular diseases: current knowledge and future directions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20:56. DOI: 10.1007/s11936-018-0653-8.
22. Youseff L, Miranda J, Paules C, Garcia L, Vellve K, Kalapotharakos G, et al. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;222(1):E1-79.
23. Gerosa C, Faa G, Fanni D, Cerrone G, Suri JS, Barcellona D, et al. Fetal programming of atherosclerosis: may the barker hypothesis explain the susceptibility of a subset of patients to develop stroke or cardiac infarct? *Eur Rev for Med Pharmacol Sci*. 2021;25:6633-41.
24. Crispi F, Miranda J, Gratacós E. Long-term cardiovascular consequences of fetal growth restriction: biology, clinical implications, and opportunities for prevention of adult disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S869-79.
25. Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, Spiegel E, Sergienko R, Landau D, et al. Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term cardiovascular morbidity of the offspring. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:181-6.
26. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
27. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, De Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:756-60.

# Impacto del ejercicio en la neuropatía autonómica cardiovascular

## Impact of exercise on cardiovascular autonomic neuropathy

Jonathan Saldarriaga<sup>1</sup>, Mauricio Duque-Ramírez<sup>2\*</sup>, Juanita Velásquez<sup>3</sup> y Jorge I. Palacio-Uribe<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina de la Actividad Física y el Deporte, Universidad de Antioquia; <sup>2</sup>Departamento de Electrofisiología, Hospital San Vicente Fundación, sede Rionegro, Universidad CES; <sup>3</sup>Clínica CES, Universidad CES; <sup>4</sup>Departamento de Medicina de la Actividad Física y el Deporte, Clínica Las Américas AUNA, Medellín, Colombia

### Resumen

La neuropatía autonómica cardiovascular asociada a diabetes es una seria complicación de la diabetes mellitus (DM), que se relaciona con gran carga de morbilidad e incremento significativo de la mortalidad. Tiene un amplio espectro de alteraciones, que van desde taquicardia en reposo, a intolerancia al ejercicio e isquemias silentes. El tratamiento de estas complicaciones es variado, pues intervienen muchos factores tanto en su génesis como en su control, por lo que se han buscado varias estrategias que puedan impactar en su evolución. El ejercicio es considerado como una estrategia de primera línea para el manejo de la DM, así como en la prevención y tratamiento de la neuropatía autonómica cardiovascular, puesto que disminuye su incidencia y evolución en el tiempo. Para prescribir de forma segura y efectiva el ejercicio en pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular, los prestadores de servicios de salud deben entender la fisiopatología de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas y su comportamiento durante el ejercicio, con lo cual se podrá estructurar un programa individualizado para las necesidades de cada paciente. Se realizó una búsqueda de la literatura en bases de datos (PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus), con los términos MESH neuropatías diabéticas + diabetes mellitus + terapia por ejercicio, determinando que realizar ejercicio aeróbico de moderada intensidad disminuye la incidencia y progresión de la neuropatía autonómica cardiovascular, favorece el control de síntomas y disminuye el riesgo de mortalidad. Otros tipos de ejercicio, como el entrenamiento de fuerza y el aeróbico intermitente de alta intensidad, también demostraron mejoría, pero la evidencia en cuanto a su uso aun es limitada.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Neuropatía autonómica cardiovascular. Ejercicio. Actividad física.

### Abstract

Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) is a serious complication of diabetes mellitus, which is associated with a high burden of morbidity and a significant increase in mortality. Cardiovascular autonomic neuropathy can manifest through a wide spectrum of alterations, ranging from resting tachycardia to exercise intolerance, and the presence of silent ischemia. The treatment of this complication varies, as there are many factors involved in both its genesis and control; therefore, various strategies have been sought to affect its course. Exercise is considered a first-line strategy for the management of diabetes mellitus and its usefulness in the prevention and management of CAN has also been proven, reducing its incidence and progression over time. In order to safely and effectively prescribe exercise in patients with CAN, healthcare providers need

#### \*Correspondencia:

Mauricio Duque-Ramírez  
E-mail: mauricioduquemd@gmail.com

Fecha de recepción: 18-08-2021  
Fecha de aceptación: 23-05-2023  
DOI: 10.24875/RCCAR.21000106

Disponible en internet: 06-11-2023  
Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):295-305  
www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 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/>).

*to understand the pathophysiology of the disease, its clinical manifestations and their behavior during exercise, to be able to structure an individualized program for the patients. A database literature search was carried out in PubMed, MEDLINE, EMBASE, and Scopus using the MESH terms diabetic neuropathies + diabetes mellitus + exercise therapy, where it was determined that performing moderate aerobic exercise decreases the incidence and progression of CAN, favors the control of symptoms and is associated with a decrease mortality risk. Other types of exercise such as strength training and high intensity intermittent training have also shown improvement; nevertheless there is still limited evidence regarding their use.*

**Keywords:** *Diabetes mellitus. Cardiac autonomic neuropathy. Exercise. Physical activity.*

## Introducción

La diabetes *mellitus* se ha convertido en una epidemia global y se estima que para el año 2025 habrá más de 300 millones de personas con este diagnóstico<sup>1</sup>. La neuropatía diabética autonómica es, sin duda, una de las complicaciones menos comprendida y tenida en cuenta en el espectro de complicaciones propias de la diabetes *mellitus*, a pesar de su afectación a la calidad de vida y a la sobrevivencia de los pacientes<sup>2</sup>. Involucra todo el sistema nervioso autónomo (SNA) y afecta las fibras vasomotoras, visceromotoras y sensoriales de cada órgano, generando alteraciones de múltiples sistemas (cardiovascular, genitourinario, gastrointestinal, oculomotor y tegumentario). Adicionalmente, es la de mayor relevancia clínica y la más estudiada debido a la morbimortalidad que genera en los pacientes con diabetes<sup>2-4</sup>.

La neuropatía autonómica cardiovascular asociada a diabetes lesiona las fibras nerviosas que inervan al corazón y los vasos sanguíneos, y ocasiona daño cardíaco y alteración en la dinámica vascular<sup>5</sup>. El subcomité de neuropatía autonómica cardiovascular del panel de consenso de Toronto para la neuropatía autonómica asociada a la diabetes, la define como una alteración del control autonómico cardiovascular en pacientes con diabetes establecida después de excluir otras causas<sup>6</sup>. Esta entidad exhibe gran cantidad de manifestaciones clínicas que varían desde taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio e hipotensión ortostática, hasta infartos silentes y aumento del riesgo intraoperatorio<sup>5</sup>, por lo que conocer su fisiopatología, formas de presentación, manifestaciones clínicas y manejo es crucial al realizar un tratamiento completo de los pacientes con diabetes *mellitus*.

## Epidemiología

La prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular varía ampliamente en los estudios, debido, en la mayoría de los casos, a la amplitud de criterios usados para establecer el diagnóstico. Los rangos tienden a

ser muy amplios, desde el 2 al 90% para pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 y entre el 25 al 75% en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2<sup>7,8</sup>. El panel de consenso de Toronto indica que se debe mejorar la forma en cómo se reconoce esta enfermedad para revelar la verdadera casuística y entender más su impacto en la población diabética, por lo que recomienda que se realice el tamizaje para neuropatía autonómica cardiovascular a los cinco años del diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 1 y de forma inmediata en pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2, sobre todo si presentan factores de riesgo asociados al desarrollo de neuropatía autonómica cardiovascular. El panel y las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) también recomiendan realizar tamizaje en aquellos pacientes con diabetes que presenten síntomas como mareo, síncope e intolerancia al ejercicio, y en aquellos que serán sometidos a una cirugía dado que quienes padecen neuropatía autonómica cardiovascular tienen mayor riesgo de complicaciones derivadas de la anestesia y del procedimiento quirúrgico<sup>6,9</sup>.

## Fisiopatología

Son varios los factores que precipitan el desarrollo de neuropatía autonómica cardiovascular y que la literatura describe como los más frecuentes: inadecuado control glicémico, duración de la enfermedad, hipertensión, dislipidemia y edad avanzada<sup>5,6</sup>. Sin duda, la hiperglicemia es el principal factor que predispone el desarrollo de neuropatía; el estrés oxidativo y los productos de glicosilación tóxicos inducen a disfunción y muerte neuronal. Un estado constante de hiperglicemia favorece la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno (ROS, por su sigla en inglés), lo que favorece el daño a la estructura microvascular de los nervios tanto centrales como periféricos<sup>3,10</sup>.

La diabetes, a lo largo de su historia natural, activa numerosas vías de señalización que promueven los cambios asociados a neuropatías; por ejemplo, la glicosilación de proteínas, el daño estructural al ADN, la alteración de la sinapsis neuronal, la disminución de la

liberación de neurotransmisores, la alteración de la función de la bomba Na/K ATPasa y el incremento de la producción de citocinas inflamatorias, como la IL-6, TNF-alfa que además se vinculan con la progresión y gravedad de la enfermedad<sup>6,10</sup>. Otras vías que han mostrado gran impacto son la alteración del óxido nítrico endotelial por compromiso de la óxido nítrico sintasa, lo que genera alteración en la perfusión neurovascular y produce disfunción y muerte celular<sup>11</sup> y la activación de la vía de los polioles, en la cual la glucosa es convertida de manera secuencial en sorbitol por medio de la aldosa reductasa. Esta última es activada en presencia de concentraciones elevadas de glucosa; para su funcionamiento requiere como cofactor el NADPH (el cual se convierte en NADH). A su vez, el NADPH es el cofactor necesario en el manejo de los radicales libres de oxígeno, por lo cual el aumento en la síntesis de sorbitol (con el subsiguiente consumo de NADPH) imposibilita el manejo de los radicales libres<sup>12</sup>.

