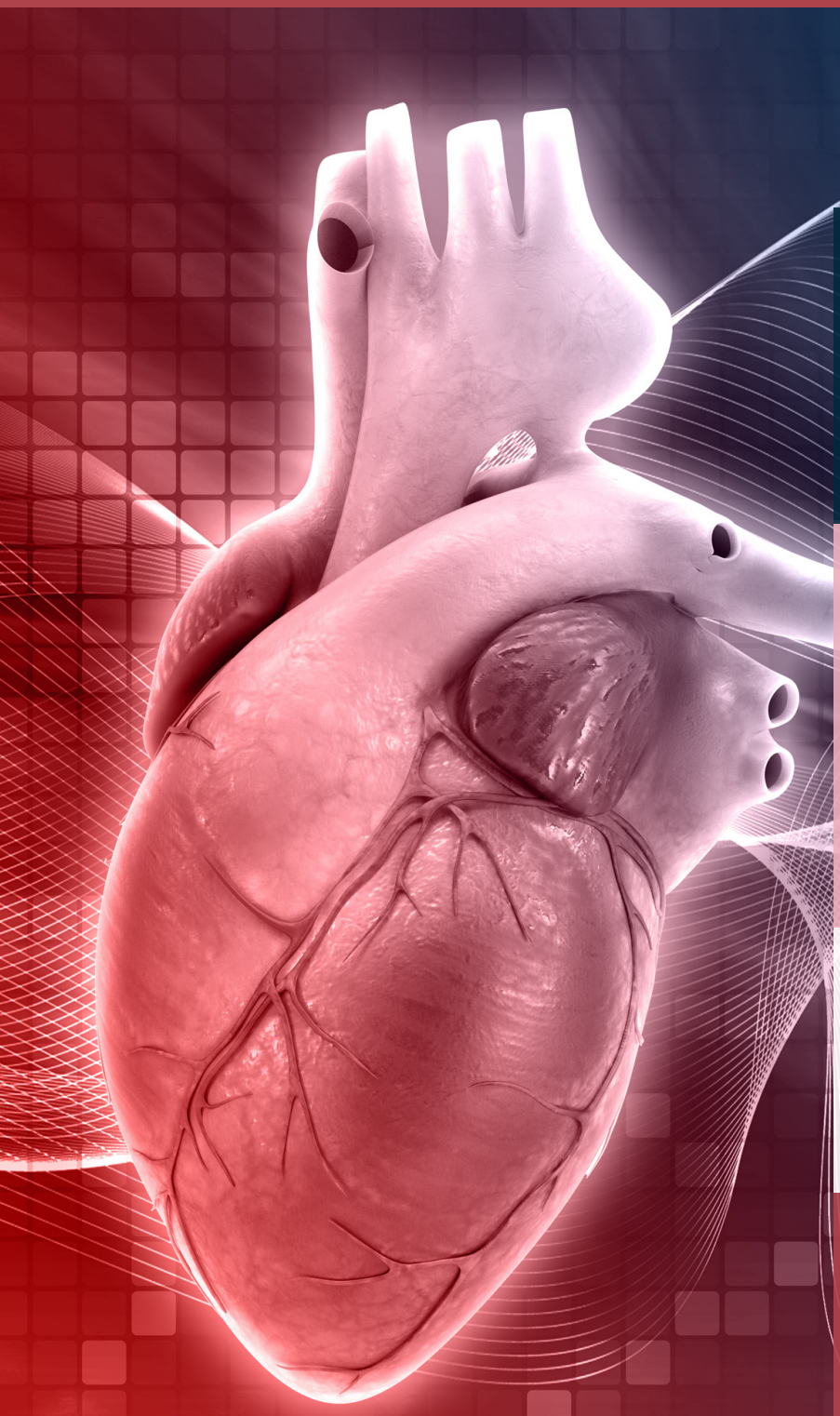
Sociedad Aragonesa de Cardiología

Revista de la Sociedad Aragonesa de CARDIOLOGÍA

Vol. 20 Nº 2 Diciembre | 2017



Artículo Original

OCLUSIÓN CORONARIA CRÓNICA TOTAL EN PACIENTES PORTADORES DE DESFIBRILADOR.

ESTUDIO DE FUNCIÓN DIASTÓLICA SEGÚN EL ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN AURICULAR MEDIANTE SPECKLE TRACKING.

Artículo Revisión

AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRETINA. AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y EN LA TERAPÉUTICA.

PAPEL DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO EN EL CIERRE PERCUTÁNEO DE LA OREJUELA IZQUIERDA.

MITOCONDRIA Y CORAZÓN: ENERGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

Caso Clínico

COR TRIATRIATUM ASOCIADO A COMUNICACIÓN INTERAURICULAR COMO CAUSA DE BLOQUEO DE RAMA DERECHA.

A PROPÓSITO DE DOS CASOS: AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRRETINA.

Imagen en Cardiología

ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA TRIDIMENSIONAL EN PACIENTE CON PRÓTESIS PULMONAR.

ANEURISMA GIGANTE DE ARTERIAS CORONARIAS.

Presidente: DR. JOSE ANTONIO DIARTE DE MIGUEL

Secretaria: DRA. TERESA BLASCO PEIRÓ

Vicepresidente: DR. ADOLFO MARQUINA

Editora: DRA. ESTHER SÁNCHEZ INSA

Tesorera: DRA. ROSARIO ORTAS NADAL

Vocal 1: DR. JOSE Mª VALLEJO GIL

Vocal 2: DRA. AINHOA PEREZ GUERRERO

Presidenta electa: DRA. BEATRIZ ORDOÑEZ RUBIO

Secretaria electa: DRA. BERTA DAGACALEJERO

COMITÉ EDITORIAL
Editora Jefa: Dra. Esther Sánchez Insa

Editores Asociados:
Carmen Aured Guallar.
Teresa Blasco Peiró.
Marta Guillén Marzo.
Teresa Olóriz Sanjuan.
Juan Sánchez- Rubio Lezcano.

SEDE:
Centro Empresarial Business Center
C/. Eduardo Ibarra no6, 50009, Zaragoza
Comité editorial externo:
Publicación semestral (dos números al año)

ISSN: 1134-8194

Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Copyright 1996 Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

S.V. 95001 R

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenaje de información sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Revista de distribución gratuita.

Edita la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Depósito legal: B-166557-96

Maquetación: IWONG Creativo.

INDICE

ARTÍCULO ORIGINAL
OCLUSIÓN CORONARIA CRÓNICA TOTAL EN PACIENTES PORTADORES DE DESFIBRILADOR.
Ainhoa Pérez Guerrero, Teresa Olóriz Sanjuan, Carlos Rubén López Perales, Naiara Calvo Galiano, Francisco Asís Díaz Cortegana, Juan Sánchez-Rubio, Maria Cruz Ferrer Gracia, Antonio Asso Abadía. 06

ARTÍCULO ORIGINAL
ESTUDIO DE FUNCIÓN DIASTÓLICA SEGÚN EL ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN AURICULAR MEDIANTE SPECKLE TRACKING.
Carlos López Perales, Ainhoa Pérez Guerrero, Javier Jimeno Sánchez, Elena Gambó Ruberte, Ángela Juez Jiménez, Isabel Molina Borao , Eva Moreno Esteban, José Enrique Castillo Lueña. 13

ARTÍCULO DE REVISIÓN
AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRETINA. AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y EN LA TERAPÉUTICA.
Daniel Cantero Lozano, Juan Manuel Salvador Casabón, Adrián Riaño Ondiviela, Paula Morlanes Gracia, Arturo Andrés Sánchez, Guillermo Pinillos Francia, Jara Gayan Ordás, Pablo Revilla Martí, Javier Escota Villanueva. 21

ARTÍCULO DE REVISIÓN
PAPEL DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO EN EL CIERRE PERCUTÁNEO DE LA OREJUELA IZQUIERDA.
Isabel Caballero Jambrina, Ainhoa Pérez Guerrero, Alejandra Ruiz Aranjuelo, Carmen Aured Guallar, Pilar Lapuente González, Naiara Calvo Galiano, Gabriel Galache Osuna, Eva Moreno Esteban. 27

ARTÍCULO DE REVISIÓN
MITOCONDRIA Y CORAZÓN: ENERGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.
Javier Jimeno Sánchez , Rebeca Acín-Pérez; José A Enríquez, Elena Gambó Ruberte, Alejandra Ruiz Aranjuelo, Isabel Caballero Jambrina, Carlos Rubén López Perales, Ainhoa Pérez Guerrero. 35

CASO CLÍNICO
COR TRIATRIATUM ASOCIADO A COMUNICACIÓN INTERAURICULAR COMO CAUSA DE BLOQUEO DE RAMA DERECHA
Ana Marcén Miravete, Marta López Ramón, María Lasala Alastuey, Elena Rivero Fernández, Esther Sánchez Insa, Ana Portolés Ocampo, Carmen Aured Guallar, Tomás Labrador Fuster. 46

CASO CLÍNICO
A PROPÓSITO DE DOS CASOS: AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRRETINA.
Daniel Cantero Lozano, Juan Manuel Salvador Casabón, Adrián Riaño Ondiviela, Paula Morlanes Gracia, Arturo Andrés Sánchez, Guillermo Pinillos Francia, Jara Gayan Ordás, Pablo Revilla Martí, Javier Escota Villanueva. 49

IMAGEN EN CARDIOLOGÍA
ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA TRIDIMENSIONAL EN PACIENTE CON PRÓTESIS PULMONAR.
Javier Urmeneta Ulloa, Isabel Molina Borao, Ana Marcén Miravete, Eva Moreno Esteban y Esther Sánchez-Insa. 52

IMAGEN EN CARDIOLOGÍA
ANEURISMA GIGANTE DE ARTERIAS CORONARIAS.
Pablo Esteban Auquilla Clavijo, Eva María Moreno Esteban, Marina Povar Echeverría, Javier Urmeneta Ulloa, Isabel Calvo Cebollero. 54

INDEX

ORIGINAL ARTICLE
CHRONIC TOTAL CORONARY OCCLUSION IN PATIENTS WITH IMPLANTABLE CARDIOVERTER DESFIBRILLATOR RECIPIENTS.
Ainhoa Pérez Guerrero, Teresa Olóriz Sanjuan, Carlos Rubén López Perales, Naiara Calvo Galiano, Francisco Asís Díaz Cortegana, Juan Sánchez-Rubio, Maria Cruz Ferrer Gracia, Antonio Asso Abadía. 06

ORIGINAL ARTICLE
LEFT ATRIAL DEFORMATION ANALYSIS BY SPECKLE TRACKING FOR THE STUDY OF DIASTOLIC FUNCTION.
Carlos López Perales, Ainhoa Pérez Guerrero, Javier Jimeno Sánchez, Elena Gambó Ruberte, Ángela Juez Jiménez, Isabel Molina Borao , Eva Moreno Esteban, José Enrique Castillo Lueña. 13

REVIEW ARTICLE
TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS. RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT.
Daniel Cantero Lozano, Juan Manuel Salvador Casabón, Adrián Riaño Ondiviela, Paula Morlanes Gracia, Arturo Andrés Sánchez, Guillermo Pinillos Francia, Jara Gayan Ordás, Pablo Revilla Martí, Javier Escota Villanueva. 21

REVIEW ARTICLE
ROLE OF THE TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAM IN THE PERCUTANEOUS LEFT ATRIAL APPENDAGE CLOSURE.
Isabel Caballero Jambrina, Ainhoa Pérez Guerrero, Alejandra Ruiz Aranjuelo, Carmen Aured Guallar, Pilar Lapuente González, Naiara Calvo Galiano, Gabriel Galache Osuna, Eva Moreno Esteban. 27

REVIEW ARTICLE
MITOCHONDRIA AND THE HEART: ENERGY IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE
Javier Jimeno Sánchez , Rebeca Acín-Pérez; José A Enríquez, Elena Gambó Ruberte, Alejandra Ruiz Aranjuelo, Isabel Caballero Jambrina, Carlos Rubén López Perales, Ainhoa Pérez Guerrero. 35

CASE REPORT
COR TRIATRIATUM SINISTER WITH ATRIAL SEPTAL DEFECT ASSOCIATED WITH A RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK.
Ana Marcén Miravete, Marta López Ramón, María Lasala Alastuey, Elena Rivero Fernández, Esther Sánchez Insa, Ana Portolés Ocampo, Carmen Aured Guallar, Tomás Labrador Fuster. 46

CASE REPORT
TRANSTHYRETIN (TTR) CARDIAC AMYLOIDOSIS: A REPORT OF TWO CASES
Daniel Cantero Lozano, Juan Manuel Salvador Casabón, Adrián Riaño Ondiviela, Paula Morlanes Gracia, Arturo Andrés Sánchez, Guillermo Pinillos Francia, Jara Gayan Ordás, Pablo Revilla Martí, Javier Escota Villanueva. 49

CARDIOLOGY IMAGE
REAL-TIME 3-DIMENSIONAL TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY IN THE EVALUATION OF PROSTHETIC PULMONARY VALVE.
Javier Urmeneta Ulloa, Isabel Molina Borao, Ana Marcén Miravete, Eva Moreno Esteban y Esther Sánchez-Insa. 52

CARDIOLOGY IMAGE
GIANT CORONARY ARTERY ANEURYSM.
Pablo Esteban Auquilla Clavijo, Eva María Moreno Esteban, Marina Povar Echeverría, Javier Urmeneta Ulloa, Isabel Calvo Cebollero. 54

EDITORIAL. REVISTA DICIEMBRE 2017.

Estimados lectores,

Este número de la revista contiene los dos artículos originales que resultaron ganadores del premio a las mejores comunicaciones en el pasado Congreso de la Sociedad Aragonesa de Cardiología: el primero de ellos analiza si la presencia de una oclusión coronaria crónica total influye en el número de descargas apropiadas en pacientes portadores de desfibrilador y el segundo de ellos estudia la utilidad del análisis del strain auricular con ecocardiografía 2D como herramienta diagnóstica de disfunción diastólica.