La neuropatía autonómica diabética sigue el mismo patrón de progresión que la mayoría de las neuropatías. Inicialmente, afecta las fibras nerviosas largas de distal a proximal, por lo que lo primero que se altera es el nervio vago, que es el nervio autonómico parasimpático más largo del cuerpo y que representa la mayor parte de las funciones parasimpáticas del organismo. Esto conduce a que, inicialmente, en el desarrollo de la enfermedad, haya disminución de la función parasimpática, y, por consiguiente, aparezca taquicardia en reposo y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En estadios más avanzados, ocurre denervación del sistema simpático, cuya progresión inicia en el ápex de los ventrículos y progresa a las bases (Fig. 1)<sup>4,6</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la neuropatía autonómica cardiovascular varían y dependen de la progresión de la enfermedad. La alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca es el signo más temprano de compromiso del sistema nervioso autónomo y ocurre en el estadio subclínico. Cuando hay progresión al estadio clínico, se instaura una taquicardia sinusal inapropiada que se define como una frecuencia cardíaca mayor a 100 lpm en reposo, en ausencia de otras causas que la expliquen, o un Holter de 24 horas que determine una frecuencia cardíaca promedio mayor de 90 lpm, la cual tiende a ser fija, con valores entre 90 y 130 lpm, y acentuada en la noche cuando se está en decúbito, lo que da cabida a intolerancia para realizar ejercicio<sup>6,10,13,14</sup>.

En las primeras fases de la neuropatía autonómica cardiovascular se empieza a generar aumento en la actividad del sistema nervioso simpático y disminución de la actividad parasimpática, lo que causa un retraso en el periodo temprano de la recuperación de la frecuencia cardíaca posejercicio. Sumado a esto, los pacientes con neuropatía autonómica tienen menor frecuencia cardíaca máxima producto de la denervación de las fibras simpáticas y frecuencia cardíaca en reposo elevada debido a la alteración del sistema nervioso parasimpático, lo cual se traduce en menor frecuencia cardíaca de reserva, e indica parte de la razón de la intolerancia al ejercicio, debido a que pierden esa reserva funcional que determina la capacidad física aeróbica<sup>14,15</sup>. La otra parte de la alteración se presenta con regulación tórpida de la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante el ejercicio, acompañada de pobre respuesta cronotrópica, lo que añade otro factor limitante de la actividad física que tiende a desencadenar síntomas más graves, como mareo, náuseas, debilidad y síncope. Cuando la persona presenta frecuencia cardíaca que no cambia con el sueño, el estrés o el ejercicio, se dice que hay una alteración completa de la inervación simpática y esto es indicador de gravedad, al igual que la presencia de hipotensión ortostática, los cuales son considerados como marcadores de mortalidad asociada a la neuropatía diabética<sup>6,10</sup>. Por todo lo anterior, este tipo de pacientes deben seguir recomendaciones específicas a la hora de realizar actividad física (Tabla 1)<sup>16</sup>.

En individuos normales, la presión arterial en la noche disminuye por medio del aumento del tono vagal y la disminución del tono simpático. En aquellas personas que presentan neuropatía autonómica este patrón se altera, aumenta la actividad del simpático y favorece lo que se conoce como patrón no *dipper* (caída de la presión entre 0-10% de la diurna) o *dipper* reverso o *raiser* (presión arterial nocturna mayor que la diurna), lo que se ha asociado a hipertrofia ventricular izquierda y aumento de la mortalidad<sup>10,17</sup>.

La hipotensión ortostática se define como el descenso de 30 mm Hg o más en la presión sistólica o más de 10 mm Hg en la presión diastólica al cambiar del decúbito a la bipedestación, asociado a síntomas de hipoperfusión cerebral. Los síntomas pueden ir desde mareos, sudoración o visión borrosa, hasta presíncope o síncope<sup>12</sup>. De forma relacionada, se encuentra la hipotensión posprandial, la cual se presenta por lo general de forma estrecha con los síntomas de hipotensión ortostática. Esta se da por daño del lecho

esplácnico, donde los síntomas aparecen después de comidas copiosas y, cuando progresa la enfermedad, con cualquier tipo de alimentación<sup>12</sup>.

## Complicaciones

La mortalidad asociada a la neuropatía autonómica es la principal complicación que se presenta en aquellos que la desarrollan. De acuerdo con el metaanálisis de Maser et al.<sup>15</sup>, el riesgo relativo para mortalidad en pacientes diabéticos con neuropatía autonómica cardiovascular es de 3.65. Los consensos del panel de Toronto y la ADA identifican como predictor fuerte de mortalidad a la neuropatía autonómica cardiovascular tanto en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 1 como tipo 2, más cuando hay hipotensión ortostática<sup>6,9</sup>. La isquemia cardíaca silente es otra complicación que se atribuye a la neuropatía autonómica, dado que en estos pacientes no se presenta el típico síntoma de dolor retroesternal opresivo, sino que desarrollan, disnea, tos, náuseas, fatiga u otros síntomas atípicos que pueden hacer que se pase por alto el diagnóstico de infarto agudo de miocardio<sup>6,10,18</sup>.

El incremento en el riesgo perioperatorio en aquellos pacientes diabéticos con neuropatía autonómica está establecido por el aumento del riesgo de presentar arritmias y paro cardíaco, especialmente con el uso de anestesia<sup>6,9</sup>, lo cual se manifiesta como bradicardia o hipotensión, principalmente en la inducción de la anestesia, y se asocia con más incidencia de uso de inotrópicos y de problemas hemodinámicos transoperatorios, además de alteraciones importantes en la temperatura en el posoperatorio<sup>12</sup>. Otros hallazgos que han sido discutidos son la asociación de enfermedad cerebrovascular, la progresión de nefropatía diabética, la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la prolongación del intervalo QTc (el cual se considera un predictor independiente de mortalidad) y la pérdida del ritmo circadiano en aquellos pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular<sup>6,12</sup>.

## Diagnóstico

El enfoque diagnóstico de la neuropatía autonómica cardiovascular es complejo; requiere una historia clínica en la que se determinen los factores de riesgo, los signos y síntomas asociados, un examen físico con pruebas especiales que orienten al funcionamiento del sistema simpático y parasimpático y, en ocasiones, el uso de imágenes avanzadas para determinar el grado de afectación del sistema autónomo<sup>5,6,9,10</sup>. La base

para el diagnóstico de la neuropatía autonómica son las pruebas de reflejo autonómico cardíaco descubiertas por Erwing et al.<sup>6,19</sup> en 1970 (Tabla 2). Estas pruebas se basan en los cambios de frecuencia cardíaca, presión arterial y respuesta de las glándulas sudoríparas a través de una serie de estudios que retan el sistema autónomo.

La capacidad del sistema nervioso autónomo para regular la homeostasis cardiovascular se evalúa por medio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la sensibilidad barorrefleja y la recuperación de la frecuencia cardíaca después de una prueba física. La variabilidad de la frecuencia cardíaca describe la oscilación de los intervalos entre latido y latido (medido a través del intervalo R-R del electrocardiograma). La sensibilidad barorrefleja es un indicador de función del mecanismo de respuesta inmediato del control de la presión arterial; evalúa la actividad simpática y parasimpática. La recuperación de la frecuencia cardíaca se entiende como la disminución de esta posterior a la realización de ejercicio. Cada uno de estos tres indicadores ha demostrado ser predictor de mortalidad a mediano y largo plazo, independiente de la causa. En pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular asociada a diabetes es posible encontrar alteración de estas tres variables en la función y en la capacidad de mantener la homeostasis cardiovascular desde antes que se presenten los signos y síntomas de la enfermedad, lo que las hace una excelente herramienta diagnóstica<sup>4,15,19</sup>.

La medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) por medio de equipos Holter es un predictor importante de la función autónoma cardíaca. Se demostró que los dominios de tiempo y de frecuencia estaban alterados en enfermedades crónicas y se asociaron con enfermedades cardíacas, disfunción autonómica y mayor riesgo de mortalidad. Las medidas en el dominio del tiempo incluyen la desviación estándar promedio de 5 minutos de intervalos R-R normales (SDANN), la diferencia entre los intervalos R-R más largos y cortos, la raíz cuadrada de la diferencia de sucesivas de intervalos R-R (RMSSD) y el número de instancias por hora en el que dos intervalos R-R consecutivos difieren en más de 50 ms durante 24 h (pNN50), que usualmente se obtiene por mediciones más largas<sup>20</sup>.

La sensibilidad barorrefleja combina información derivada de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, lo cual se puede hacer con varios métodos; las variaciones espontáneas de la presión arterial pueden inducirse con medicamentos o con maniobras físicas.

**Tabla 1.** Recomendaciones para realizar ejercicio en neuropatía autonómica diabética

1. Realizar una valoración médica especializada antes de iniciar cualquier programa de ejercicio.
2. Evitar actividades de alta intensidad y ejercicios isométricos a menos que tengan aprobación médica especializada.
3. Solicitar supervisión antes de iniciar un programa de ejercicio.
4. Evitar actividades en ambientes cálidos y húmedos. Procurar una buena hidratación antes, durante y después.
5. Aumentar la fase de calentamiento y de vuelta a la calma para darle tiempo al sistema de ajustarse al ejercicio que se realizará.
6. Progresar con aumento de las sesiones por semana, primero, luego con el tiempo de duración de la sesión y, por último, con la intensidad de la carga.
7. Usar la recumbent para trabajo de resistencia aeróbico o programas basados en hidroaeróbicos en pacientes con hipotensión ortostática.
8. Evitar movimientos rápidos y que requieran cambios bruscos de postura por riesgo de presentar hipotensión ortostática.
9. Hacer control de la intensidad del ejercicio por medio de la frecuencia cardíaca de reserva si se conoce la respuesta de la frecuencia cardíaca medida por prueba de esfuerzo o el uso de la percepción del esfuerzo o el test del habla.
10. Medir parámetros como presión arterial, frecuencia cardíaca, presencia de síntomas durante el ejercicio y realizar glucometrías de ser necesario.
11. Evitar comidas abundantes o frías previo al ejercicio en pacientes que presenten gastroparesia, con el fin de evitar hipoglucemia o síntomas gastrointestinales.

Adaptada de Colberg SR et al., 2014<sup>16</sup>.

**Tabla 2.** Pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares

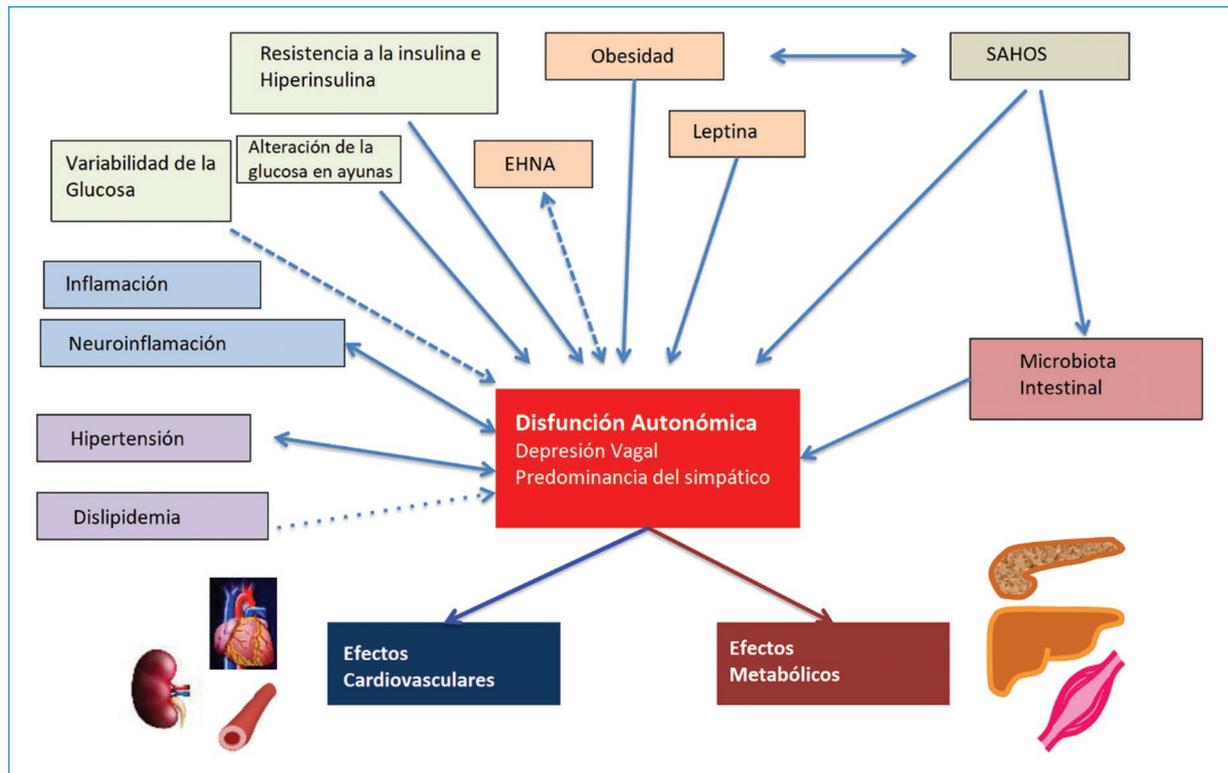
Prueba	Metodología	Interpretación
VFC latido a latido	Paciente en supino, se monitoriza la FC con un ECG mientras el paciente respira a un ritmo de 6 rpm.	– Una diferencia en la frecuencia cardíaca de > 15 lpm es normal y < 10 lpm es anormal.
FC al ponerse de pie	Durante la monitorización continua de ECG, el intervalo R-R es medido en los latidos, 15 y 30 después de estar de pie.	– Se encuentra taquicardia seguida de bradicardia de reflejo. – La razón 30:15 (los latidos del intervalo R-R) debe ser > 1.03.
FC a la maniobra de Valsalva	El sujeto hace una exhalación forzada en la boquilla de un manómetro a 40 mmHg durante 15 s con monitorización ECG.	– Los sujetos sanos desarrollan taquicardia y vasoconstricción periférica durante la maniobra y bradicardia y aumento de la presión arterial al terminar la maniobra. – La relación normal del R-R más largo al más corto es > 1.2.
PAS al ponerse de pie	La PAS se mide en decúbito supino, luego el paciente se pone de pie y se mide de nuevo después de 2 min.	– Respuesta normal: una caída de < 10 mmHg; – Respuesta límite: una caída de 10-29 mmHg – Respuesta anormal es una caída de > 30 mmHg con síntomas.
PAD en isometría	El sujeto aprieta un dinamómetro de mano para establecer su agarre máximo. A continuación, se aprieta al 30% del máximo establecido durante 5 min.	– Una respuesta normal para la presión arterial diastólica es un aumento de > 16 mm Hg en el brazo opuesto.

VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica. Adaptada de Agashe S et al., 2018<sup>20</sup>.

Ninguna de estas pruebas en la actualidad ha demostrado una diferencia clínicamente relevante o una ventaja definida sobre los demás. Aunque los resultados de algunos estudios en pacientes diabéticos sugieren un deterioro temprano de la sensibilidad barorrefleja, la exactitud diagnóstica ha sido evaluada en muy pocos estudios. Las anomalías tempranas respecto a los

CART justifican el uso clínico de la sensibilidad barorrefleja en la identificación de sujetos con riesgo de presentar neuropatía autonómica cardiovascular<sup>6</sup>.

El estudio de la presión arterial también es parte importante al establecer el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular, para lo cual el uso de monitorización ambulatoria de la presión arterial



**Figura 1.** Otros factores independientes del mal control glucémico entre el síndrome metabólico y la disfunción autonómica. El resultado final de esta interacción compleja es la alteración metabólica y cardiovascular. SAHOS: síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño; EHNA: enfermedad hepática no alcohólica. *Adaptada de Spallone V, 2009<sup>10</sup>.*

(MAPA), es clave debido a que logra detectar patrones no *dipper* y *dipper* reverso de la presión arterial en la noche, hipotensión posprandial, hipotensión ortostática y, en algunos casos, respuesta de la presión arterial a la actividad física<sup>10</sup>.

Debido a que los signos y síntomas de la neuropatía autonómica cardiovascular son, en muchos casos, inespecíficos, se recomienda realizar un estudio de otras causas; las más frecuentes son: enfermedades tiroideas, paraproteinemias, vasculitis sistémica, amiloidosis, deficiencias nutricionales, infecciones como VIH o hepatitis, intoxicaciones, medicamentos o neuropatías hereditarias<sup>9</sup>.

### Clasificación de la neuropatía autonómica cardiovascular

El panel del consenso de Toronto clasifica la neuropatía autonómica asociada a diabetes en tres categorías de acuerdo con el cuadro clínico y los resultados de las pruebas de reflejo autonómico cardíaco establecidas por Erwing et al.<sup>6</sup>:

- Compromiso temprano: hay una prueba de reflejo autonómico cardíaco alterada o dos pruebas en rango límite.
- Compromiso definitivo: hay dos o más pruebas de reflejo autonómico cardíaco alteradas.
- Compromiso grave: hay hipotensión ortostática.

Otros grupos también han propuesto clasificar la neuropatía autonómica cardíaca en estadio subclínico y clínico<sup>9</sup>. El estadio subclínico se considera cuando existen cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la sensibilidad barorrefleja determinada por pruebas y la alteración del ventrículo izquierdo en las imágenes cardíacas, en ausencia de resultados positivos en alguna de las pruebas de reflejo autonómico cardíaco. El estadio clínico se presenta cuando ya hay predominio de la actividad simpática, demostrado por taquicardia en reposo e intolerancia al ejercicio<sup>6,9</sup>.

### Tratamiento

Existen dos enfoques de tratamiento de la neuropatía diabética. El primero es la prevención tanto del

desarrollo como de la progresión de la enfermedad, y el segundo es el manejo sintomático. Para el primer enfoque, las tres medidas más determinantes para evitar el desarrollo o la progresión de la neuropatía son el adecuado control glicémico, la disminución de peso y la práctica de ejercicio. Medicamentos como los beta-bloqueadores son útiles para el control de la frecuencia cardiaca. En cuanto al control glicémico adecuado, especialmente en diabetes *mellitus* tipo 1, ya hay evidencia que sustenta una reducción en la incidencia del 50%, mientras que en la diabetes *mellitus* tipo 2 aún no hay evidencia clara que demuestre la misma magnitud en el beneficio<sup>9,13,17</sup>.

Una vez se instaura la hipotensión ortostática, se maneja de forma sintomática. Lo primero es comenzar con cambios en el estilo de vida y enseñar maniobras que pueden aliviar o disminuir síntomas asociados a la hipotensión ortostática. Se recomienda evitar comidas altas en carbohidratos, cambios bruscos de posición, debe tener una hidratación adecuada y un uso de maniobras físicas como la sentadilla o la Valsalva para prevenir la aparición del episodio<sup>21</sup>. El uso de medicamentos constituye un avance muy importante en los últimos años, pues se han incluido diversos tipos para el control y el manejo de síntomas asociados a la neuropatía autonómica cardiovascular, los cuales están fuera del alcance de esta revisión.