Además, en este número se incluye un interesante artículo que aborda el papel de la mitocondria en la patogenia de la insuficiencia cardiaca y de su potencial como diana terapéutica, con la aparición de numerosas moléculas que podrían intervenir en los mecanismos reguladores mitocondriales a nivel del miocardio. Asimismo, se realiza una revisión práctica del cierre percutáneo de la orejuela izquierda como alternativa para pacientes con fibrilación auricular no valvular y con contraindicación para la anticoagulación oral y el primordial papel que juega el ecocardiograma transesofágico durante el implante. El último articulo de revisión aborda los nuevos avances en diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina, a partir de dos llamativos casos clínicos que están incluidos también en la Revista. El otro curioso caso clinico muestra cómo se llega al diagnóstico de un Cor Triatriatum asociado a una comunicación interuricular desde el hallazgo de un bloqueo de rama derecha en el electrocardiograma. Las dos atractivas imágenes en cardiología de este número tienen en común a la ecocardiografía transesofágica, de suma importancia tanto en el diagnóstico inicial del paciente con aneurismas coronarios gigantes como en la valoración 3D de un paciente con prótesis pulmonar.

Confío en que disfruten de este número.

Esther Sánchez Insa
Editora de la Revista Aragonesa Cardiología

OCLUSIÓN CORONARIA CRÓNICA TOTAL EN PACIENTES PORTADORES DE DESFIBRILADOR

CHRONIC TOTAL CORONARY OCCLUSION IN PATIENTS WITH IMPLANTABLE CARDIOVERTER DESFIBRILLATOR RECIPIENTS.

Autores: Ainhoa Pérez Guerrero[1], Teresa Olóriz Sanjuan[1], Carlos Rubén López Perales[1], Naiara Calvo Galiano[1], Francisco Asís Díaz Cortegana[1], Juan Sánchez-Rubio[1], Maria Cruz Ferrer Gracia[1], Antonio Asso Abadía[1].

1.-Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Autor para correspondencia: Ainhoa Pérez Guerrero
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel La Católica 1-3. 5009, Zaragoza. España.
E-mail: ainhoaperezguerrero @gmail.com

RESUMEN

Introducción y objetivos: La oclusión total coronaria crónica (OTC) se ha demostrado como factor predictor independiente de descargas apropiadas en pacientes portadores de desfibrilador. El objetivo fue analizar la prevalencia de OTC en pacientes con enfermedad coronaria sometidos a implante de desfibrilador (DAI) como prevención secundaria y su asociación con descargas apropiadas, mortalidad cardiaca a largo plazo y trasplante.
Métodos: Analizamos retrospectivamente los pacientes sometidos a implante de DAI desde 1996 a 2016 en nuestro hospital (n = 1.040). Un total de 429 presentaron infarto de miocardio previo y 234 fueron implantados tras presentar fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida o sincope, incluyendo en el estudio aquellos en los que se disponía de coronariografía previa al implante.

Resultados: Se incluyeron 177 pacientes, 93% varones, con una mediana de edad de 68 años (59-74). La prevalencia de OTC fue del 54% (n = 95). Tras una mediana de seguimiento de 4,6 años (1,8-8,1), la supervivencia libre de descargas apropiadas fue significativamente menor en los pacientes con OTC (57 frente a 76%, Log Rank p= 0,013). La supervivencia libre de mortalidad cardiaca y trasplante se redujo de forma significativa en pacientes con OTC (51 frente a 72%, Log Rank p = 0,035). En el análisis multivariante, la FE reducida (HR 0,28; p < 0,001) y la presencia de OTC (HR 1,84; p=0,027), fueron predictores independientes de mortalidad cardiaca y trasplante.

Conclusiones: En pacientes con cardiopatía isquémica portadores de DAI en prevención secundaria, la OTC es altamente prevalente y en muchas ocasiones no se asocia a disfunción ventricular grave. La FE disminuida y la OCT se comportaron como predictores de mortalidad cardiaca y trasplante.

Palabras Clave: Oclusión coronaria total crónica, Desfibrilador, Arritmias ventriculares.

ABSTRACT

Introduction: Chronic total coronary occlusion (CTO)

has been demonstrated to be an independent predictor of appropriate discharges for secondary prevention implantable cardioverter-defibrillators (ICD) patients with coronary artery disease.
Objective: To assess the prevalence of CTO for secondary prevention ICD patients with ischemic heart disease and its relation to the appropriate discharges, mortality and heart transplant.
Methods: We retrospectively examined 1040 ICD patients from 1996 to 2016 in our hospital. A total of 429 had suffered from previous myocardial infarction and 243 were implanted for ventricular fibrillation, sustained ventricular tachycardia or syncope. We included in the study those patients with available coronariography prior to implantation.
Results: We included 177 patients, 93% male, with a median age of 68 years (59–74). The prevalence of CTO was 54% (n=95). With a median follow-up of 4.6 years (1.8–8.1), discharge-free survival was significantly lower in CTO patients (57% vs. 76%, Log Rank p=0.013). The survival free of cardiac mortality and transplantation was significantly reduced in patients with CTO (51 versus 72%, Log Rank p = 0.035).CTO (HR 1.84, 95% CI, 1.07–3.17 p=0.027) and EF (HR 0.28, 95% CI 0.17–0.47 p<0.001) were independent predictors of appropriate discharges according to multivariate analysis.
Conclusions: For secondary prevention ischemic heart disease ICD patients, CTO is highly prevalent and is not often associated with severe ventricular dysfunction. CTO and decreased EF were predictors of arrhythmic events at follow-up.

Keywords: Chronic total coronary occlusion, Implantable cardioverter-defibrillators, Ventricular Tachycardia

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

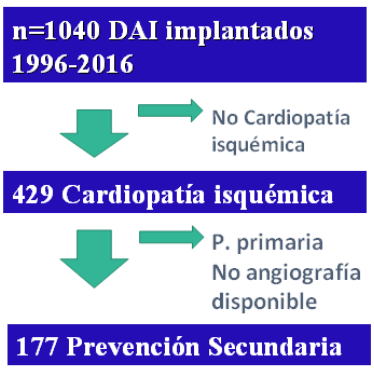
El implante de DAI está recomendado de forma profiláctica en pacientes con IAM previo y disfunción ventricular avanzada[1,2]. Esto ha generado un incremento considerable en el número de implantes de DAI en los últimos años. Sin embargo, una proporción significativa (hasta el 75%) de estos pacientes nunca recibirá un choque del DAI [3,4,5]. Por lo tanto, es de suma importancia la identificación de otras variables que puedan predecir la necesidad de terapias de DAI para una mejor selección de los candidatos.

La oclusión total coronaria crónica (OTC) se ha demostrado como factor predictor independiente de descargas apropiadas en pacientes portadores de desfibrilador tanto en prevención primaria como en secundaria [6,7,8] .
Existe un creciente interés en el tratamiento percutáneo de OTC debido a los desarrollos técnicos y evidencia que sugiere que la revascularización con éxito de las OTC puede mejorar la función sistólica del ventrículo izquierdo y supervivencia si el miocardio es isquémico, pero que sigue siendo viable[9,10].

Nuestro objetivo fue analizar la prevalencia de OTC en pacientes con enfermedad coronaria sometidos a implante DAI como prevención secundaria y su asociación con descargas apropiadas, mortalidad cardiaca a largo plazo y trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de cohortes retrospectivo. Analizamos los pacientes sometidos a implante de DAI desde 1996 a 2016 en nuestro hospital (n = 1.040). Un total de 429 presentaban infarto de miocardio previo y 234 fueron implantados tras presentar fibrilación ventricular, taquicardia ventricular sostenida o sincope, incluyendo en el estudio aquellos en los que se disponía de coronariografía previa al implante (n=177). (Figura 1)
La OTC fue definida como la presencia de una oclusión coronaria total con o sin relleno anterógrado o retrógrado a través de vasos colaterales en al menos 1 arteria coronaria principal con una duración estimada de al menos 3 meses[11].
Se realizó análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS. Un valor p <0.05 fue considerado significativo para todas las pruebas estadísticas.



Resultados

En la tabla 1 se recogen las características basales de los pacientes incluidos en el estudio (n=177) en función de la presencia de OTC. La mediana de edad de la población fue de 68 años (59-74) con un predominio del sexo masculino (93%).
La prevalencia de OTC fue del 54% (n=95) siendo la coronaria derecha la más afectada (n=52, 54,7%), seguida de la descendente anterior en un 27% (n=26) y circunfleja 18% (n=17).
La mediana de la FE fue del 38% (27-45). De los pacientes con OTC, 55 pacientes (56%) presentaban FE ≥ 35%.

No se observó significación estadística en el sexo, edad, tipo de DAI, presencia de fibrilación auricular (FA), enfermedad renal crónica (ERC) ni en la FE en los pacientes con presencia de OTC frente a los que no. Un paciente fue sometido a implante de DAI subcutáneo en el grupo de pacientes sin OTC. La enfermedad arterial periférica fue el único factor de riesgo cardiovascular (FRCV) que fue significativamente más frecuente en pacientes con OTC (p=0.03). Tampoco existió significación estadística en el tratamiento con Amiodarona y Beta-bloqueantes en pacientes con OCT frente a los pacientes sin OCT (p=0.65 y 0.29 respectivamente) ni en el número de vasos afectados. La localización del infarto inferior fue más frecuente en pacientes con OCT (p < 0.001) y la localización anterior fue más frecuente en pacientes sin OCT (p< 0.001)

	OTC (n=95)	No OTC (n=78)	p
Sexo masculino	91 (96%)	70 (90%)	0.12
Edad (mediana)	68 (60-74)	69 (59-74)	0.67
Indicación DAI			
Síncope	11 (11.6%)	10 (10.8%)	0.80
TVS/FV	84 (88.4%)	62 (79.5%)	0.11
PCR	0	6 (7.7%)	0.008
FRCV			
HTA	70 (72.9%)	51 (65.4%)	0.23
DM	57 (59.4%)	51 (65.4%)	0.42
Dislipemia	57 (59.4%)	51 (65.4%)	0.47
Enf. arterial periférica	21 (21.9%)	8 (10.3%)	0.03
ACV	15 (15.6%)	10 (12.8%)	0.58
Historia clínica			

Fibrilación auricular	37 (38.9%)	29 (37.2%)	0.81
ERC	51 (53.1%)	34 (43.6%)	0.18
FE (%)(mediana)	37 (27-45)	40 (30-50)	0.33
FE≥35%	55 (57.9%)	45 (57.7%)	0,98
Localización del infarto			
Inferior	60 (63.2%)	24 (30.8%)	<0.001
Anterior	26 (27.4%)	51 (65.4%)	<0.001
Lateral	9 (9.5%)	3 (3.8%)	0.136.
Número de vasos			
1	21 (22.1%)	22(28.2%)	0.32
2	31 (32.6%)	30 (38.5%)	0.50
3	38 (40%)	25 (32.5%)	0.30
TCI + 3 vasos	5 (5.3%)	1 (1.3%)	0.15
Tratamiento			
Beta-bloqueantes	78 (81.3%)	68 (87.2%)	0.29
Amiodarona	46 (47.9%)	40 (51.3%)	0.65
Número de electrodos			
Unicameral	78 (82.1%)	58 (74.4%)	0.21
Bicameral	12 (12.6%)	18 (23.1%)	0.07
Tricameral	5 (5.3%)	1 (1.3%)	0.15
DAI subcutáneo	0	1 (1.3%)	

Tabla 1. Características basales en función de la presencia de OCT y significación estadística.

Con una mediana de seguimiento de 4,6 años (1,8-8,1), cuatro pacientes fueron perdidos para el seguimiento. 60 pacientes (35%) presentaron arritmias ventriculares que requirieron al menos una descarga apropiada por parte del desfibrilador.

En los análisis de supervivencia mediante curvas Kaplan Meier, la supervivencia libre de descargas apropiadas fue significativamente menor en los pacientes con OTC (57 frente a 76%, Log Rank p = 0,013) (Figura 2). No se obtuvo significación estadística según la arteria afectada (Log Rank p=0.856).

La mortalidad cardiaca fue del 25% (43) y el 6% (11) de nuestros pacientes se sometieron a trasplante cardiaco. La supervivencia libre de mortalidad cardiaca y trasplante se redujo de forma significativa en pacientes con OTC (51% frente a 72%, Log Rank p = 0,035) (Figura 3)

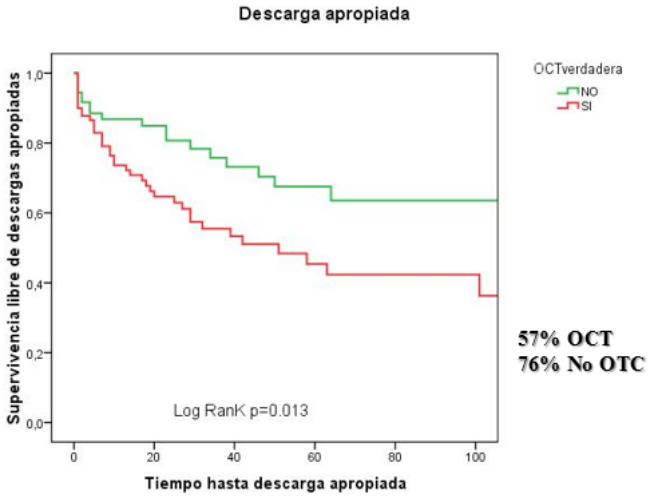


Figura 2. Curva de supervivencia Kaplan-Meier para descargas apropiadas.

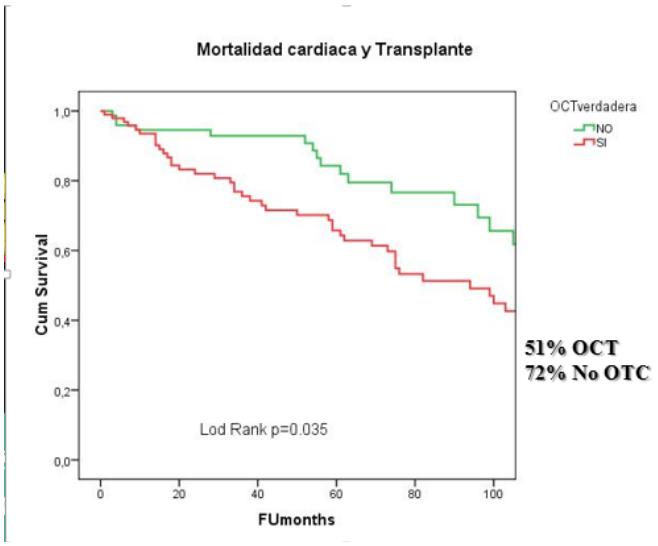


Figura 3. Curva de supervivencia Kaplan-Meier para mortalidad cardiaca y trasplante.

En el análisis univariante, la FE reducida (HR 0,32 p<0,001) un mayor número de vasos (HR 1.56 p=0.03) y la OTC (HR 1.71 p=0.038) se comportaron como factores de riesgo de mortalidad cardiaca y trasplante.

Análisis Univariante
Edad *HR 1.02 (0.99-1.053) p=0,135*
FE *HR 0,32 (0.20-0.53) p<0,001*
Nº de vasos *HR 1.56 (1.16-2.12) p=0.03*
Amioradona *HR 1.49 (0.92-2.40) p=0.10*
Beta bloqueantes *HR 0.71 (0.40-1.27) p=0.71*
ERC *HR 1.97 (1.21-3.20) p= 0.06*
Descargas apropiadas *HR 1.40 (0.86-2.26) p=0.16*
FA *HR 1.03 (0.64-1.66) p= 0.89*
OTC *HR 1.71 (1.03-2.84) p=0.038*

Tabla 2. Análisis univariante para mortalidad cardiaca y trasplante

Posteriormente en el análisis multivariado, la FE (HR 0,28; p < 0,001) y la presencia de OTC (HR 1,84; p=0,027), se comportaron como predictores independientes de mortalidad cardiaca y trasplante.

Discusión

Más de la mitad de los pacientes con cardiopatía isquémica que son sometidos a implante de desfibrilador como prevención secundaria presentan en la coronariografía al menos una OTC.

La presencia de OTC se ha asociado con peor evolución clínica y mayor mortalidad[10]. En nuestro estudio se confirma además que los pacientes con hallazgo de OTC presentan tasas más altas de terapias apropiadas por parte del desfibrilador. La OTC responsable del infarto se asocia con mayor cicatriz y zona del borde de la cicatriz donde sobreviven lo cardiomiocios viables, siendo el sustrato principal para eventos arrítmicos en pacientes con cardiopatía isquémica. Robbers et al. en su estudio destacan la importancia de evaluar la presencia de OTC en el tiempo el implante del DAI para determinar mejor un grupo vulnerable de pacientes con peores resultados en el seguimiento[12].

Las posibles acciones terapéuticas para estos pacientes son la revascularización coronaria y la ablación de TV. Esta última opción sería útil para reducir las recurrencias de TV y podría mejorar la supervivencia[13]. Sin embargo, Di Marco et al. en su estudio reportaron que la presencia de OTC relacionada con el infarto era un predictor de recurrencia de taquicardia ventricular (TV) después de un éxito en la ablación de TV[6].
En los últimos años existe un gran avance técnico y de los resultados de la revascularización de las OTC. En los beneficios potenciales de la revascularización de las OTC se encuentran una mejoría de la función sistólica de ventrículo izquierdo y de los síntomas y una mayor supervivencia en estudios observacionales1[4,15,16]. Sin embargo, no existen estudios prospectivos que evalúen el impacto de la revascularización de este tipo de lesiones sobre la recurrencia de eventos arrítmicos.

Por último destacar que las guías de práctica clínica recomiendan el implante de DAI como prevención primaria en pacientes con cardiopatía isquémica con disfunción ventricular grave[2]. Sin embargo, en nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes con presencia de OTC, presentaron una FE ≥ 35%, identificando así un subgrupo de pacientes con un riesgo muy elevado de eventos arrítmicos.

Pese al carácter observacional de los estudios publicados, los resultados obtenidos son muy relevantes, permitiéndonos la identificación de factores clínicos y angiográficos y sobretodo una mejor estratificación del riesgo de eventos arrítmicos y mortalidad en los pacientes con cardiopatía isquémica que son sometidos a implante de desfibrilador.

CONCLUSIONES

En pacientes con cardiopatía isquémica portadores de DAI en prevención secundaria la OTC es altamente prevalente y en muchas ocasiones no se asocia a disfunción ventricular severa. La presencia de OTC se asocia a un aumento significativo de descargas apropiadas en el seguimiento y se comportó junto a la FE reducida como factor predictor independiente de mortalidad cardiaca y trasplante. Sería interesante el diseño de estudios que evaluasen el impacto de la revascularización de las OTC sobre las arritmias ventriculares.

Bibliografía

1.Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346:877–883.

2.Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Europace 2015;17:1601–87.

3.Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, Hall WJ, McClinitic B, Huang DT; MADIT-II Research Group. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. Heart Rhythm. 2007;4:1395–1402.

4.Santini M, Russo M, Botto G, Lunati M, Proclemer A, Schmidt B, Erdogan A, Helmling E, Rauhe W, Desaga M, Santi E, Messier M, Boriani G. Clinical and arrhythmic outcomes after implantation of a defibrillator for primary prevention of sudden death in patients with post-myocardial infarction cardiomyopathy: the Survey To Evaluate Arrhythmia Rate in High-risk MI patients (SEARCH-MI). Europace. 2009;11:476–482.

5.Nombela-Franco L, Mitroi CD, FernándezLozano I, et al. Ventricular arrhythmias among implantable cardioverter-defibrillator recipients for primary prevention: impact of chronic total coronary occlusion (VACTO Primary Study). Circ Arrhythm Electrophysiol 2012;5:147–54.

6.Di Marco A, Paglino G, Oloriz T, et al. Impact of a chronic total occlusion in an infarct-related artery on the long-term outcome of ventricular tachycardia ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 2015;26:532–9.

7.Raja V, Wiegn P, Obel O, et al. Impact of chronic total occlusions and coronary revascularization on all-cause mortality and the incidence of ventricular arrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2015;116:1358–62.

8.Nombela-Franco L, Iannaccone M, Anguera I, et al. Impact of chronic total coronary occlusion on recurrence of ventricular Arrhythmias in ischemic secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator recipients (VACTO Secondary study). JACC Cardiovascular interventions 2017:9: 879 – 88.

9.Galassi AR, Brilakis ES, Boukhris M, et al. Appropriateness of percutaneous revascularization of coronary chronic total occlusions: an overview. Eur Heart J 2016;37:2692–700.

10. Tajstra M, Pyka L, Gorol J, et al. Impact of chronic total occlusion of the coronary artery on long-term prognosis in patients with ischemic systolic heart failure: insights from COnteMporary Modalities in Treatment of Heart Failure (COMMIT-HF) registry. J Am Coll Cardiol Intv 2016;9:1790–7.

11.Di Mario C, Werner GS, Sianos G, Galassi AR, Buttner J, Dudek D, et al. European perspective in the recanalisation of Chronic Total Occlusions (CTO): consensus document from the EuroCTO Club. EuroIntervention. 2007;3:30-43

12.Robbers LF, Delewi R, Nijveldt R, et al. Myocardial infarct heterogeneity assessment by late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging shows predictive value for ventricular arrhythmia development after acute myocardial infarction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2013;14:1150–8.

13.Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, et al. Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: An International VT Ablation Center Collaborative Group study. Heart Rhythm 2015;12:1997–2007.

14.Cetin M, Zencir C, Cakici M, et al. Effect of a successful percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion on parameters of ventricular repolarization. Coron Artery Dis 2014;25:705–12.

15.Hoebers LP, Claessen BE, Elias J, Dangas GD, Mehran R, Henriques JP. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on left ventricular function and clinical outcome. Int J Cardiol 2015;187:90–6

16..Cardona M, Martín V, Prat-Gonzalez S, et al. Benefits of chronic total coronary occlusion percutaneous intervention in patients with heart failure and reduced ejection fraction: insights from a cardiovascular magnetic resonance study. J Cardiovasc Magn Reson 2016;18:78.

ESTUDIO DE FUNCIÓN DIASTÓLICA SEGÚN EL ANÁLISIS DE DEFORMACIÓN AURICULAR MEDIANTE SPECKLE TRACKING

LEFT ATRIAL DEFORMATION ANALYSIS BY SPECKLE TRACKING FOR THE STUDY OF DIASTOLIC FUNCTION.

Carlos López Perales[1], Ainhoa Pérez Guerrero[1], Javier Jimeno Sánchez[1], Elena Gambó Ruberte[1], Ángela Juez Jiménez[1], Isabel Molina Borao[1], Eva Moreno Esteban[1], Jose Enrique Castillo Lueña[1].

1.-Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragozaza.

Autor para Correspondencia: Carlos Lopez, MD
Hospital Miguel Servet
Isabel la Católica 1-3, 50009 Zaragoza, España.
Tel: +34976765500
E-mail: caruben89@gmail.com

RESUMEN

Introducción y objetivos
El análisis de la función auricular tiene un papel fundamental en la valoración de la función diastólica del ventrículo izquierdo. Los parámetros ecocardiográficos actuales incluyen el patrón de llenado mitral, el doppler tisular y el volumen auricular izquierdo. El desarrollo de novedosas técnicas de deformación miocárdica supone un avance prometedor en el estudio de la función diastólica. En este estudio nos planteamos analizar la función auricular relacionando los valores ecocardiográficos clásicos con factores de riesgo cardiovascular y el patrón de strain en aurícula izquierda.

Métodos

Se incluyeron 122 pacientes remitidos para la realización de un ecocardiograma de esfuerzo de forma ambulatoria entre agosto y octubre de 2016. Se analizaron un total de 113 pacientes tras excluir 9 con fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior al 50%. Se obtuvieron los valores ecocardiográficos necesarios para el análisis de la función diastólica de acuerdo a las actuales guiás de la American Society of Echocardiography (ASE) en 2016. Se midió strain longitudinal y strain rate de aurícula izquierda mediante técnica de 2D speckle tracking. Se analizó la relación entre cada variable de función diastólica, el índice de masa corporal y las cifras de tensión arterial con los valores de strain mediante correlaciones lineales. Se empleó un análisis de regresión múltiple para evaluar los valores clásicos de patrón diastólico como modelo de predicción de strain auricular.

Resultados

De nuestro grupo de 113 pacientes (61.1±13.5 años, 53% mujeres), con una FEVI media del 60.9%, el 24% cumplían criterios de disfunción diastólica. Se objetivó la presencia de una correlación significativa y negativa entre el strain en fase de reservorio con el volumen indexado de aurícula izquierda (r=-0.42, p=0.0004) y entre la fracción de eyección de aurícula izquierda y el strain en fase conductual (r=0.46, p<0.0001). Se objetivó la presencia de una correlación significativa entre el strain rate medido en fase conductual con el volumen indexado de

aurícula izquierda (r=0.42, p=0.0002), el valor de E/e' (r=0.39, p = 0.0001), la relación E/A (r = -0.32, p = 0.027), la fracción de eyección de aurícula izquierda (r=-0.39, p=0.0002) y las cifras de tensión arterial (r=0'39, p=0.0001). El modelo de regresión lineal múltiple compuesto por los valores anteriores asociados a las cifras de tensión arterial, frecuencia cardiaca basal e IMC, obtuvo un coeficiente de determinación de 55%. Los pacientes con disfunción diastólica presentaron un valor significativamente más bajo de strain en fase conductual (13.7 vs 17.7, p = 0.014) y de strain en fase reservorio (11.05 vs 13.6, p= 0.049)

CONCLUSIONES

En nuestro grupo de pacientes el patrón diastólico se correlacionó de manera significativa con el valor de strain auricular. Los pacientes con disfunción diastólica presentan un valor significativamente menor de strain auricular. El strain auricular puede ser una herramienta útil para la evaluación diastólica en el futuro.

Palabras Clave: **función aurícula izquierda, speckle tracking, disfunción diastólica, LA strain, patrón diastólico**

ABSTRACT

Background and aim
Left atrial assessment plays an important role in left ventricular diastolic function evaluation. Current diastolic parameters include mitral inflow pattern, tissue Doppler measurements and left atrial volume index. The development of novel techniques to assess myocardial deformation is a promising progress to evaluate diastolic function. Our aim in this study was to analyze left atrial function by relating classic echocardiographic parameters with cardiovascular risk factors and left atrial strain values.

Methods

122 patients referred for stress echocardiography between August and October 2016 were included. 9 of them with a left ventricular ejection fraction <50% were excluded from the analysis. A total of 113 patients were analyzed. We evaluate diastolic function using the official guidelines for the assessment of diastolic function as a reference (ASE 2016). We used 2D speckle tracking technique to assess left atrial strain and strain rate. We analyzed left atrial strain values with classic diastolic parameters, blood pressure measurements and body mass index through linear correlations. We employed a multiple linear regression analysis to evaluate classic diastolic parameters as an atrial strain prediction model.

Results

Our group of 113 patients (61.1±13.5 years old, 53% women) showed a left ventricular ejection fraction (LVEF) of 60.9%. Diastolic dysfunction criteria were fulfilled in 24% of them. We found a significant correlation between left atrial reservoir strain and left atrial volume index (r=-0.42, p=0.0004) and between conduit strain and left atrial ejection fraction (r=0.46, p<0.0001). Conduit strain rate was significantly related with the left atrial volume index (r=0.42, p=0.0002), average E/e' (r=0.39, p = 0.0001), E/A ratio (r = -0.32, p = 0.027), left atrial ejection fraction (r=-0.39, p=0.0002) and blood pressure values (r=0'39, p=0.0001). Multiple linear regression model composed of the former values, blood pressure measurements, basal heart rate and body mass index showed a coefficient of determination of 55%. Left atrial conduit strain and reservoir strain was significantly lower in diastolic dysfunction patients (13.7 vs 17.7, p = 0.014 and 11.05 vs 13.6, p= 0.049, respectively)

CONCLUSIONS

In our group of patients, diastolic parameters were significantly correlated with left atrial strain values. The patients with diastolic dysfunction showed a significantly lower left atrial strain values. Left atrial strain may become a useful tool for diastolic assessment in future clinical practice.

Keywords: left atrial function, speckle tracking, diastolic dysfunction, LA strain, diastolic filling pattern.

INTRODUCCIÓN

El análisis de la función auricular tiene un papel esencial en la evaluación de la diástole del ventrículo izquierdo (VI). La aurícula izquierda (AI) regula el llenado ventri-

cular a través de tres fases: reservorio (retorno de sangre desde las venas pulmonares durante la sístole ventricular), conductual (paso de sangre hacia el VI durante la protodiástole) y contráctil (contracción activa de la aurícula en telediástole, contribuyendo hasta un 15-30% al volumen sistólico)[1].

La función de AI se estimaba clásicamente mediante angiografía y micromanometría. Actualmente disponemos de métodos no invasivos que permiten la evaluación de la anatomía y función de AI, predominantemente ecocardiográficos. La estimación volumétrica auricular (más adecuada que la medición lineal), es un marcador fundamental de disfunción diastólica crónica, ampliamente relacionado con un peor pronóstico cardiovascular[2].