## **Ejercicio y neuropatía autonómica cardiovascular**

Estudios de alta calidad establecen la importancia del ejercicio y la capacidad física en la diabetes. La actividad física frecuente mejora la glucosa en sangre, controla y previene o retrasa la diabetes tipo 2, optimiza el perfil lipídico y la presión arterial, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad y mejora la calidad de vida<sup>22,23</sup>. El diseño de intervenciones estructuradas que combinan la actividad física y una modesta pérdida de peso, ha demostrado que reduce el riesgo de diabetes tipo 2 hasta en un 58% en poblaciones de alto riesgo<sup>24</sup>. En cuanto al concepto de neuropatía autonómica asociada a la diabetes, la actividad física y el ejercicio han demostrado su importancia en la prevención del desarrollo y en el retraso de la progresión; el primer caso es fundamental debido a que no es una de las complicaciones más estudiadas y cuando se logra diagnosticar ya se encuentra en estadio sintomático y con intolerancia al ejercicio, lo que la hace más compleja de abordar<sup>24,25</sup>.

Es necesario aclarar dos conceptos que tienden a ser usados de forma similar en la literatura; primero está el de actividad física, que se entiende como cualquier movimiento corporal producido por los músculos y que genere un aumento del gasto calórico, y segundo, está el ejercicio, que se entiende como una actividad física planificada, estructurada y repetitiva, que tiene como objetivo mejorar o mantener los componentes de la forma física<sup>26</sup>. Ambos conceptos se han vinculado con la mejoría de varios desenlaces asociados a la diabetes, pero a la hora de generar una intervención, es necesario conocerlos y diferenciarlos, dado que esto es lo que se tendrá en consideración para la estructuración del plan de intervención.

La literatura ha demostrado que el ejercicio tiene la capacidad de modular la respuesta autonómica en personas sanas y con enfermedad<sup>27,28</sup>, aunque los mecanismos por los cuales esto sucede aún no están del todo dilucidados. Las investigaciones en modelos animales y humanos indican que el ejercicio modula la función autonómica a través de varios mediadores<sup>25</sup>. Por una parte, se ha mostrado al óxido nítrico como un mediador del tono cardiaco vagal y a la angiotensina II como un inhibidor; ambas moléculas se ven afectadas de forma diferente por el ejercicio, y, en ese caso, se inhibe la actividad de la angiotensina y aumenta la biodisponibilidad del óxido nítrico<sup>29,30</sup>, lo que se traduce en un incremento de la actividad cardiaca vagal.

Entre los componentes de la aptitud física existen dos que son clave para el manejo de la neuropatía autonómica cardiovascular asociada a la diabetes; estos son la resistencia cardiorrespiratoria y la fuerza muscular<sup>25,31</sup>. El componente de resistencia cardiorrespiratoria es el más estudiado por la literatura para el manejo de la neuropatía autonómica cardiovascular y el método más usado para mejorarla es el entrenamiento aeróbico continuo, que se entiende como aquellas intensidades por debajo del umbral anaeróbico que generan aumento de la frecuencia cardíaca, pero por debajo del 85% de la frecuencia cardíaca máxima, con un gasto energético que oscila entre 3 y 5.9 MET, una percepción del esfuerzo de 5 a 6 en una escala de 0-10 (Borg modificada) y un aumento de la frecuencia respiratoria sin uso de músculos accesorios<sup>25,26</sup>. La evidencia actual sugiere que el entrenamiento aeróbico de moderada intensidad realizado a mediano y largo plazo tiene la capacidad de revertir la relación patológica del predominio simpático sobre el parasimpático, con lo que se mejora la variabilidad de la frecuencia cardiaca, la sensibilidad barorrefleja y la frecuencia cardiaca<sup>21,32</sup>.

Algunos estudios usan el entrenamiento aeróbico intermitente de alta intensidad, mejor conocido como HIIT (high intensity interval training). Este tipo de entrenamiento supone una carga mayor para el cuerpo debido a la intensidad. En pacientes con alteraciones metabólicas, incluyendo diabetes *mellitus*, ya se dispone de evidencia que demuestra los efectos positivos de un programa tipo HIIT, en el que se observa control glucémico, mejoría de la capacidad cardiorrespiratoria y disminución de algunas complicaciones propias de la enfermedad. Específicamente, en el tema de control del sistema nervioso autónomo, el entrenamiento tipo HIIT logró demostrar beneficios similares que el entrenamiento aeróbico de moderada intensidad como la recuperación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la sensibilidad barorrefleja<sup>33,34</sup>. Si bien esto último indica la utilidad de este entrenamiento en la neuropatía autonómica, su uso se reserva para estadios iniciales, sin complicaciones cardiovasculares y posterior a un estudio detallado que indique la aprobación médica para su implementación.

En la mayoría de los estudios se ha evaluado el entrenamiento de fuerza combinado con actividad física aeróbica de moderada intensidad, y se han demostrado adaptaciones significativas del sistema nervioso autónomo<sup>25</sup>. Si bien no hay estudios que indiquen igualdad o superioridad frente al entrenamiento aeróbico de moderada intensidad en neuropatía autonómica cardiovascular, el entrenamiento de fuerza constituye un método invaluable en los pacientes con diabetes *mellitus*, debido a las adaptaciones físicas que conducen a la mejoría de la glucemia, el perfil lipídico, la masa muscular –que es un parámetro de salud de suma relevancia en pacientes con diabetes– y la capacidad de realizar actividad física de mayor intensidad<sup>26</sup>.

Antes de iniciar un programa de ejercicio en pacientes con sospecha o diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular, se recomienda realizar una historia clínica completa, en la que se indague sobre síntomas que puedan generar limitaciones o complicaciones durante el ejercicio, y efectuar un buen examen médico general, procurando una completa evaluación cardiovascular y osteomuscular. Durante el examen cardiovascular siempre es necesario evaluar la frecuencia cardíaca en reposo, la respuesta de la presión arterial al realizar cambios de posición y/o maniobras de Valsalva (ejercicios isométricos) y las arritmias, ya que son parámetros fundamentales que condicionan la estructuración del ejercicio<sup>23,25,31</sup>. Por otro lado, algunos estudios han recomendado una prueba de esfuerzo previo al inicio del programa de ejercicio debido al

mayor riesgo de muerte, isquemia silente, alteraciones de la presión arterial y frecuencia cardíaca, con el fin de detectar otras anormalidades cardiovasculares que eleven el riesgo de desenlaces adversos<sup>6,23</sup>.

Los pacientes con alteraciones marcadas en la regulación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca son propensos a hipotensión ortostática, lo que causa debilidad, mareo, alteraciones visuales y síncope debido a una respuesta incompetente de las catecolaminas al estar de pie y al fallo de la resistencia vascular de las extremidades inferiores para aumentar de forma apropiada<sup>21</sup>. El ejercicio puede predisponer a esta respuesta errática de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, de ahí que sea necesario monitorizar estas variables durante la actividad y valorar su comportamiento en diferentes situaciones (sentado, acostado, de pie, durante actividad isométrica) con el fin de evaluar cómo esto afecta la capacidad de realizar ejercicio<sup>31</sup>.

Cuando se decide iniciar un programa estructurado de ejercicio en pacientes con neuropatía autonómica, las guías actuales recomiendan un enfoque conservador. La sesión de entrenamiento se considera la base de la estructura del programa de ejercicio; esta es la que determina el cómo se desarrollará el plan del día. Tradicionalmente, se divide en fase de calentamiento, fase de acondicionamiento o trabajo de sesión, fase de vuelta a la calma o enfriamiento y fase de estiramiento<sup>26</sup>. Partiendo de esta base, la sesión de entrenamiento debe tener unas modificaciones específicas para aquellos individuos que presentan neuropatía autonómica cardiovascular. Lo primero es que la fase de calentamiento debe ser más larga (lo usual es que dure entre 5 a 10 minutos en sujetos sanos), con el fin de preparar al organismo ante la carga de trabajo que viene, lo cual está alterado debido a la limitación en las respuestas cardiovasculares y hormonales que se requieren para la práctica del ejercicio. Durante la sesión de entrenamiento se recomienda evitar movimientos rápidos de cambios posturales debido al riesgo de desencadenar síntomas como mareo, pérdida del equilibrio o síncope. Si los pacientes presentan cuadro de hipotensión ortostática o síntomas graves asociados a la neuropatía, la intensidad de la carga debe ser baja, con incrementos leves en el tiempo, procurando primero aumentar la frecuencia de las sesiones de entrenamiento, luego el tiempo de la actividad de la sesión y, por último, la intensidad; esto se puede lograr con actividades de baja carga, como hidroaeróbicos, y mediante el uso de cicloergómetros, como la *recumbent*. Por último, de la misma forma que se recomienda aumentar la fase de calentamiento, se

debe incrementar la fase del periodo de vuelta a la calma; esto es crucial debido a que la desregulación del sistema autónomo limita la respuesta rápida de vuelta a la normalidad de hormonas como la adrenalina, y mantiene, en el periodo inmediato posejercicio, una alta actividad simpática, lo que, en ausencia del aumento de retorno venoso favorecido por la bomba venosa muscular, hace que el paciente entre en un periodo de bajo gasto y se precipiten cuadros de síncope o de enfermedades isquémicas. Por esta razón, la vuelta a la calma se debe extender idealmente hasta que los parámetros cardiovasculares empiecen a retornar a niveles cercanos al basal<sup>21,24,31</sup>.

En pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular no se debería hacer control de la intensidad del ejercicio por medio de la frecuencia cardíaca dado que la elevación de esta no es fidedigna de la intensidad de la actividad si esta no se mide precisamente a través de una prueba de esfuerzo submáxima<sup>23</sup>. Un mejor método de control es la frecuencia cardíaca de reserva (porcentaje de trabajo relativo elegido de la diferencia entre la frecuencia cardíaca máxima y la frecuencia cardíaca de reposo), donde la frecuencia cardíaca máxima se toma luego de una prueba de esfuerzo submáxima en lugar de estimarla. Otros métodos para el control de la intensidad de entrenamiento son el test del habla, que es muy útil para determinar el nivel de intensidad de una actividad aeróbica por medio de la capacidad del individuo de decir frases continuas o si debe hablar entrecortado por la necesidad de mantener una respiración rápida y la percepción del esfuerzo, usualmente obtenida por escalas validadas como la escala Borg original, la escala Borg modificada o escalas visuales análogas. Para el uso adecuado de estas escalas es muy importante explicárselas de forma simple al paciente para que tenga una medida precisa del esfuerzo percibido<sup>6,10,23,31</sup>.

Un aspecto por considerar en esta población y que a menudo se pasa por alto es la alteración de la termorregulación corporal producto de una menor actividad de las glándulas sudoríparas, la cual se traduce en aumento de la temperatura central, dificulta la capacidad de liberar calor por medio de la evaporación y convección, y, por tanto, aumenta el riesgo de hipertermia. La deshidratación asociada al ejercicio también puede ser problemática, debido a la alteración de los mecanismos de percepción de la sed y la desregulación autonómica, aunado a que a todos los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular se les recomienda evitar hacer ejercicio en sitios muy cálidos, de poca ventilación y con humedad relativa alta, además

de tener una adecuada hidratación antes, durante y después del entrenamiento<sup>35,36</sup>.

Los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular también experimentan alteraciones en las respuestas hormonales, entre las cuales la reducción en la respuesta con el ejercicio de las catecolaminas contrarreguladoras puede generar eventos de hipoglucemia en personas que tienen alteración en la percepción de síntomas hipoglucémicos, lo que hace necesario que se tenga muy buen control de las cifras de glucemia antes de iniciar el ejercicio. Si bien esto es claro para la mayoría de los diabéticos, en los pacientes con neuropatía autonómica también puede haber alteración de la función intestinal y gastroparesia, lo que lleva a una disminución del vaciamiento gástrico y a la absorción de comida, que, a su vez, puede favorecer episodios de hipoglucemia. Típicamente, las personas refieren llenado rápido, distensión abdominal, dolor abdominal, náuseas y pérdida del apetito; además, pueden tener episodios de constipación o diarrea. Para evitar esto, se recomienda evitar grandes cantidades de comida o comida fría (disminuye el vaciamiento gástrico) previo al ejercicio, con el fin de prevenir síntomas que afecten el desempeño de la actividad y haya hipoglucemia<sup>37</sup>.

## Limitaciones

El ejercicio ha demostrado ser una estrategia útil, costo-efectiva y de fácil acceso para el manejo de la diabetes y sus complicaciones, incluyendo la neuropatía autonómica cardiovascular<sup>25,26</sup>. Si bien esto es cierto, aun los mecanismos en torno a cómo logra generar los beneficios y cuál es el mejor tipo de intervención con ejercicio son inciertos. En una revisión sistemática de 2018, Pooja Bhati et al.<sup>25</sup> encontraron solo 4 ensayos clínicos con algunas falencias en la metodología y con compromiso de la calidad, donde evaluaban la efectividad del ejercicio en pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular. Las limitaciones en estos estudios fueron dadas por la falta de cegamiento entre participantes, algunos sin información sobre el proceso de aleatorización; solo uno indicó las pérdidas del seguimiento de pacientes y ninguno realizó análisis por intención de tratamiento, hecho que les llevó a marcar un puntaje PEDro de 4/10, indicando calidad aceptable, y aun con estas limitaciones, la magnitud del efecto promedio favorecía la terapia con ejercicio en pacientes con neuropatía autonómica.

Aun no es claro cuál es el mejor tipo de ejercicio para la neuropatía autonómica cardiovascular. La mayoría de estudios usan el entrenamiento aeróbico de

moderada intensidad con una duración de 30 a 60 minutos por 3 a 5 días a la semana. Algunos otros estudios de menor calidad han usado el entrenamiento aeróbico tipo HIIT, el entrenamiento de fuerza y la combinación de estos, y han obtenido efectos positivos en la mayoría. En los estudios en los que no se ha logrado determinar mejoría se adjudican debilidades en el diseño, tales como el tamaño de la población, la duración y la forma en cómo se llevaba a cabo la intervención. Por ahora es claro que se necesitan más estudios para poder dar respuesta a estos interrogantes. De lo que se tiene certeza es de la capacidad del ejercicio para modular la respuesta parasimpática y simpática, lo cual se refleja en la mejoría de los parámetros de frecuencia cardíaca y presión arterial, disminuyendo el riesgo de muerte súbita y la morbilidad generada por esta entidad<sup>10,25</sup>.

## Conclusiones

La neuropatía autonómica cardiovascular es una complicación común y a menudo subdiagnosticada de los pacientes con diabetes *mellitus*, correlacionada con alta morbilidad y riesgo de mortalidad. Debido a que el proceso de denervación cardíaca es lento y puede revertirse en las fases iniciales de la enfermedad, la detección temprana de la enfermedad es crucial, por lo que se deben hacer estudios de tamización en aquellos que presenten factores de riesgo asociados con el desarrollo de esta y con los que empiezan a presentar alteraciones desde el tono parasimpático.

El ejercicio es una medida costo-efectiva, de fácil acceso y con suficiente evidencia que prueba su utilidad y también el importantísimo papel que tiene como terapia preventiva en el manejo de esta enfermedad. Se recomienda que todas las personas con diabetes ingresen a un programa estructurado de actividad física/ejercicio con el objetivo de prevenir el desarrollo de neuropatía autonómica cardiovascular o revertir sus efectos deletéreos. Siempre, antes de iniciar el programa, se recomienda hacer una valoración completa del estado cardiovascular del individuo, idealmente mediante una prueba de esfuerzo submáxima para conocer la respuesta individual frente al ejercicio, lo que permitirá ajustar de manera precisa la carga de trabajo y el seguimiento durante el entrenamiento. Existe evidencia en torno al entrenamiento aeróbico de moderada intensidad para el manejo y la prevención de la neuropatía autonómica cardiovascular; no obstante, el uso de entrenamiento tipo HIIT y el entrenamiento de fuerza ya son considerados terapias que pueden

enlentecer la evolución de la enfermedad y se deben tener en cuenta, junto con otras variables de entrenamiento, para más estudios en un futuro, con el fin de esclarecer la mejor forma de practicar ejercicio.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen 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. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.
2. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1-34.
3. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-97.
4. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010; 33:434-41.
5. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018;9(1):1-24.
6. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011;27:639-53.
7. Pugh JA. The epidemiology of diabetic nephropathy. *Diabetes Metab Rev*. 1989;5(7):531-45.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998;41(4):416-23.
9. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
10. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2019;43:3-30.
11. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glycemic control on heart rate variability in type I diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol*. 1999;84(6):687-91.
12. Duque M, Díaz JC, Molina DI, Gómez E, Márquez G, López P, et al. Diabetic autonomic cardiovascular neuropathy. *Rev Colomb Cardiol*. 2013;20(2):80-7.
13. Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes: a narrative review. *Diabetes Therapy*. 2019;10:1995-2021.
14. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115:387-97.

15. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. Autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1895-901.
16. Colberg SR, Vinik AI. Exercising with peripheral or autonomic neuropathy: What health care providers and diabetic patients need to know. *Phys Sportsmed*. 2014;42(1):15-23
17. Petropoulos IN, Ferdousi M, Ponirakis G, Alam U, Malik RA. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Res*. 2019;18:1-13.
18. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578-84.
19. Neilson JMM, Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Immediate heart-rate response to standing: Simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J*. 1978;1(6106):145-7.
20. Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018;14(4):251
21. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 [Internet]; 72(11):1294-309. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.079>.
22. Johannsen NM, Swift DL, Lavie CJ, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Combined aerobic and resistance training effects on glucose homeostasis, fitness, and other major health indices: a review of current guidelines. *Sport Med*. 2016;46(12):1809-18.
23. Thomas D, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2017(12).
24. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: The American College of Sports Medicine and The American Diabetes Association: Joint position statement executive summary. *Diabetes Care*. 2010;33:2692-6.
25. Bhati P, Shenoy S, Hussain ME. Exercise training and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2018;12:69-78.
26. American College of Sports Medicine. ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription. American College of Sports Medicine. 2018:501.
27. Sloan RP, Shapiro PA, DeMeersman RE, Bagiella E, Brondolo EN, McKinley PS, et al. The effect of aerobic training and cardiac autonomic regulation in young adults. *Am J Public Health*. 2009;99(5) 921-8.
28. Cozza IC, Di Sacco THR, Mazon JH, Salgado MCO, Dutra SGV, Cesarino EJ, et al. Physical exercise improves cardiac autonomic modulation in hypertensive patients independently of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Hypertens Res*. 2012;35(1) 82-7.
29. Chowdhary S, Townend JN. Role of nitric oxide in the regulation of cardiovascular autonomic control. *Clinical Science*. 1999;97:5-17.
30. Townend JN, Al-Ani M, West JN, Littler WA, Coote JH. Modulation of cardiac autonomic control in humans by angiotensin II. *Hypertension*. 1995;25(6):1270-5.
31. Colberg SR, Vinik AI. Exercising with peripheral or autonomic neuropathy: What health care providers and diabetic patients need to know. *Phys Sportsmed*. 2014;42(1):15-23.
32. Pagkalos M, Koutlianos N, Kouidi E, Pagkalos E, Mandroukas K, Deligiannis A. Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *British Journal of Sports Medicine*. 2008;42:47-54.
33. Parpa KM, Michaelides MA, Brown BS. Effect of high intensity interval training on heart rate variability in individuals with type 2 diabetes. *J Exerc Physiol Online*. 2009;12(4):23-9.
34. Duennwald T. Effects of supervised short-term exercise training on cardiorespiratory control and exercise capacity in type 2 diabetes patients. *J Diabetes Metab*. 2014;05(08).
35. Petrofsky J, Berk L, Al-Nakhli H. The influence of autonomic dysfunction associated with aging and type 2 diabetes on daily life activities. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:657103.
36. Kenny GP, Stapleton JM, Yardley JE, Boulay P, Sigal RJ. Older adults with type 2 diabetes store more heat during exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(10):1906-14.
37. Ma J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis: Diagnosis and management. *Drugs*. 2009;69:971-86.