Por otra parte, el estudio del llenado diastólico mediante doppler pulsado entre los extremos de las valvas de la válvula mitral (onda E de llenado temprano y onda A de llenado tardío), el análisis del movimiento de la válvula mitral mediante doppler tisular y la evaluación del flujo en venas pulmonares son las técnicas más extendida para el análisis directo de la diástole ventricular.

A pesar de que estos parámetros han contribuido de forma fundamental a la comprensión de la fisiopatología del corazón sano y enfermo, presentan una serie de limitaciones, como la deficiencia de la ventana acústica, el falso acortamiento de la cámara cardiaca (foreshortening) y la reproducibilidad inter e intraobservador.

El estudio ecocardiográfico mediante speckle tracking es una herramienta prometedora para el estudio de deformación miocárdica[3]. Esta técnica identifica patrones específicos del miocardio (llamados "speckle" o "puntos") siguiendo su movimiento a lo largo del ciclo cardiaco. Esto presenta una serie de ventajas con respecto a los métodos anteriores, siendo ángulo-independiente y menos limitado por reverberación o artefactos[4].

El objetivo de este estudio fue el análisis de la función auricular relacionando los métodos ecocardiográficos clásicos (doppler y estudio volumétrico) con los parámetros de strain auricular y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) habituales.

MÉTODOS

Población de estudio

Se reclutaron un total de 122 pacientes remitidos para la realización de un ecocardiograma de esfuerzo entre agosto y octubre de 2016, en su mayor parte para descartar enfermedad coronaria (véase figura 1).

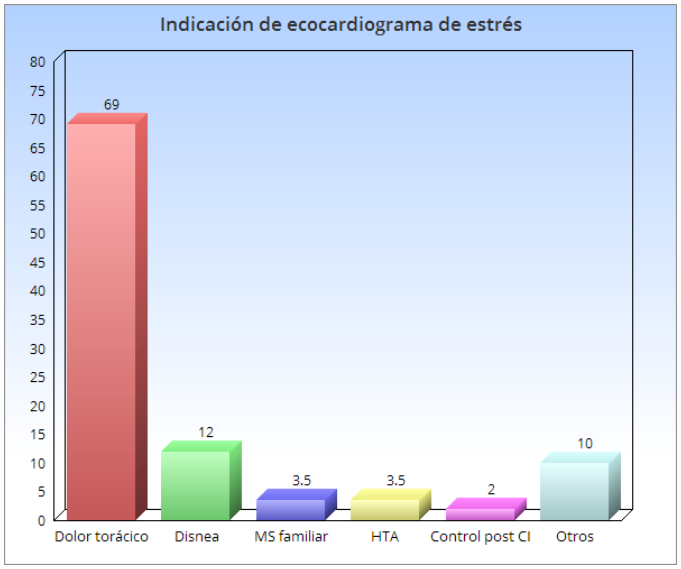


Figura 1. Motivo de indicación de prueba de esfuerzo

El grupo de estudio de 113 pacientes se definió tras excluir 9 pacientes con FEVI inferior al 50%. Se recogió una serie de variables clínicas en el momento de la prueba de esfuerzo: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), historia de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia, cardiopatía isquémica, antecedentes de ICTUS o fibrilación auricular (FA). Ninguno de los pacientes se encontraba en FA en el momento de la inclusión.

Ecocardiografía

Se realizó un ecocardiograma transtorácico en posición de decúbito lateral izquierdo empleando un sistema de ultrasonido comercial (iE33, Philips Medical Systems). Se analizaron las dimensiones de AI, VI y la fracción de eyección de VI mediante la técnica de sumación de discos de acuerdo con las últimas guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Se evaluaron los parámetros estándar de función diastólica: la velocidad de flujo transmitral (onda E y onda A), la velocidad diastó-

lica del anillo mitral septal y el ratio E/e' para estimar las presiones de llenado de VI. De acuerdo con las guías, se diagnosticó de disfunción diastólica a los pacientes que cumplían los criterios presentados en la figura 2.

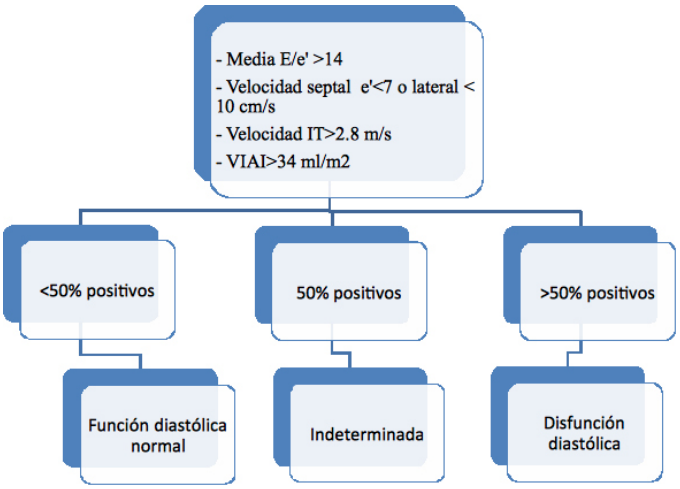


Figura 2. Diagnóstico de disfunción diastólica (ASE 2016). IT: Insuficiencia tricúspide. VIAI: Volumen idexado de aurícula izquierda.

Análisis speckle tracking de AI

Se recogieron los planos habituales apical 4 y 2 cámaras durante dos ciclos y se almacenaron para en análisis posterior. Se estableció el inicio del complejo QRS como punto de referencia para el análisis del strain auricular. Se trazaron de forma manual los bordes endocárdicos de la AI, definiéndose de forma automática la región de interés. Las diferentes fases de strain auricular se identificaron según la curva trazada: pico de strain sistólico (fase de reservorio auricular), valor de strain durante el llenado pasivo de VI (fase conductual) y el strain durante el pico de contracción auricular. La función de reservorio auricular fue determinada por el pico de strain sistólico, la función conductual se definió como la diferencia del valor del pico sistólico del strain – strain durante el llenado pasivo de VI y la función contráctil se evaluó según el valor de strain en fase contráctil (figura 3).

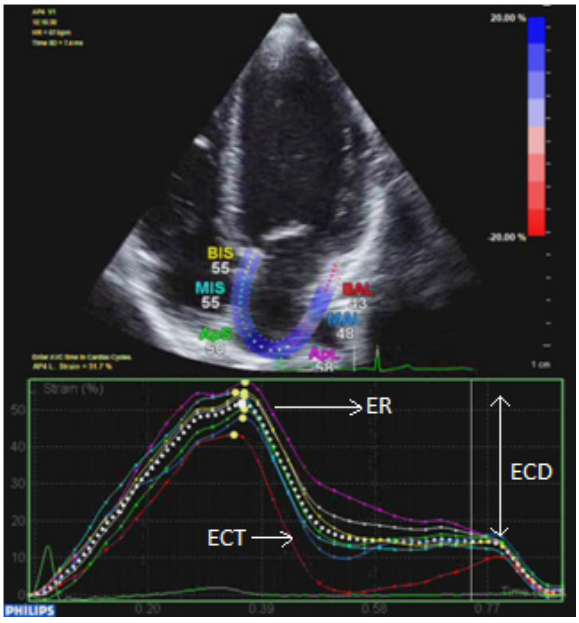


Figura 3. Vista de 4 cámaras con el trazo endocárdico de aurícula izquierda. Curva normal de strain longitudinal (%) en la parte baja de la imagen. ER: Strain en fase de reservorio. ECT: Strain en fase contráctil. ECD: Strain en fase conductual.

En cuanto a la curva de strain rate, se determinaron 3 valores: un primer pico positivo (SR durante el llenado ventricular) y dos picos negativos, el primero en protodiástole (SR durante la fase conductual) y el segundo inmediatamente después de la onda P (SR durante la fase contráctil). (Figura 4)

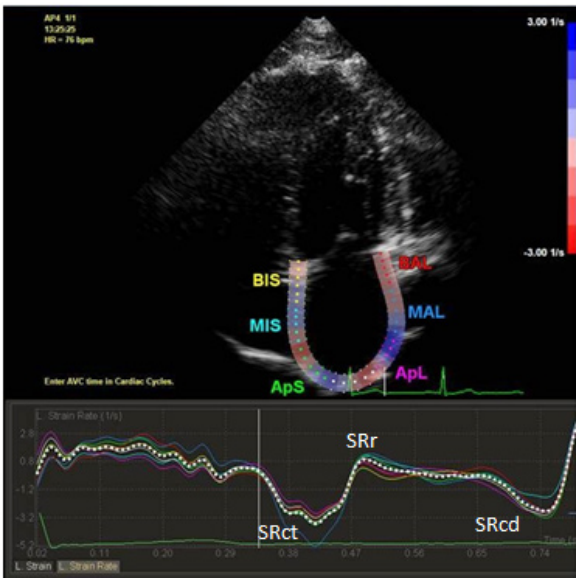


Figura 4 Vista de 4 cámaras con el trazo endocárdico de aurícula izquierda. Curva normal de strain longitudinal (s-1) en la parte baja de la imagen. SRr: Strain rate en fase de reservorio. SRcr: Strain rate en fase contráctil. SRcd: Strain rate en fase conductual.

Análisis estadístico

Los datos recogidos se expresan en media ± desviación estándar para variables cuantitativas y en porcentajes para variables categóricas. El análisis de correlación entre los valores de función auricular clásica (FEAI y análisis de patrón diastólico) con los valores de strain auricular se realizó con los coeficientes de correlación de Pearson. Se utilizó un análisis de regresión logística para evaluar las asociaciones entre los valores anteriores (SRcd, VAI, E/e', relación E/A, FEAI, TA) junto con los valores de frecuencia cardiaca (fc) y el índice de masa corporal (IMC).

Resultados

Características clínicas y ecocardiográficas

De nuestro grupo de 113 pacientes analizados, el 53% fueron mujeres, con una edad media de 61.1±13.5 años. Los datos clínicos de los pacientes se resumen en la tabla 1. Los pacientes presentaron una prevalencia esperada de factores de riesgo cardiovascular. Todos los sujetos del estudio tenían una FEVI preservada, con una media de 60.9±3.4%. El 24% de los pacientes cumplían criterios de disfunción diastólica y el 15 % presentaron una función diastólica indeterminada. Los valores medios de strain se presentan en la tabla 2.

Tabla 1: Características basales demográficas y ecocardiográficas de los pacientes	
Edad	61.1±13.5
Sexo (Mujeres)	62 (53%)
IMC	28.3 ± 4.54
Antecedentes c. isquémica	26 (22%)
HTA	74 (61%)
DLP	65 (54%)
DM	17 (14%)
ICTUS	4 (3%)
IRenal	15 (12%)
Antecedentes de FA	6 (5%)
FEVI	60.9±3.4
Volumen AI indexado	27.9 ±10 ml
Fracción eyección AI	45.4±12.5%
Onda E basal (m/s)	0.79±0.19
Onda A basal (m/s)	0.82±0.21
Onda E' septal (cm/s)	7.5±2.5
Relación E/A	1.04±0.49
Relación E/E'	11.8±5
Strain longitudinal pico global	28.95356 ± 9.18757
Strain rate pico global	1.789888 ± 0.5819945
Volumen AI indexado	27.9 ±10 ml
Fracción eyección AI	45.4±12.5%

Tabla 1. Los valores se presentan como media ± DE o %. IMC: Índice de masa corporal. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. AI: Aurícula izquierda.

Tabla 2: Valores medios de strain auricular	
Fase de reservorio %	29±8.55
Fase conductual %	17.6±6.1
Fase contráctil %	12.2± 5.4
Strain rate reservorio, s-1	1.81±0.58
Strain rate conductual, s-1	-1.66±0.58
Strain rate contráctil, s-1	-2.4±0.68

Tabla 2. Los valores se presentan como media ± DE o %.

Análisis de correlación

Se objetivó la presencia de una correlación significativa y negativa entre el strain en fase de reservorio con el volumen indexado de aurícula izquierda (r=-0.42, p=0.0004). Asimismo, el valor de strain que mejor se correlacionó con el patrón E/e' fue el de strain rate en fase conductual (r=0.3, p = 0.0043). Encontramos que, en nuestro grupo, el valor que presentaba una mayor correlación con la fracción de eyección de aurícula izquierda fue el strain en fase conductual (r=0.46, p<0.0001).

Se objetivó la presencia de una correlación significativa

entre el strain rate medido en fase conductual con el volumen indexado de aurícula izquierda (r=0.42, p=0.0002), el valor de E/E' (r=0.39, p = 0.0001), la relación E/A (r = -0.32, p = 0.027), la fracción de eyección de aurícula izquierda (r=-0.39, p=0.0002) y las cifras de tensión arterial (r=0'39, p=0.0001).

Se analizó un modelo de regresión lineal múltiple compuesto por los valores anteriores asociados a las cifras de tensión arterial, frecuencia cardiaca basal e IMC, obteniendo un coeficiente de determinación de 55%.

Los pacientes que cumplían criterios de disfunción diastólica eran más frecuentemente hipertensos y con mayor prevalencia de insuficiencia renal sin diferencias significativas con respecto al resto de las características basales (tabla 3). Este grupo de pacientes presentó un valor significativamente más bajo de strain en fase conductual (13.7 vs 17.7, p = 0.014), (figura 4) y de strain en fase reservorio (11.05 vs 13.6, p= 0.049).

TABLA 3: Características basales y strain en pacientes con y sin disfunción diastólica

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	**SÍ**	**NO**	**Significación**
Edad	63±15.1	60.1±13.6	
Sexo (Mujeres)	58%	58%	
IMC	29.71 ± 5.5	27.6 ± 4.1	
Antecedentes c. isquémica	21.8%	22.8%	
HTA	78%	52%	0.027
DLP	48%	58%	
DM	17%	14%	
ICTUS	4 (3%)	3%	
IRenal	22%	7%	0.04
Antecedentes de FA	0%	4%	
Strain conductual, %	13.7	17.7	0.014
Total (n)	73	23	

Tabla 3: Los valores se presentan como media ± DE o %. IMC: Índice de masa corporal. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. AI: Aurícula izquierda.

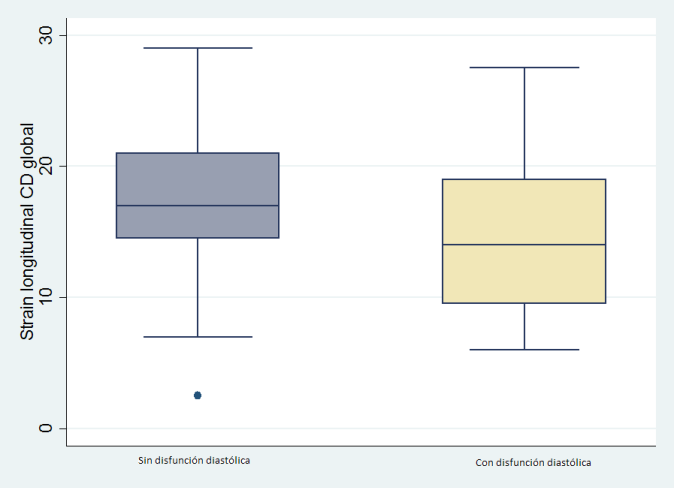


Figura 4: La media de strain longitudinal global medida en fase conductual es significativamente mayor en pacientes sin disfunción diastólica.

DISCUSIÓN

Los hallazgos del estudio demuestran que el análisis del strain de aurícula izquierda mediante speckle tracking es factible, fácil de realizar y puede presentar ventajas adicionales al estudio habitual de disfunción diastólica. El remodelado y la dilatación auricular son patrones característicos de disfunción diastólica y conllevan un fuerte impacto en el pronóstico cardiovascular[5]. De hecho, epidemiológicamente, la función auricular parece desempeñar un papel importante como factor de riesgo para la mortalidad por todas las causas. En particular, la fracción de eyección de AI es superior al volumen de AI indexado como predictor de mortalidad, incluso tras el ajuste por FRCV clásicos y parámetros de VI[6].

En la última década, se está incrementando el uso del strain auricular para el análisis de la función auricular, ya que puede superar las limitaciones del doppler tisular (dependencia angular) y del estudio volumétrico (acortamiento auricular o "foreshortening", baja sensibilidad para la detección de la disfunción auricular en estadios iniciales).

Los tres componentes del strain auricular son fundamentales para mantener un llenado ventricular adecuado. En este estudio, hemos comprobado que los valores de strain (principalmente en fase de reservorio y conductual) presentan una correlación significativa con los parámetros habituales de estudio de disfunción diastólica, siendo significativa en un modelo de regresión lineal múltiple. Uno de los principales determinantes de la función de reservorio auricular es la función sistólica de VI. En nuestro estudio, todos los pacientes tenían una FEVI conservada, incluso aquellos con disfunción diastólica, por lo que podemos deducir que la disminución de la complianza auricular fue el principal factor de la baja capacidad de deformación de la aurícula (medida mediante strain) en nuestro grupo de estudio.

Por otra parte y de acuerdo a estudios previos[7], hemos comprobado, en base al estudio bidimensional de la función de AI mediante speckle tracking, que los pacientes con disfunción diastólica presentaban una función auricular en fase conductual significativamente menor que aquellos que no la presentaban o, dicho de otro modo, que la función conductual de AI se asocia de un modo significativo a la presencia de disfunción diastólica.

Estos hallazgos sugieren un posible papel del estudio de función auricular mediante strain para el diagnóstico de disfunción diastólica, sobre todo en pacientes con un patrón de flujo mitral indeterminado o en aquellos en los que no se consigue una alineación doppler adecuada. De hecho, existen estudios que concluyen que la relación E/e' no presenta una correlación adecuada con la presión de llevado en pacientes con FEVI conservada.[8]Por otra parte, y de acuerdo a las guías de disfunción diastólica, muchos pacientes presentan valores discrepantes de disfunción diastólica, lo que conlleva un diagnóstico "indeterminado". El uso emergente de nuevos parámetros, como el strain auricular, puede ser un área de interés emergente, capaz de reflejar la presencia de disfunción diastólica en pacientes con FEVI conservada y más allá de los parámetros clásicos de llenado mitral.

LIMITACIONES

Se trata de un estudio unicéntrico con un tamaño de muestra limitado extraído de pacientes remitidos para una prueba de esfuerzo, con el consiguiente sesgo de selección que puede conllevar. Por otra parte, seguimos el criterio de disfunción diastólica recientemente publicado por las guías ASE en 2016, con una zona gris para el diagnóstico de disfunción diastólica. Según los criterios actuales, en nuestro estudio 17 pacientes (que representa

el 15% de nuestro grupo) tenían una función diastólica indeterminada. Por último, aunque el strain auricular es factible, requiere acceso y cierta familiaridad con el software de speckle tracking, cada vez más disponible en la práctica clínica, pero todavía de uso predominante en investigación.

CONCLUSIONES

El análisis de strain auricular mediante ecocardiografía 2D constituye una herramienta sensible para el estudio de la función auricular, siendo un instrumento útil para el diagnóstico de disfunción diastólica. Nuevos estudios sobre el tema permitirán aclarar si la incorporación del strain a los parámetros actuales de estudio de disfunción diastólica pueda disminuir la frecuencia de pacientes clasificados como "función diastólica indeterminada".

Bibliografía

1. Gustavo G. Blume, Christopher J. Mcleod, Marion E. Barnes, James B. Seward, Patricia A. Pellikka, Paul M. Bastiansen, and Teresa S.M. Tsang. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. European Journal of Echocardiography (2011) 12, 421–430.

2. Tsang TS1, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. Am J Cardiol. 2002 Dec 15;90(12):1284-9.

3. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. J Am Soc Echocardiogr. 2014 May;27(5):463-78.

4. Thomas H. Marwick, MD, PHD. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography Ready for Prime Time? J Am Coll Cardiol 2006;47:1313–27

5. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ,Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. Circulation 1995;92:835-41.

6. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, Berry JD, Patel PC, Markham DW, Levine BD, Chin KM, de Lemos JA, Peshock RM, Drazner MH. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. Eur Heart J. 2013;34(4):278–85.

7. Otani K, Takeuchi M, Kaku K, Haruki N, Yoshitani H, Tamura M, et al. Impact of diastolic dysfunction grade on left atrial mechanics assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2010;23:961-7.

8. Dokainish H, Nguyen JS, Sengupta R, et al. Do additional echocardiographic variables increase the accuracy of E/e0 for predicting left ventricular filling pressure in normal ejection fraction? Anechocardiographic and invasive hemodynamic study. J Am Soc Echocardiogr 2010;23:156–61.

AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRETINA. AVANCES EN DIAGNÓSTICO Y TERAPEÚTICA.

TRANSTHYRETIN CARDIAC AMYLOIDOSIS. RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT.

Daniel Cantero Lozano[1], Juan Manuel Salvador Casabón[1], Adrián Riaño Ondiviela[1], Paula Morlanes Gracia[1], Arturo Andrés Sánchez[1], Guillermo Pinillos Francia[1]. Jara Gayan Ordás[1]. Pablo Revilla Martí[1]. Javier Escota Villanueva[1]

1.-Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

RESUMEN

La amiloidosis cardíaca es aquella afección del corazón que resulta del depósito de material amiloide a nivel cardíaco, ya sea englobado dentro de un cuadro sistémico o afectando a este de forma localizada. La transtiretina produce una de las formas más frecuentes de amiloidosis cardíaca, tanto en su forma genética como por su forma natural (wild-type). En los últimos años se ha profundizado en las herramientas diagnósticas y en el desarrollo de moléculas para prevenir la inexorable progresión de esta entidad. El presente artículo pretende realizar una revisión de la literatura publicada para intentar aclarar tanto la clínica de esta enfermedad como el proceso diagnóstico y conocer en qué punto nos encontramos actualmente en lo que a la terapéutica se refiere.

Palabras Clave: Amiloidosis. Transtiretina. Gammagrafia

ABSTRACT:

Cardiac amyloidosis is a heart disorder due to the extracelular deposition of amyloid material, either as part of a systemic disease or as a localized cardiac involvement. Transthyretin produces one of the most frequent forms of cardiac amyloidosis, both in its genetic form and its natural form (wild-type). Recently, not only diagnostic tests have been developed, but also other kind of tools, such as molecules, have been created in order to prevent the inexorable progression of this entity. The aim of this article is to review the current literature so as to clarify both the clinical symptoms and the diagnostic process of this disease as well as trying to elucidate the point of the therapy in which we are.

Keywords: **Amyloidosis. Transthyretin. Scintigraphy**

Abreviaturas:

ATTR: Amiloidosis cardiaca por transtiretina
ATTRwt: Amiloidosis cardiaca por transtiretina forma natural (previamente senil)
ATTRm: Amiloidosis cardiaca por transtiretina forma hereditaria

Autor para correspondencia: Daniel Cantero Lozano
Avenida San Juan Bosco 15, 50009, Zaragoza, España.
E-mail: tiagokanteiro@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Entendemos por amiloidosis cardíaca a aquella afección del corazón que resulta del depósito de amiloide a nivel cardíaco, ya sea englobado dentro de un cuadro sistémico o afectando a este de forma localizada. Diversos tipos de proteínas proamiloideas pueden dar lugar a depósitos en el corazón, siendo responsable cada uno de ellos de una entidad con una clínica, evolución, diagnóstico y tratamiento específico. La transtiretina produce una de las formas más frecuentes de amiloidosis cardíaca, tanto en su forma genética como por su forma natural (wild-type). El estudio profundo de su fisiopatología, así como los avances en el campo de la imagen cardíaca y estrategia diagnóstica, ha contribuido en los últimos tiempos a conseguir etiquetar un mayor número de casos. Muchas moléculas que pretenden modificar el curso de la enfermedad se encuentran en estos momentos en la fase final de ensayos clínicos, por lo que es esperable que en un futuro próximo dispongamos de estos tratamientos que puedan retrasar o aplacar el desarrollo de esta enfermedad

AMILOIDOSIS CARDÍACA.

La amiloidosis es una enfermedad producida por depósito extracelular de fibras provenientes de proteínas solubles que, tras sufrir un plegamiento anómalo, agregan y terminan depositándose en diferentes órganos y sistemas. Dichos depósitos se tiñen con rojo Congo dando lugar a una refringencia verde manzana bajo luz polarizada. Existen más de 30 tipos de proteínas precursoras de amiloide, de las cuales sólo 5 lo hacen de forma significativa a nivel cardíaco:

- Cadenas ligeras dando lugar a amiloidosis primaria AL, la forma más común en los países desarrollados, típicamente en el contexto de una discrasia de células B y que afecta en un 50% de casos al corazón.
- Componente sérico A, dando lugar a la amiloidosis secundaria AA. Forma más común en países subdesarrollados, en clara relación con procesos infecciosos e inflamatorios crónicos y que raramente afecta al corazón.
- Apolipoproteina Ay fibrinógeno de herencia autosómica dominante. Ambas presentan un grado de afectación cardiaca variable y tropismo por el riñón.
- Transtiretina (TTR), que origina amiloidosis por TTR. Es una proteína de transporte sintetizada en el hígado, cuyo depósito da lugar a dos formas clínicas; la hereditaria o ATTRm y la forma natural o ATTRwt. Ambas serán objeto de esta revisión.

AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRETINA

- **Forma hereditaria:** es una entidad rara, con una prevalencia inferior a 1 por cada 100000 habitantes, causada por mutaciones en el gen de la transtiretina de carácter autosómico dominante y penetrancia variable[1], de las cuales se han descrito más de 100 mutaciones, siendo la Val30Met la más común y endémica en Portugal, Japón y Suecia y en algunas zonas de España como la isla de Mallorca (donde se estima una prevalencia cercada a 3 por cada 100000 habitantes)[2], que da lugar a afectación predominantemente neurológica y disautonomía con afectación cardiaca en aproximadamente el 50%[3], que condiciona el pronóstico y la Val122Ile altamente prevalente en raza negra. Esta última se asocia a un aumento de riesgo cercano al 50% de desarrollo de clínica de insuficiencia cardíaca[4], presentando clínica de neuropatía en un cuarto de los casos y mayoritariamente de intensidad leve4.

- **Forma natural (ATTRwt):** esporádica con inicio típico a partir la séptima década de la vida y predilección por el sexo masculino. Afecta al músculo cardíaco de forma constante por lo que su afectación clínica constituye la manifestación fundamental[1,5]. Asocia manifestaciones extracardíacas como síndrome del túnel carpiano o estenosis del canal lumbar.

Manifestaciones clínicas de ATTR

El material amiloide puede infiltrar cualquier tejido cardíaco, ya sea músculo o el aparato excitoconductor. La insuficiencia cardiaca es la forma más frecuente de presentación. Es de predominio diastólica y se produce por empeoramiento de la distensibilidad miocárdica debido al engrosamiento de las paredes por dicho infiltrado[5,6]. La presencia de clínica sincopal es habitual y se produce por disautonomía No es infrecuente encontrar clínica anginosa por depósito vascular en vasos intramiocárdicos, mostrando característicamente arterias epicárdicas sin

lesiones[6]. Las alteraciones en la conducción eléctrica en el nodo sinusal y auriculoventricular no son infrecuentes y en ocasiones pueden constituir la primera manifestación de la enfermedad, pudiendo precisar implante de marcapasos[5,6,7]. La presencia de arritmias auriculares como la fibrilación o el flutter son el resultado de la dilatación progresiva de las aurículas y se asocian a un elevado riesgo de tromboembolias[5,6]. Menos frecuente es la muerte súbita, que se suele deber más a disociación electromecánica que a arritmias ventriculares[6,7].

A nivel extracardíaco la amiloidosis suele cursar con afectación dermatológica ocasionando la púrpura periorbitaria, que es casi patognomónica[8,9] y la fragilidad capilar. Otras entidades como el síndrome del túnel carpiano, la polineuropatía sensitiva y la afectación renal con proteinuria que puede llegar a rango nefrótico son también frecuentes. La aparición de macroglosia, por el contrario, es poco común en este tipo de amiloidosis, siendo más frecuente su hallazgo en la AL.

Pruebas diagnósticas.

Electrocardiograma: la presencia de bajos voltajes (<10mm en precordiales y <5 en extremidades) en contexto de hipertrofia del VI demostrada por ecocardiografía, debe sentar la sospecha, pero aparece entre el 25-50% de los casos según la serie consultada[10]. El hallazgo más frecuente es la aparición de un patrón de pseudoinfarto[10], bloqueos o arritmias supraventriculares

Biomarcadores: existe menor correlación entre la elevación de NTproBNP y troponinas cardíacas con la ATTR en comparación con la afectación cardíaca por amiloidosis AL[1].