# Hallazgos ergoespirométricos en un paciente con fístula coronaria

## Cardiopulmonary exercise test findings in a patient with a coronary fistula

Javier E. Mosquera-Manrique<sup>1,2\*</sup>, Juan M. Sarmiento<sup>2</sup> y Jimena A. Sierra-Cabrera<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Programa de Medicina del Deporte, Universidad El Bosque; <sup>2</sup>Centro de Prevención Cardiovascular, Fundación Clínica Shaio; <sup>3</sup>Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Bogotá, Colombia

### Resumen

En la práctica médica es común encontrar retos en el diagnóstico de los pacientes. Este es un caso que realiza un cuadro clínico de una mujer con síntomas de dolor torácico y disnea de esfuerzo con diagnóstico final de una rara presentación de fístula coronaria, a quien se le realizaron múltiples estudios cardiovasculares descritos, como métodos no invasivos para el hallazgo de dicha alteración, sin llegar a un diagnóstico, para, finalmente, realizar el procedimiento estándar de oro, como lo es la arteriografía coronaria, por los resultados anormales de la ergoespirometría indicada por disnea de etiología no clara.

**Palabras clave:** Dolor Torácico. Ergoespirometría. Fístula coronaria.

### Abstract

In medical practice, it is common to encounter challenges in the diagnosis of patients. The case report gives a detailed description of the clinical history of a young adult female patient who presented the cardinal warning signs of chest pain and longstanding dyspnea on exertion and was ultimately diagnosed with a rare presentation of a coronary fistula. The patient had previously undergone multiple cardiovascular tests described in the medical literature as a non-invasive means for identifying this disorder (conventional stress test, transthoracic echocardiogram, and myocardial perfusion), but with no definitive diagnosis. Finally, she underwent coronary arteriography, the gold standard procedure, due to her abnormal results on the cardiopulmonary exercise test (CPET), which was ordered due to dyspnea of unclear etiology.

**Keywords:** Chest pain. Ergospirometry. Coronary fistula.

### Introducción

En la práctica clínica nos encontramos a diario con múltiples retos en el diagnóstico de los pacientes. El dolor torácico es uno de los síntomas más frecuentes en los servicios de urgencias y altamente relacionado con causas de origen cardiovascular<sup>1-3</sup>. Entre

los diagnósticos infrecuentes de dolor torácico, se encuentran las fístulas coronarias. En el presente reporte, se realiza una descripción detallada del cuadro clínico de una paciente adulta joven, con dolor torácico y disnea de esfuerzo de larga data sin mayores factores de riesgo, con diagnóstico final de una presentación rara de fístula coronaria, orientada por hallazgos en ergoespirometría.

#### \*Correspondencia:

Javier E. Mosquera-Manrique  
E-mail: jedmoma88@gmail.com

Fecha de recepción: 16-09-2022

Fecha de aceptación: 14-04-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.22000072

Disponible en internet: 06-11-2023

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(5):306-312

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Caso clínico

Paciente femenina de 49 años, con cuadro clínico de aproximadamente un año y medio de evolución, consistente en episodios de dolor torácico opresivo de moderada intensidad, de duración variable sin sobrepasar los 20 minutos, irradiado a cuello y región dorsal, asociado a sensación de disnea, no relacionado con el ejercicio, y ocasional diaforesis, palidez mucocutánea y palpitaciones, además de disminución de la clase funcional II/IV.

Consultó en múltiples ocasiones por igual sintomatología, por lo que se descartó evento coronario con biomarcador (troponina). Entre los antecedentes familiares refiere padre con enfermedad coronaria, sin establecer edad de inicio o diagnóstico, y madre con aneurisma aórtico, asociado a hipertensión arterial y diabetes *mellitus* tipo 2. En los antecedentes patológicos personales se encontró anemia secundaria a miomatosis uterina, con requerimiento de histerectomía dos meses atrás. Como factores de riesgo cardiovascular, se describen antecedente de tabaquismo por 20 años de 1 cigarrillo al día hasta hace cuatro meses, sobrepeso y sedentarismo.

Al ingreso a urgencias tomaron electrocardiograma en el que no se evidenciaron signos de isquemia y se descartó evento coronario agudo por troponina. Ante los diagnósticos de disnea y dolor torácico en estudio, se solicitó dímero D, el cual fue positivo, por lo que se sospechó embolia pulmonar, la cual fue descartada por angiotomografía de tórax, sin evidencia de otras alteraciones vasculares. El ecocardiograma transtorácico complementario mostró fracción de eyección del 60%, función biventricular sin alteración, insuficiencia mitral leve y trazos de insuficiencia tricúspide; la prueba de esfuerzo mostró protocolo Bruce modificado, frecuencia cardíaca submáxima ( $FC_{max}$ ) de 123 latidos por minuto (lpm) (71% de  $FC_{max}$ ), respuesta presora con bajo pico sistólico, doble producto 21.608 normal, 7 MET, clase funcional (CF) IC, suspendida por fatiga periférica e indeterminada para insuficiencia coronaria, y perfusión miocárdica posejercicio normal, con función sistólica del ventrículo izquierdo conservada con fracción de eyección del 67%.

Ante la persistencia de los síntomas y con indicación por disnea de origen desconocido, se solicitó prueba de ejercicio cardiopulmonar (ergoespiometría) en banda sin fin, protocolo Naughton (**Tabla 1**): FC máxima 137 lpm (78.9% del valor predicho), presión arterial de inicio 120/70 mm Hg y en pico de ejercicio de 144/70 mm Hg, que disminuye durante ejercicio, pico de 16.8 ml/kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> y VO<sub>2</sub> al umbral de 7.3 ml/kg/min, CF 4.8 MET IIC, equivalente respiratorio CO<sub>2</sub> al umbral 35.6 y en pico de

ejercicio 42.3, equivalente respiratorio O<sub>2</sub> 44.1, pendiente ventilación - CO<sub>2</sub> (VE f(VCO<sub>2</sub>)) 41 L/min, presiones parciales del CO<sub>2</sub> al final de la expiración (PETCO<sub>2</sub>) 23.7 mm Hg, presiones parciales del O<sub>2</sub> al final de la expiración (PETO<sub>2</sub>) 87.46 mm Hg, pulso de O<sub>2</sub> 8.7 ml/latido, gasto cardíaco calculado indirecto máximo 7.4 L/min, electrocardiograma durante esfuerzo sin cambios significativos del ST o arritmias, y como síntomas disnea y dolor tipo angina que califica 2/4 irradiado a dorso, y sede en reposo. Con base en estos hallazgos la prueba se interpretó como positiva para insuficiencia coronaria y alteración vascular pulmonar, apoyándose en los siguientes datos: coeficiente respiratorio 1.04 (prueba submáxima), capacidad funcional con VO<sub>2</sub> pico de 16.8 ml/kg/min, anormal por síntomas (dolor torácico), comportamiento de curva de VO<sub>2</sub>/WR (**Fig. 1**), respuesta presora (caída de presión arterial sistólica a pesar de aumento de carga), pulso de oxígeno plano (**Fig. 2**), pendiente VE f(VCO<sub>2</sub>) anormal, PETCO<sub>2</sub> y PETO<sub>2</sub> bajas.

En consecuencia, se solicitó arteriografía coronaria en la que no se evidenciaron lesiones obstructivas, pero sí vaso secundario de cara posterior de origen proximal en OM1, que constituye fístula AV de alto flujo, con drenaje en la arteria pulmonar (**Fig. 3**).

## Discusión

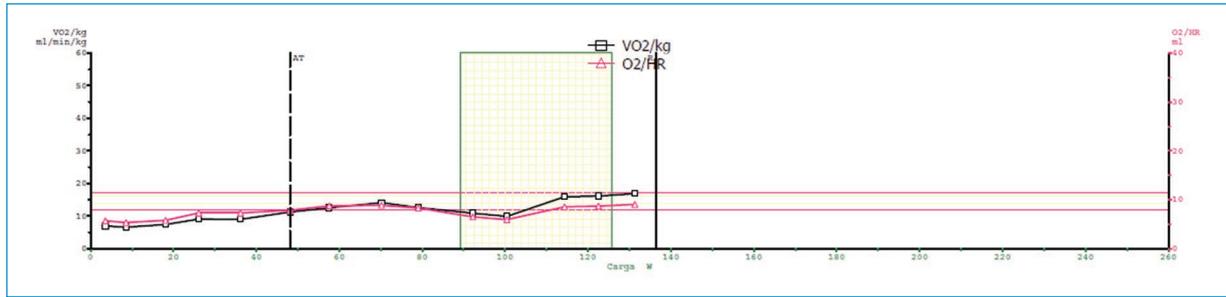
La importancia y discusión de este reporte de caso, radica en tres puntos:

- Presentación y abordaje de un cuadro clínico de dolor torácico y disnea de larga data, en una paciente mujer joven, con estudios cardiovasculares no invasivos normales.
- Papel del test de ejercicio cardiopulmonar integrado como ayuda diagnóstica en el paciente con dolor torácico y disnea de origen desconocido.
- Hallazgo de fístula coronaria de presentación infrecuente.