Ecocardiografía: es muy característico el hallazgo de un patrón de miocardiopatía restrictiva con un ventrículo izquierdo normal o pequeño con hipertrofia concéntrica y FEVI preservada o levemente disminuida, en ausencia de otras causas de HVI1,[10]. Se ha sugerido el aspecto granular o "sparkling" como típico de esta enfermedad[10]. El uso del doppler transmitral permite identificar una disminución de la relación E:A en fases iniciales y un patrón restrictivo en fases finales. Es propio de esta entidad un strain longitudinal global disminuido (-12,2%) con preservación apical[11]. Otros signos evidenciables incluye en la dilatación biauricular, derrame pericárdico ligero

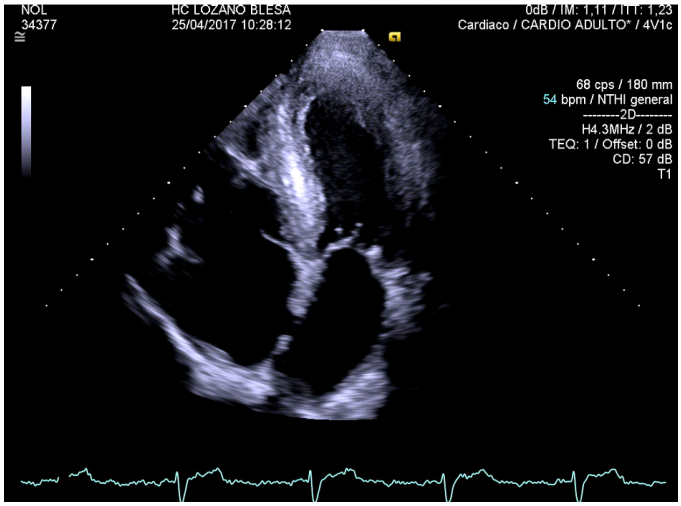


Figura 1 :Ecocardiograma en paciente con ATTRwt que muestra hipertrofia VI concéntrica con dilatación auricular.

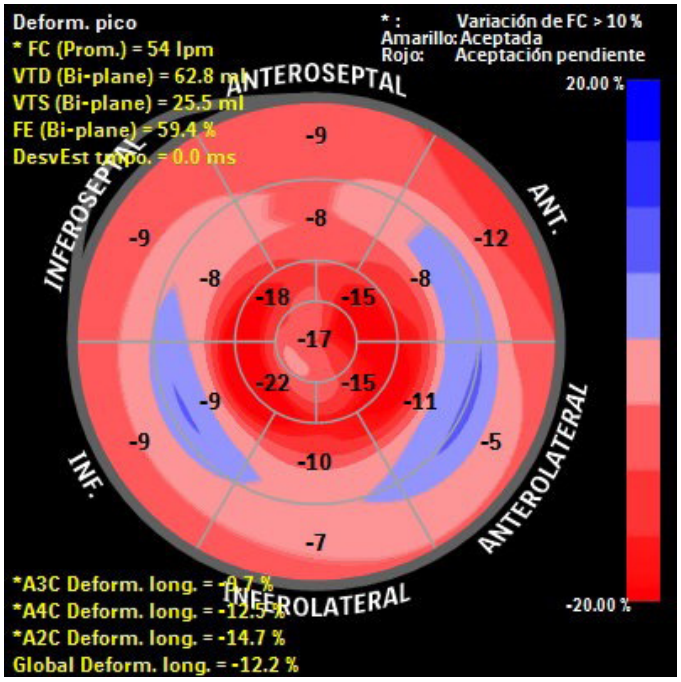


Figura 2: GLS disminuido con preservación apical

Cardiorresonancia: es una prueba fundamental, en especial en el diagnóstico precoz. Entre los datos sugestivos de amiloidosis destacamos la presencia de realce tardío de gadolinio con patrón subendocárdico global (prácticamente patognomónico, pero presente sólo en un 25% de casos) aunque es más frecuente el patrón transmural[5,10], valores elevados de T1 nativo[10] (mayores que en miocardipatía hipertrófica) y aumento de volumen extracelular (similar a lo que ocurre en zonas de infarto)[12]. Estas dos últimas técnicas son especialmente útiles en el diagnósti-

co precoz.

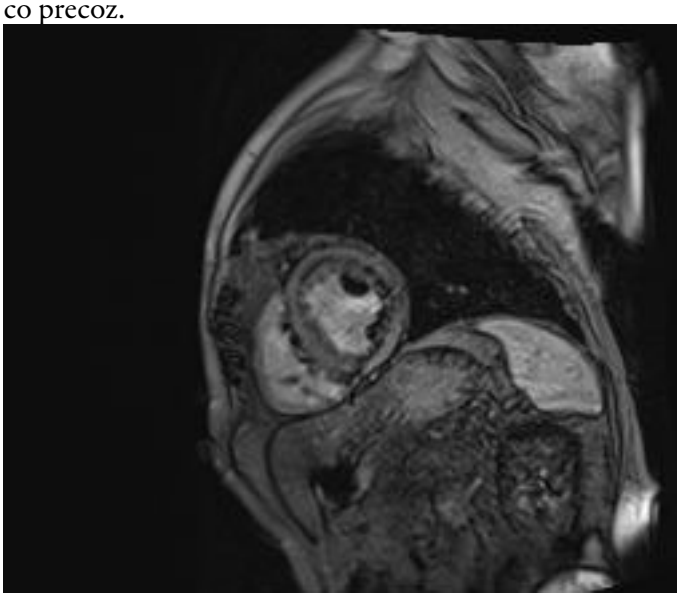


Figura 3: Cardiorresonancia: patrón de realce subendocárdico en eje corto prácticamente patognomónico de amiloidosis.

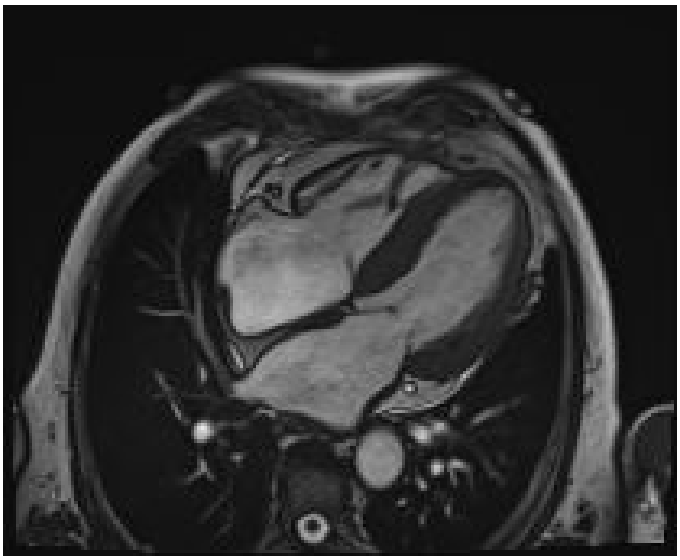


Figura 4: HVI por resonancia en paciente con amiloidosis

Gammagrafia cardíaca con difosfonato de Tecnecio: muy sensible y específica. Especialmente útil en el diagnóstico de ATTR cuando la ecocardiografía y la resonancia son normales y en el diagnóstico diferencial entre amiloidosis TTR y AL[13]. Los pacientes con amiloidosis TTR presentan una captación cardíaca moderada o intensa y distribución biventricular o ventricular, mientras que los afectos por amilodosis AL presentan captación nula o ligera[13]. Los familiares sanos de pacientes portadores de la mutación no presentan captación.

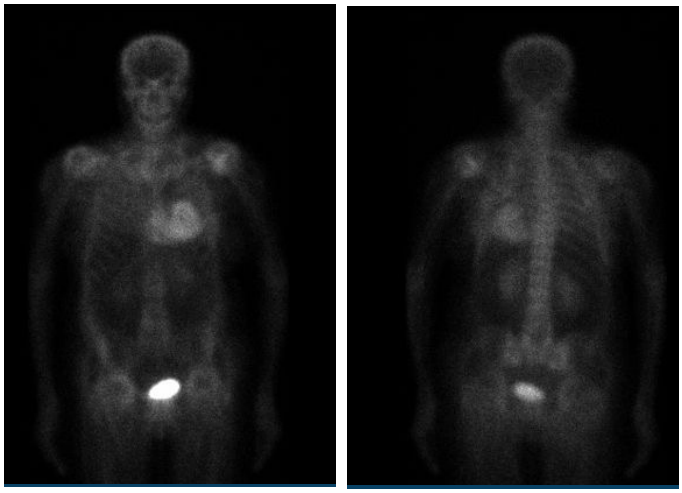


Figura 5: Gammagrafía con 99Tc-DPD: A. Captación biventricular intensa de 99TcDPD en paciente con ATTRm. B. Captación biventricular intensa en paciente con ATTRwt

Diagnóstico invasivo: previamente era imprescindible para establecer el diagnóstico la demostración histológica de material amiloide en muestras extracardíacas o mediante biopsia endomiocárdica[10], que solamente se realizaba cuando no se conseguía demostración extracardíaca. Una biopsia negativa de un órgano no afecto no excluye el diagnóstico[1]

Actualmente la indicación de estudio histológico queda restringido fundamentalmente al diagnóstico diferencial con amiloidosis cardíacas causadas por otros materiales amiloideos que presentan gammagrafia con ^{99}Tc-DPD positivo con evidencia de proteína monoclonal en estudio hematológico[5]

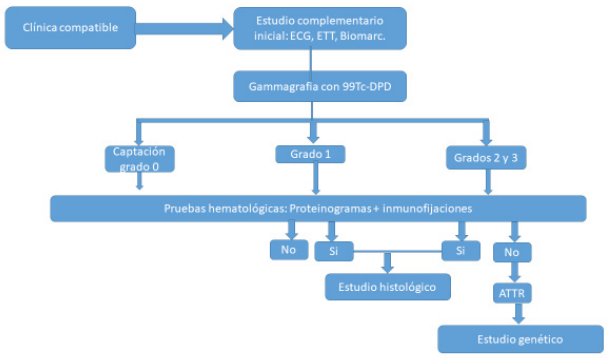


Figura 6 .- Algoritmo diagnóstico en paciente con sospecha de amiloidosis cardíaca5

Diagnóstico no invasivo: se basa en la demostración de

amiloidosis cardíaca mediante captación moderada o intensa en la gammagrafía con Tc-DPD, junto con la exclusión de la presencia de una proteína monoclonal[14]. Se asume el diagnóstico en estos casos con una sensibilidad y valor predictivo positivo del 100% para ATTR[14].

Tratamiento de la amiloidosis por transtirretina: diferenciamos entre el manejo sintomático y el tratamiento modificador de pronóstico.

En lo que al tratamiento médico se refiere, los diuréticos son la base del tratamiento de la insuficiencia cardíaca[5,6]. El uso de betabloqueantes queda circunscrito a las situaciones de dificultad para control de frecuencia cardíaca debido a la presencia de trastornos de conducción. La digoxina y los calcioantagonistas están contraindicados[5,6]. No está indicado el implante de marcapasos o DAI profiláctico[15]. De la importancia de la contribución de la contracción auricular al gasto cardiaco se deduce la importancia del mantenimiento del ritmo sinusal. Es una patología con alto riesgo tromboembólico, por lo que la anticoagulación juega un papel primordial[6].

No existe actualmente ningún tratamiento específico de la ATTR. Hasta este momento en el trasplante hepático aislado o combinado con el trasplante cardíaco constituía la mejor forma para controlar el órgano de origen de la síntesis de transtiretina. Globalmente se han realizado aproximadamente 2000 trasplantes hepáticos por este motivo, ofreciendo una supervivencia variable según las series, pero que incluso supera el 50% a 20 años para la mutación Val30Met. Tras el trasplante se puede producir la síntesis y depósito progresivo de transtiretina nativa (salvaje)[16], y como tal, presenta tropismo por el músculo cardíaco, pudiendo provocar disfunción clínica relevante. Entre los 2063 trasplantes reportados, 46 de ellos fueron combinados de hígado y corazón, de hígado y riñón y solamente 4 fueron trasplantes simultáneos corazón-hígado-riñón. La mayoría de trasplantes hígado – corazón se realizan sobre pacientes no Val30Met. Esto puede explicarse por la mayor y más temprana predisposición a la miocardiopatía de estos pacientes, que puede progresar incluso después del trasplante hepático[16].

En base a la experiencia clínica acumulada con el seguimiento de pacientes tratados mediante trasplante hepático por ATTR, se han identificado una serie de factores prequirúrgicos que se asocian con peor pronóstico, por lo que, dada la escasez de órganos disponibles, se han identificado una serie de factores para la selección de pacientes candidatos a dicho tratamiento. Entre ellos destacamos la edad < 50 años, duración de los síntomas < 7 años, índice de masa corporal no disminuido, ausencia de disfunción autonómica severa, ausencia de afectación cardiaca o renal relevante[16]

Actualmente se encuentran en fase de desarrollo diversos compuestos que actúan en diversos puntos de la cascada amilogénica, suprimiendo la síntesis, estabilizando los depósitos y favoreciendo su eliminación

El ARN de transferencia (siARN) y los oligonucleósidos antisnetido (OAS) persiguen inhibir la síntesis hepática de precursores amiloideos. El Pasitran (perteneciente al grupo de siARN y en fase II) ha demostrado una reducción de producción de TTR del 80% y estabilidad en parámetros ecocardiográficos[17]. Estabilizando la transtiretina actúan el Tafamidis empleado hasta el momento ante clínica neurológica, ha demostrado estabilización ecocardiográfica en afectación cardiaca (actualmente en fase III, estudio ATTR-ACT)[18] y el Diflunisal. Contribuir a la eliminación de los depósitos es el mecanismo fundamental de actuación de la Doxiciclina combinada con el ácido taurodesoxicólico que en un estudio en fase II han conseguido evidenciar mejoría del GLS[19]. A este mismo nivel ejercen su acción la epigalocatequina-3 galato y el anticuerpo monoclonal PRX004.

CONCLUSIONES

La amiloidosis cardíaca por depósito de transtiretina es una entidad infradiagnosticada en la actualidad. El desarrollo de técnicas de imagen en Cardiología permite el diagnóstico sin ser imprescindible la demostración histológica en la actualidad. Gran cantidad de moléculas se encuentran en fase de desarrollo, por lo que es esperable que en los próximos años dispongamos de herramientas para bloquear o, al menos, retrasar el curso de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2451–2466

2. Reinés JB, Vera TR, Martín MU, et al. Epidemiology of transthyretin associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llátzer Hospital descriptive study. Orphanet J Rare Dis. 2014;9–29

3. Ripoll-Vera T, Buades J, Cisneros E, et al. Daño cardiaco en una cohorte de pacientes con amiloidosis por trasntiretina por la mutación Val30Met. Rev Esp Cardiol. 2017. http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.006

4. Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, et al. Cardiac transthyretin amyloidosis. Heart. 2012;98:1546–1554

5. González-López E, López-Sainz A, García Pavía P, Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Rev Esp Cardiol. 2017: 70 (11) 991-1004

6. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. Rev Esp Cardiol. 2011;64:797–808

7.- González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wildtype transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. Eur Heart J. 2017; 38(24): 1895-1904

8. Rubinow A, Cohen AS. Skin involvement in generalized amyloidosis. A study of clinically involved and uninvolved skin in 50 patients with primary and secondary amyloidosis. Ann Intern Med. 1978;88:781–5

9. Tuñón J., Oliva-Encabo R, Cortés M. Diagnóstico de amiloidosis cardíaca por lesiones cutáneas. Rev Esp Cardiol. 2014; 67(8): 666

10. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. Circulation. 2017;135:1357–1377

11. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. Circulation. 2014;129:1840–1849

12. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. Heart. 2012;98:1436–1441

13. De Haro-del Moral FJ, Sánchez- Lajusticia A, Gómez-Bueno M, Papel de la gammagrafía cardíaca con 99Tc-DPD en la discriminación del subtipo de amiloidosis cardiaca. Rev Esp Cardiol. 2012;655:440-446

14. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016;133:2404–2412

15. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. Heart Rhythm. 2012;9:1069–1075

16. Carvalho A, Rocha A, Lobato L, Liver Transplantation in Transthyretin Amyloidosis: Issues and Challenges. Liver transplant. 21:282–292, 2015

17. Adams D, Coelho T, Conceicao I, et al. Phase 2 open-label extension (OLE) study of patisiran for the treatment of hereditary ATTR (hATTR) amyloidosis: 24-month safety and efficacy in subgroup of patients with cardiac involvement. Eur J Heart Fail. 2017;19 Suppl 1:19

18. Merlini G, Planté -Bordeneuve V, Judge DP, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. J Cardiovasc Transl Res. 2013;6:1011–1020.

19.- . Wixner J, Pilebro B, Lundgren HE, Olsson M, Anan I. Effect of doxycicline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. Amyloid. 2017;24 sup1: 78–79

PAPEL DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO EN EL CIERRE PERCUTÁNEO DE OREJUELA IZQUIERDA

ROLE OF THE TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAM IN THE PERCUTANEOUS LEFT ATRIAL APPENDAGE CLOSURE

Isabel Caballero Jambrina[1], Ainhoa Pérez Guerrero[1], Alejandra Ruiz Aranjuelo[1], Carmen Aured Guallar[1], Pilar Lapuente González[1], Naiara Calvo Galiano[1], Gabriel Galache Osuna[1], Eva Moreno Esteban[1].

1.-Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

RESUMEN:

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente, cuya complicación más grave es el accidente cerebrovascular (ACV) de origen cardioembólico. El cierre percutáneo de la orejuela izquierda (OI) puede reducir el riesgo de ACV en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación oral.

La realización del ecocardiograma transesofágico es absolutamente necesario antes de llevar a cabo el procedimiento, para valorar las posibilidades de éxito, descartar contraindicaciones y hacer las medidas de la orejuela que permiten elegir el tamaño correcto del dispositivo.
Este artículo revisa las indicaciones y contraindicaciones del cierre percutáneo de OI y la monitorización con ecocadiograma transesofágico antes, durante y después del procedimiento.

Palabras Clave: Orejuela izquierda, cierre percutáneo de orejuela izquierda, ecocardiografía, ecocardiografía transesofágica, fibrilación auricular

ABSTRACT:

Atrial fibrillation (AF) is the most frequent arrhythmia, whose most serious complication is cerebrovascular accident (CVA) of cardioembolic origin. Percutaneous closure of the left atrial appendage (LAA) may reduce the risk of stroke in patients with contraindications to oral anticoagulation.

The performance of the transesophageal echocardiogram is absolutely necessary before carrying out the procedure, to assess the chances of success, rule out contraindications and make the measurements of the LAA to choose the correct size of the device.

This article reviews the indications and contraindications for percutaneous closure of LAA and monitoring with transesophageal echocardiography before, during and after the procedure

Key words: Left atrial appendage, Percutaneous left atrial appendage closure Echocardiogram, Transoesophageal echocardiography, Atrial fibrillation

Autor para correspondencia: Isabel Caballero Jambrina
Email: isabelcaballeroj@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente (3-5% de la población mayor de 65 años), cuya complicación más grave es el accidente cerebrovascular (ACV) de origen cardioembólico (15-25% de las complicaciones).
La FA se asocia de forma independiente con un aumento de 2 veces del riesgo de mortalidad por todas las causas en mujeres y de 1,5 veces en varones[1]. La muerte por ACV se puede reducir en gran medida mediante la anticoagulación, mientras que otras muertes cardiovasculares, por ejemplo las causadas por IC o la muerte súbita, siguen siendo frecuentes incluso en pacientes con FA que reciben tratamiento basado en la evidencia. La FA también se asocia con un aumento de morbilidades como la IC y los ACV. Estudios contemporáneos muestran que un 20-30% de los pacientes con ictus isquémico tienen un diagnóstico de FA antes, durante o después del evento inicial.

El riesgo de ACV cardioembólico se mide por las escalas CHADS2 y el CHA2DS2-VASc. El tratamiento con anticoagulación oral (ACO) permanente se recomienda según la Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular[1] para la FA no valvular con un resultado de escala CHA2DS2-VASc≥2 (recomendación IA).

Sin embargo, previamente para los pacientes a los que no se podía anticoagular por riesgo hemorrágico muy alto (medido por la escala HAS-BLED) o con contraindicación para el tratamiento anticoagulante no existía alternativa. Se sabe que la mayoría de los trombos que pueden embolizar se originan en orejuela izquierda (OI), por lo que en los últimos años se ha desarrollado la técnica de oclusión percutánea de la orejuela izquierda para estos pacientes con alto riesgo cardioembólico en los cuales no es posible la ACO. La cirugía de ligadura de OI sin embargo, ha aportado resultados dispares.

Indicaciones cierre orejuela

Según la nueva Guía ESC 2016 de la fibrilación auricular[1] la oclusión de la OI para la prevención de ACV se considera una recomendación IIb con nivel de evidencia B (fig 1).

El cierre percutáneo y la ligadura percutánea de la OI (con la que hay menos experiencia), se han evaluado fundamentalmente a partir de los datos de estudios observacionales y registros. Solo un dispositivo (Watchman) se ha comparado con el tratamiento con AVK en estudios clínicos aleatorizados, el PROTECT AF[2] y el PREVAIL[3].

En estos grupos de datos, la oclusión de la OI fue no inferior al tratamiento con AVK para la prevención de ACV en pacientes con FA y riesgo moderado de ACV, con la posibilidad de tasas de sangrado más bajas en los pacientes que continuaron el seguimiento. Estos datos se confirmaron en un metanalisis de los 2 estudios y sus registros asociados[4].
La oclusión de la OI puede reducir el riesgo de ACV en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación oral.

En un reciente registro europeo[5] se observó una elevada tasa de éxito del implante (98%), con una tasa aceptable de complicaciones relacionadas con el procedimiento (4% a los 30 días).
Fahmy et al[6] han publicado recientemente una serie de 24 pacientes con FA no valvular y antecedentes de hemorragia intracraneal sometidos a cierre de OI, con éxito del procedimiento al alta.
Es necesario realizar más estudios para evaluar la utilidad y el uso de los dispositivos de oclusión de la OI en pacientes no candidatos a ACO o que han sufrido ACV estando ya tratados y estudios que comparen el cierre de OI frente al tratamiento con NACO.
La oclusión quirúrgica[7,8] tiene una recomendación actualmente IIb con nivel de evidencia B (figura 1).

Recomendaciones para la oclusión o exclusión de la orejuela izquierda

Recomendaciones	Clase[a]	Nivel[b]	Ref[c]
Tras la oclusión o exclusión quirúrgica de la OI, se recomienda continuar el tratamiento anticoagulante para la prevención de ACV en pacientes con FA y riesgo de ACV	I	B	461,462
Se puede considerar la oclusión de la OI para la prevención de ACV en pacientes con FA y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante a largo plazo (p. ej., pacientes que han sufrido una hemorragia potencialmente mortal sin una causa reversible)	IIb	B	449,453, 454
Se puede considerar la oclusión/exclusión quirúrgica de la OI para la prevención de ACV en pacientes con FA sometidos a cirugía cardiaca	IIb	B	463
Se puede considerar la oclusión/exclusión quirúrgica de la OI para la prevención de ACV en pacientes sometidos a cirugía de la FA mediante toracoscopia	IIb	B	468

ACV: accidente cerebrovascular; FA: fibrilación auricular; OI: orejuela izquierda.
[a]Clase de recomendación.
[b]Nivel de evidencia.
[c]Referencias que respaldan las recomendaciones.

Fig 1 Nivel de evidencia cierre OI [1]

Tipos de orejuela

Los tipos más frecuentes de orejuela[9] son (figura 2): alita de pollo "chicken wing", manga de viento "windsock", cactus, coliflor "cauliflower". Hay dos tipos de orejuela que pueden ser más dificultosas: bilobuladas y con forma de cono.
Además de las diferentes medidas y descripción de la anatomía de la orejuela, según el tipo, hay diferencias significativas entre presentación de FA, que fue más frecuente en pacientes con orejuela tipo alita de pollo que en aquellos con tipo cactus y coliflor, pero no en comparación con manga de viento[10].

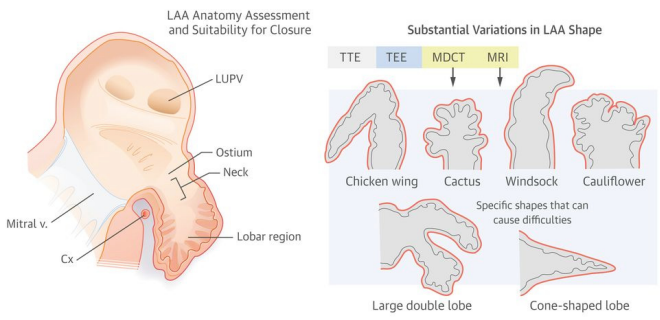


Fig 2 Anatomía de la orejuela izquierda.

Tanto la presencia de trombos como la FA de origen valvular contraindican el cierre percutáneo de orejuela izquierda.

Dispositivos

Los dispositivos desarrollados para el cierre de la OI son[12]:

-PLAATO: fue el primer sistema que salió, actualmente desaparecido del mercado

-Watchman de Boston Scientific: Tiene una membrana de polietileno tereftalato (PET) diseñado para impedir la salida de trombos y favorecer la endotelización, junto con 10 anclajes de fijación activa para sujetar y lograr estabilidad. Se implanta a 10 mm del ostium de la OI y por tanto, no lo cubre.[13]

-Amplatzer Cardiac Plug (ACP) de St. Jude: malla de nitinol muy flexible. El dispositivo es circular se compone de un tapón o lóbulo y un disco unidos por una cintura que actúa de articulación muy flexible, que le permite acomodarse al ser liberado. El lóbulo se implanta a 10-15 mm de profundidad del ostium y el disco cubre por completo el ostium de la OI.[14]

- El tapón o lóbulo se acopla a la pared interna de la OI y los anzuelos o guías de estabilización del lóbulo ayudan a su fijación interna
- El disco está diseñado para cubrir el orificio de entrada de la OI y debe quedar embutido en la misma, traccionado por el tapón.

Ambos dispositivos se implantan por vía transeptal a través de la vena femoral. La diferencia principal radica en su forma.

El estudio PROTECT AF[3] es el único estudio aleatorizado que ha comparado el tratamiento con warfarina con el cierre de OI (Watchman) en pacientes con FA no valvular. El estudio mostró que, pasados cuatro años del comienzo del estudio, el cierre de la OI es superior a la warfarina en lo que era el objetivo primario combinado de ACV, embolia sistémica y muerte CV o no explicada, pero evidenció al principio del estudio una tasa de eventos periprocedimiento, con una incidencia de derrame pericárdico grave del 4.4%. Se atribuyó a la curva de aprendizaje de los operadores, ya que a medida que

aumentaba su experiencia la tasa de complicaciones disminuía y el porcentaje de implantes con éxito mejoró. El dispositivo ACP ha demostrado en observaciones preliminares ser eficaz y aparentemente con menores complicaciones[15,16]

Valoración pre-intervencionismo

La realización del ecocardiograma transesofágico (ETE) es absolutamente necesaria antes de llevar a cabo el procedimiento, para valorar las posibilidades de éxito, descartar contraindicaciones y hacer las medidas de la orejuela que permiten elegir el tamaño del dispositivo[9].

Se debe comprobar que la orejuela está libre de trombos y tiene unas dimensiones adecuadas (longitud, profundidad mínima y un ancho en la zona del implante) a los tamaños de dispositivos actualmente disponibles.

Es importante valorar la variabilidad anatómica de la orejuela izquierda[11]. Su orificio de entrada y cuello es similar a una escalera de caracol, su tamaño puede ser grande (frecuente en FA de larga evolución) o pequeña. A menudo tiene forma ovalada, con diferencias significativas entre su diámetro mayor y menor, y otras veces tiene forma circular. Algunas veces las orejuelas muestran cambios significativos en sus diámetros a lo largo del ciclo cardíaco y que la sobrecarga de volumen puede hacer cambiar sus valores. También se debe prestar atención y describir el número de lobulaciones, su salida y su orientación espacial.