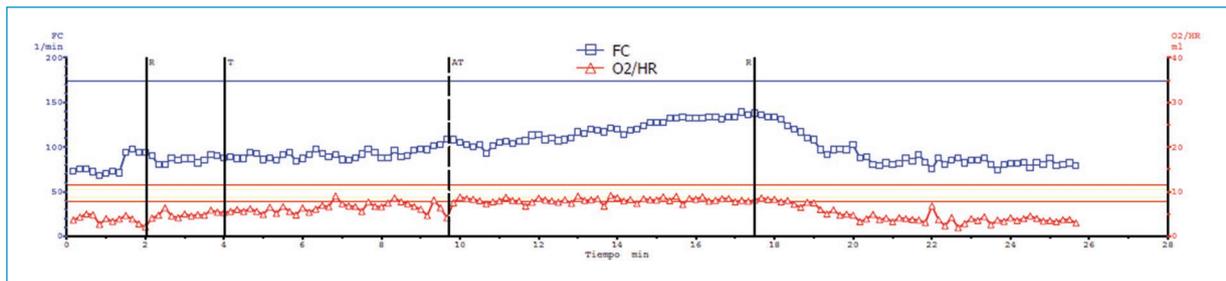
Las fistulas coronarias, definidas como la conexión entre una o más arterias coronarias con otras estructuras, como cámaras cardíacas o grandes vasos, son anomalías muy infrecuentes, con una prevalencia en población general del 0.002%<sup>2</sup> e incidencia que varía según diferentes revisiones, entre el 0.08 al 1.2%<sup>2,3</sup>. Estas se clasifican según múltiples condiciones, entre las que se incluyen características morfológicas (origen, terminación, número y tamaño), etiológicas (congénitas y adquiridas) o fisiológicas (cortocircuito vascular, trastornos isquémicos)<sup>4</sup>.

Las características del trayecto de la fístula en este caso clínico son inusuales, ya que tienen origen





**Figura 1.** Se evidencia la caída del  $VO_2$  en relación a la carga en Watts.



**Figura 2.** Pulso de oxígeno ( $O_2/HR$ ) aplanado.

en la arteria marginal 1 (OM1), rama de la arteria circunfleja y drenan al tronco de la arteria pulmonar (Fig. 3).

En general, es típico encontrar las fístulas coronarias al lado derecho del corazón<sup>5</sup>; estudios muestran que su origen en el 52 al 60% se da en la coronaria derecha (CD), el 30% en la arteria descendente anterior (DA) y el 18% en la arteria circunfleja (Cx). Independientemente del punto de partida, cerca del 90% de las fístulas drenan a cavidades cardiacas derechas y el 40% drenan al ventrículo derecho (VD), seguidas por la aurícula derecha (AD), el seno coronario (SC) y el tronco de la arteria pulmonar (AP)<sup>4,5</sup>.

Contrario a esto, algunos reportes de caso, como el escrito por Canga<sup>6</sup>, en el que se describió una muestra de 49.567 arteriografías en pacientes mayores de 18 años, encontraron que el 0.1% tenía fístula coronaria. La arteria de origen más común fue la DA, con 50.8% y la AP fue el lugar más frecuente de drenaje, en el 53.7%. A la arteria circunfleja le correspondió un 11.9% de origen de las fístulas.

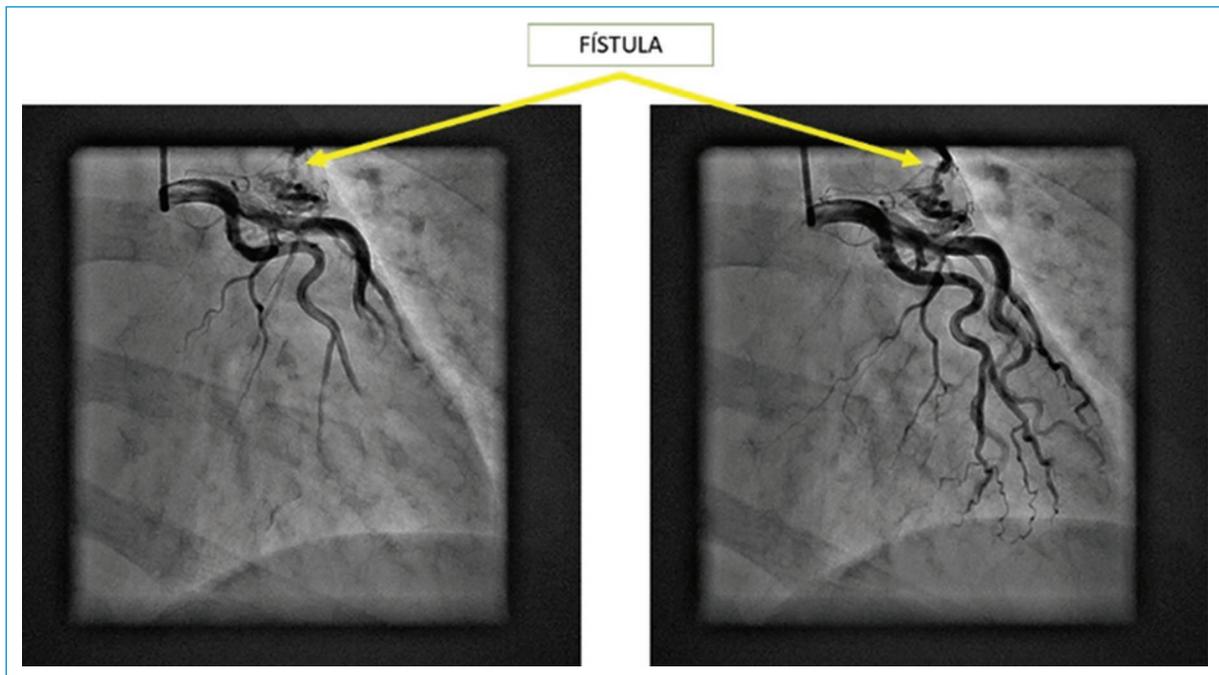
En Colombia se encontraron dos descripciones de caso; la primera corresponde a una fístula con trayecto de la arteria coronaria derecha a la arteria pulmonar en un paciente con síndrome X (angina cardiaca e infradesnivel o depresión del segmento ST en prueba de esfuerzo o isquemia inducida por el ejercicio con

coronarias sanas)<sup>7</sup>, y la segunda, a una fístula de la arteria DA a la arteria pulmonar e infarto agudo de miocardio con elevación del ST como complicación<sup>8</sup>.

El cuadro clínico que presentó la paciente de este caso, consistente en dolor torácico de características parcialmente típicas y disminución de la clase funcional, se correlaciona con las descripciones de la literatura mundial. La mayoría de pacientes con fístulas cursan asintomáticos. Se ha descrito que los síntomas están presentes en el 19 al 63% de los casos, y que la mayoría ocurre después de los 18 años. El hallazgo físico predominante es un soplo continuo que representa el flujo sistólico-diastólico en grandes fístulas. Puede haber síntomas de falla cardiaca congestiva cuando la fístula que drena el sistema derecho produce congestión e hipertensión pulmonar<sup>2,4-6,8-11</sup>.

El reto en este caso fue llegar al diagnóstico final de fístula coronaria. En la práctica clínica se encuentran a diario múltiples desafíos en el diagnóstico de los pacientes. El dolor torácico es uno de los síntomas más frecuentes en los servicios de urgencias y está altamente relacionado con causas de origen cardiovascular<sup>1</sup>.

Entre los diagnósticos infrecuentes de dolor torácico, como ya se describió, se encuentran las fístulas coronarias, que pueden o no ser detectadas mediante estudios imagenológicos con o sin estrés miocárdico, para lo cual la arteriografía es el método diagnóstico



**Figura 3.** Evidencia de vaso secundario de cara posterior que se origina proximal en M01 y constituye fístula A-V de alto flujo con drenaje en arteria pulmonar según reporte de arteriografía.

definitivo<sup>2-4,5,10</sup>. En la [tabla 2](#) se presenta el esquema propuesto por Challoumas, adaptado de Anguelini<sup>11</sup>, en el que organiza el algoritmo diagnóstico según la gravedad de los síntomas o incluso si el paciente es o no atleta.

En ningún artículo revisado se encontró el uso de ergoespirometría o prueba de ejercicio cardiopulmonar como ayuda diagnóstica en los pacientes con fístula. Sin embargo, en un reporte de caso y posterior revisión temática y de conceptos por parte de Reddy et al.<sup>4</sup>, se menciona, que en el caso de fístulas estables y asintomáticas, se debe realizar seguimiento con una historia clínica detallada y de forma periódica. De llegar a sospechar síntomas ocultos, se indica una prueba de esfuerzo o un test de ejercicio cardiopulmonar. Si se encuentran nuevos síntomas o hallazgos paraclínicos, la arteriografía es imperativa<sup>4</sup>. En la [tabla 3](#) se resumen las principales ayudas diagnósticas de fístula coronaria<sup>2,5,10,11</sup>, relacionándola con los hallazgos de nuestra paciente.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el compromiso y la afectación del paciente se da por cuatro factores:

1. Presencia o no de sobrecarga en el lugar de terminación de la fístula.
2. Compromiso coronario.
3. Complicaciones valvulares y del endocardio.
4. Complicaciones extracardíacas<sup>10</sup>.

El “robo” coronario es el principal causal de isquemia en ausencia de obstrucción<sup>2,9</sup>.

La ergoespirometría es un procedimiento ampliamente utilizado en la práctica clínica y es considerada como prueba estándar para la determinación de la capacidad funcional. Permite, mediante una prueba de esfuerzo y el análisis de las variables hemodinámicas, ventilatorias, de intercambio gaseoso, electrocardiográficas y síntomas, extrapolar los acontecimientos sistémicos que llevan al aumento progresivo del consumo de oxígeno ante el aumento de la demanda metabólica que genera la actividad<sup>12-15</sup>.

Cuando se analizan las variables, en el caso de presentar una alteración del proceso de consumo de oxígeno, se logra establecer cuál puede ser el sistema afectado<sup>13</sup>.

Se han encontrado variables relacionadas con insuficiencia coronaria<sup>15</sup>. En el año 2012, la Sociedad Europea de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón publicaron las recomendaciones clínicas para el test de ejercicio cardiopulmonar en poblaciones específicas. Entre las condiciones médicas descritas definen las variables ergoespirometría para la sospecha de isquemia miocárdica, entre las que se encuentran el pulso de oxígeno y  $VO_2/WR$  (relación del consumo de oxígeno con la carga de trabajo) que, bajo condiciones normales tienen un incremento progresivo durante un

**Tabla 2.** Protocolo propuesto para pacientes con riesgo de anomalías coronarias

Síntomas sugestivos (historia clínica detallada)				
Leves				Graves
No atleta		Atleta		
Seguimiento clínico (EKG y radiografía de tórax)		EKG, radiografía de tórax, EcoTT, EcoTE, prueba de esfuerzo		EKG, radiografía de tórax, EcoTE, test de ejercicio
Positivo	Negativo	Negativo	Positivo	
EcoTT		Seguimiento clínico	Cateterismo cardiaco/IVUS	Cateterismo cardiaco/IVUS
Prueba de esfuerzo		Intramural		
Cateterismo cardiaco/IVUS		Si	No	
		Si la estrechez es grave, considerar intervención	Tratamiento médico y seguimiento	

EKG: electrocardiograma, EcoTT: ecocardiograma transtorácico, EcoTE: ecocardiograma transesofágico, IVUS: ultrasonografía intravascular. Esquema modificado del propuesto por Challoumas, *adaptado de Anguelini*<sup>11</sup>.

**Tabla 3.** Resumen de paraclínicos y posibles hallazgos de la literatura, correlacionado con lo encontrado en el caso clínico<sup>2-11</sup>

Ayuda diagnóstica	Utilidad o hallazgos descritos en la literatura	Hallazgos de caso clínico
EKG	Signos de sobrecarga de volumen y algunos cambios isquémicos. El 50% puede ser normal	Ritmo sinusal, no signos de isquemia
Radiografía de tórax	Generalmente normal, cardiomegalia	Normal
Ecocardiograma transtorácico	Cavidades agrandadas o disfunción regional o global	Función biventricular conservada. FEVI: 60%. Insuficiencia mitral leve con trazas de incompetencia tricuspídea
Ecocardiograma transesofágico	Puede identificar fístula y sus características anatómicas y funcionales	-
Tomografía computarizada multidetector	Detalle anatómico y la presencia o no de complicaciones, como obstrucción o robo coronario	AngioTAC de tórax negativo
Resonancia magnética nuclear cardíaca	Detalle anatómico y funcional	-
Perfusión miocárdica	Presencia o no de isquemia	Normal. Función ventricular conservada
Prueba de esfuerzo	Determinar capacidad funcional y signos de insuficiencia coronaria y arritmias	Clínica y eléctricamente indeterminada para insuficiencia coronaria. Submáxima 71% de FC <sub>max</sub> . Se suspende por fatiga periférica y disnea
Eco Doppler intracoronario	Determinación funcional	-
Arteriografía coronaria	Método de diagnóstico definitivo. Evaluación y determinación anatómica, funcional y de complicaciones, además de intervención	Ventriculograma normal FE 75%, CD dominante. CI: DA normal. Cx normal. Evidencia de fístula AV de alto flujo con origen en M01 y drenaje a AP
Test de ejercicio cardiopulmonar	-	Prueba submáxima RER 1.04, VO <sub>2</sub> 16.8 ml/kg/min, anormal por síntomas, respuesta presora anormal, pulso de oxígeno plano Prueba positiva para insuficiencia coronaria y alteración vascular pulmonar

ejercicio máximo. La disfunción ventricular izquierda inducida por isquemia miocárdica causa trayectorias prematuramente aplanadas o en descenso. Se propuso una estratificación de los pacientes con posible diagnóstico de isquemia miocárdica en la que incluyen estas variables, asociadas a síntomas, cambios electrocardiográficos y comportamiento de la presión arterial<sup>14</sup>; esto se reafirmó en la actualización del 2016.

En este caso clínico, se encontró específicamente un compromiso del consumo de oxígeno asociado y relacionado a variables que indican insuficiencia coronaria, dado por síntomas, curva de pulso de oxígeno plana y anormalidad en la curva de  $VO_2/WR$  que inicia con un comportamiento normal que va incrementándose progresivamente; sin embargo, después de determinada carga cae, relacionándose, a su vez, con una respuesta anómala de la presión arterial en la que las cifras de presión arterial sistólica disminuyen a pesar del aumento de la carga (Figs. 1 y 2).

Esto se relaciona con lo reportado por Forman<sup>13</sup>, quien describe que un patrón inicial de elevación de  $VO_2/WR$  durante el ejercicio, seguido de un aplanamiento abrupto, puede reflejar el inicio de disfunción ventricular izquierda inducida por isquemia en un paciente con enfermedad coronaria.

## Conclusión

Lo interesante de este caso clínico es que a una paciente mujer, adulto joven, con síntomas de angina de pecho y disminución de la clase funcional de larga data, sin factores de riesgo cardiovascular, se le indicó ergoespirometría como parte de los estudios complementarios y que, gracias a los valores obtenidos, se pudo direccionar e indicar un método específico para hacer un diagnóstico definitivo, evidenciando el problema.

Esto hace pensar en la posible utilidad o capacidad de identificar el comportamiento de las variables ergoespirométricas en pacientes con fístulas coronarias y fomenta el interés de ampliar e indagar más en el conocimiento, con el potencial de llegar a ser un punto de partida de futuras investigaciones relacionadas con este caso.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Beltrán FM, Shaio CA. Dolor torácico en el servicio de urgencias: "un reto por enfrentar". Rev Colomb Cardiol. 2003;10(53):120-5633.
2. Challoumas D, Pericleous A, Dimitrakaki IA, Danelatos C, Dimitrakakis G. Coronary arteriovenous fistulae: A review. Int J Angiol. 2014; 23(1):1-10.
3. Raju MG, Goyal SK, Punnam SR, Shah DO, Smith GF, Abela GS. Coronary artery fistula: A case series with review of the literature. J Cardiol. 2009;53(3):467-72.
4. Reddy G, Davies JE, Holmes DR, Schaff HV, Singh SP, Alli OO. Coronary artery fistulae. Circ Cardiovasc Interv. 2015;8(11):1-9.
5. Loukas M, Germain AS, Gabriel A, John A, Tubbs RS, Spicer D. Coronary artery fistula: A review. Cardiovasc Pathol. 2015 [Internet]; 24(3):141-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2014.01.010>.
6. Canga Y, Ozcan KS, Emre A, Kul S, Guvenc TS, Durmus G, et al. Coronary artery fistula: review of 54 cases from single center experience. Cardiol J. 2012;19(3):278-86.
7. Sánchez R, Medina L, Cabrales J, Echeverri D. Fístula de arteria coronaria derecha a arteria pulmonar. Reporte de un caso. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2010;17(5):214-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0120-5633\(10\)70244-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0120-5633(10)70244-8).
8. Moreno JQ, Vargas VD, Carvajal TCA, Mor DJD. Hallazgo de fístula coronaria en paciente con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Rev Colomb Cardiol. 2016;23.5. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.06.003>.
9. Najm HK, Gill IS, FitzGibbon GM, Keon WJ. Coronary-pulmonary steal syndrome. Ann Thorac Surg. 1996;62(1):264-5. DOI: 10.1016/0003-4975(96)00151-8.
10. Mangukia CV. Coronary artery fistula. Ann Thorac Surg. 2012 [Internet]; 93(6):2084-92.
11. Angelini P. Coronary artery anomalies--current clinical issues: definitions, classification, incidence, clinical relevance, and treatment guidelines. Texas Hear Inst J. 2002 [Internet]; 29(4):271-8.
12. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, et al. Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. Vol. 14. 5<sup>th</sup> ed., Shock; 2012.
13. Forman DE, Myers J, Lavie CJ, Guazzi M, Celli B, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing: relevant but underused. Postgrad Med. 2010 [Internet]; 122(6):68-86.
14. Guazzi M, Adams V, Conraads V, Halle M, Mezzani A, Vanhees L, et al. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Eur Heart J. 2012; 33(23):2917-27.
15. Belardinelli R, Lacalaprice F, Carle F, Minnucci A, Cianci G, Perna G et al. Exercise-induced myocardial ischaemia detected by cardiopulmonary exercise testing. Eur Heart J. 2003;24:1304-13.