Para realizar el cálculo del diámetro de la zona de liberación del dispositivo (landing zone) (figs 3 y 4):

- Realizar medidas en posición medioesofágica en múltiples planos (0º, 45º, 90º y 135º) para obtener los diámetros menor (45-70º) y mayor del ostium de la orejuela (aproximadamente 135º) y reconstruir mentalmente su anatomía.
- Hay que escoger el diámetro mayor: si la orejuela es circular, todos los diámetros son similares, pero si es ovalada, el diámetro mayor se obtiene por lo general en el plano de 135º.
- Cuando se calcula el diámetro de la zona de aterrizaje con ETE a 45º se utiliza el borde de la pared interna de la OI en la proximidad de la CX, ligeramente hacia el interior y hasta el techo de la OI por lo menos a 10-15mm por debajo del ligamento de Marshall.
- El X-Plane puede ser de gran ayuda para obtener 2 planes ortogonales. Es útil sobre todo en el plano perpendicular a 45º (a 135º).
- El ETE 3D facilita las mediciones: eje mayor, eje menor y es posible planimetrar su área, obteniendo una imagen cualitativa de la orejuela de frente.
- La profundidad de la orejuela varía entre 18-51 mm (media de 31 mm). Los valores máximos de su diámetro están entre 10-31 mm (media de 21 mm).
- Las velocidades bajas en el interior de la OI (inferiores a 20cm/s) pueden mostrar ecocontraste espontáneo y se puede acompañar de disfunción ventricular izquierda. La OI puede mostrar uno, dos o varios lóbulos, con diversas septaciones o membranas en su interior.
- También hay que medir la distancia entre la OI y el anillo mitral y entre la OI y la arteria CX.

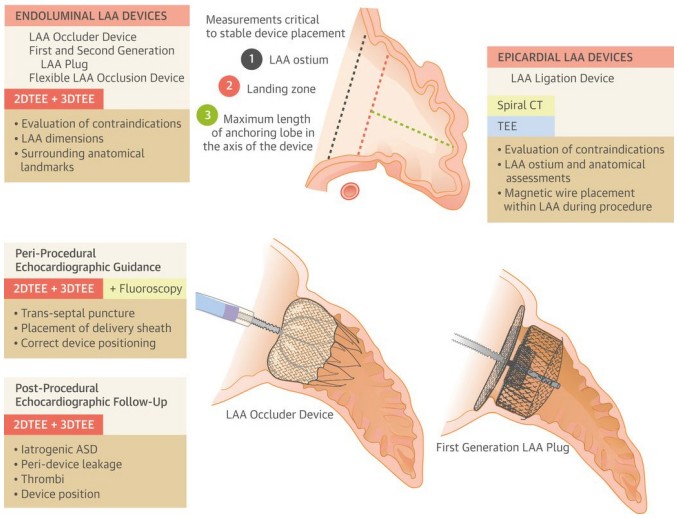


Fig 3 Dispositivos endoluminales cierre OI (9)

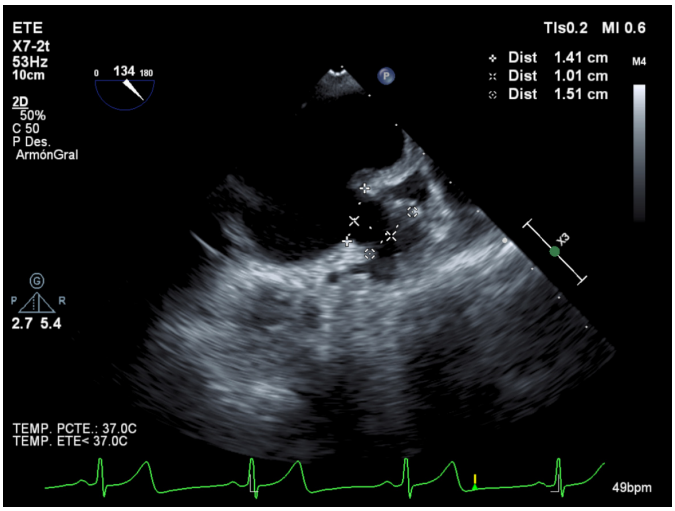
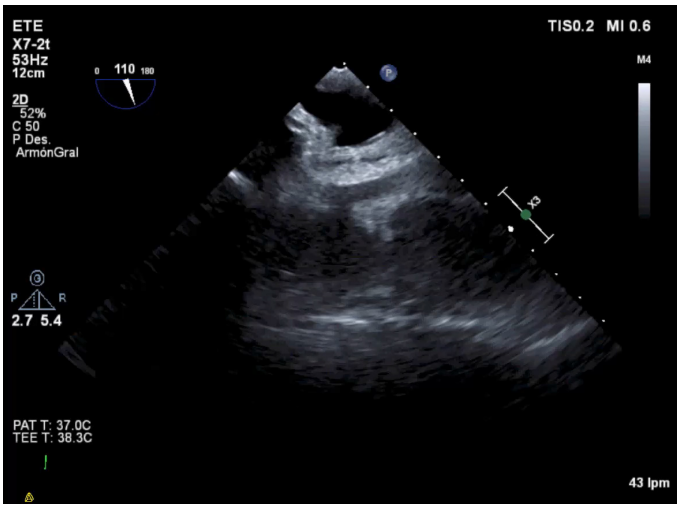


Fig 4 Medidas orejuela izquierda en ETE

El ETE en el intervencionismo

1.Punción transeptal (fig 5): Hay que valorar el lugar de punción. Se recomienda pinchar en la zona inferior y posterior de la fosa oval. Se debe evitar el paso por un FOP que, aunque simplifica el paso a la AI, orienta las guías hacia la vena pulmonar superior izquierda, lo que hace que sea más dificultoso canalizar la orejuela. Es posible orientar y monitorizar la punción transeptal desde el plano de cavas, que se realizar con la aguja de Brockenbrough. Se debe controlar con la ETE el posicionamiento de la aguja, la punción transeptal en "tienda de campaña" y la canalización de la OI.



Punción transeptal

2.Sondaje de la AI y la orejuela (fig 6): Una vez se ha accedido a la AI, se avanza una guía hasta la OI. Su visualización mediante ETE ayuda a verificar el sondaje correcto de la OI. La visualización completa de los catéteres intracardiacos y dispositivos es importante para evitar complicaciones. Hay que tener especial cuidado en los movimientos, debido a la fragilidad de la pared de la OI, para evitar una perforación, que podría provocar un taponamiento cardíaco y complicaciones mayores graves y que el paciente estará anticoagulado en estos momentos.

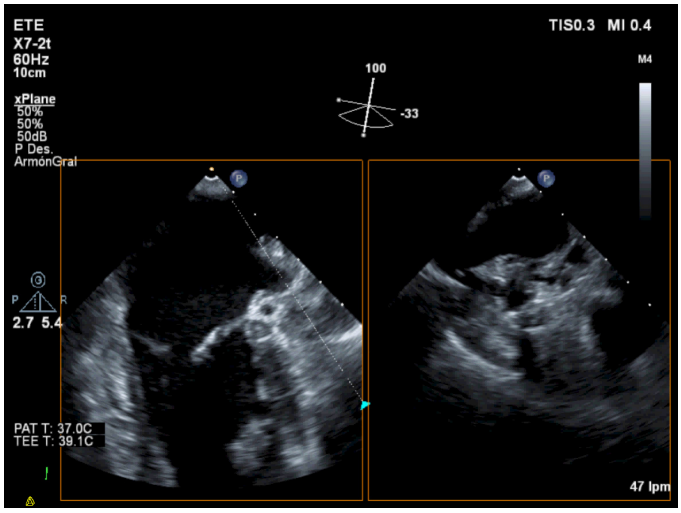


Fig 6. Sondaje de la AI y la orejuela

1.Medición de la orejuela y elección del dispositivo (fig 7): Fase crucial, pues de la correcta evaluación de las medidas de la OI depende el éxito o fracaso del procedimiento, y el patrón de referencia debe ser siempre la ETE. Si hay mucha discrepancia con las mediciones angiográficas, se tendrá que reevaluar las medidas. Será de gran utilidad si se dispone de información complementaria con TAC o cardio-RM.

El dispositivo ACP está disponible en 8 medidas, de 16 a 30 mm de tamaño del tapón oclusor. El disco tiene un diámetro entre 4 y 6 mm más que el tapón. El tamaño mínimo y máximo oscila entre 12.6 mm y 28.5 mm de diámetro de la landing zone, es decir, de la "zona de aterrizaje" donde se pondrá el dispositivo. Se necesita una profundidad mínima de 10 mm en la OI para poder implantar el dispositivo.

La selección del tamaño se basa en la sobredimensión de unos 2-4 mm con respecto al diámetro del cuello de la OI, recomendándose un cierto grado de exceso de tamaño[9] respecto a las medidas por ETE y angiografía, para redu-

cir la tasa de fugas residuales sin aumentar el riesgo de rotura de la pared la orejuela. Si el tamaño seleccionado es demasiado grande, el dispositivo quedará excesivamente comprimido (aspecto de fresa) pudiendo embolizar, o en algún caso podrá comprometer estructuralmente estructuras vecinas (sobre todo aparato valvular mitrar o arteria circunfleja). Por el contrario si se selecciona un dispositivo pequeño no será oclusivo y también podría embolizar o dejar flujos residuales.

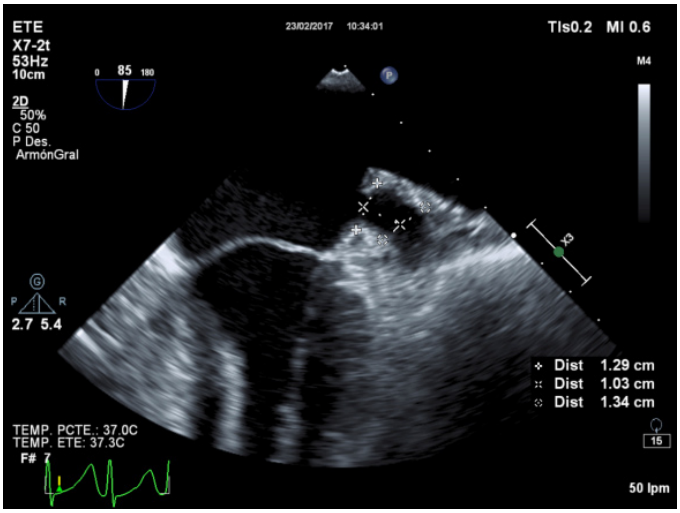


Fig 7. Medición de la orejuela y elección del dispositivo

2.Despliegue, posicionamiento y liberación del dispositivo (fig 8): Una vez desplegado el tapón en la landing zone, se sigue retirando la vaina con una tracción suave, lenta y progresiva de la misma, mientras que se mantiene un empuje discreto del cable liberador, con lo que sale de la vaina también el disco, que debe quedar con morfología cóncavo-convexa embutido idealmente en la entrada de la OI. Una separación de 1-2mm entre el disco y el lóbulo y una morfología convexa hacia dentro del disco va a sugerir un despliegue adecuado. La comprobación de la posición correcta y fijación del dispositivo se realiza con fluoroscopia y ETE, mediante una maniobra de tracción suave y suelta del cable liberador o tug test. Antes de liberar del dispositivo se debe comprobar que está bien asentado y que es oclusivo, sin flujo residual en la orejuela. Además, este no debe comprometer estructuras vecinas como el aparato mitral o la arterial CX. La ETE 3D es de especial ayuda para descartar el desplazamiento del dispositivo tras la liberación y valorar de nuevo sus relaciones con las estructuras vecinas.

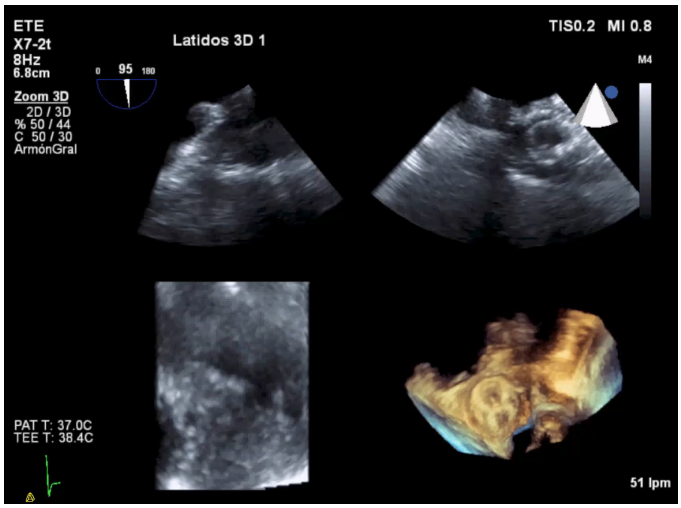


Fig 8. Despliegue, posicionamiento y liberación del dispositivo

3.Valoración del resultado (fig 9): Hay que observar la morfología del lóbulo y el disco: el lóbulo debe estar ligeramente aplastado (morfología de rueda de coche), y el disco debe ser convexo, hacia el interior de la OI. No se debe observar con Doppler color ningún paso de flujo hacia el interior de la OI. Hay que descartar la presencia de trombos.

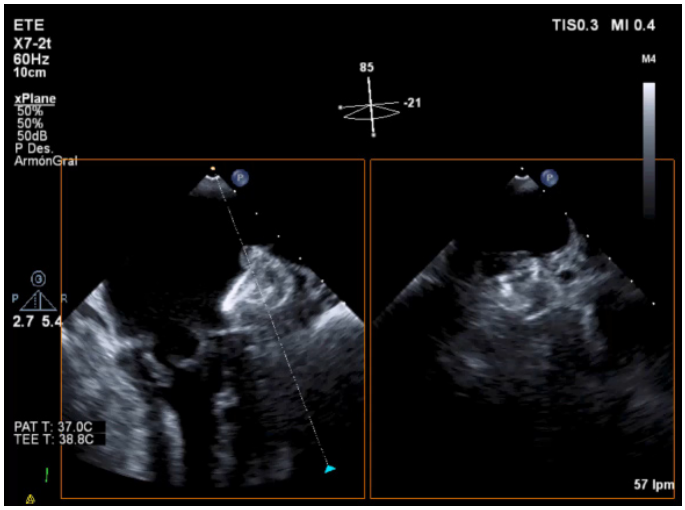


Fig 9. Valoración del resultado

3.Evaluar la presencia de posibles complicaciones inmediatas que pueden incluir: Derrame pericárdico o taponamiento, desprendimiento del dispositivo y embolización (suele estar relacionada con una medida imprecisa del orificio de entrada o con problemas en la liberación del dispositivo), cierre incompleto de la orejuela (aumenta el riesgo de trombosis y eventos embólicos), e interferencia con estructuras vecinas (comprobar flujo mitral, flujo de vena pulmonar y alteraciones de la con-

tractilidad segmentaria secundarias a compresión sobre la arteria circunfleja).

Éxito de implantación
Colocación del dispositivo con una distancia satisfactoria entre el cuerpo y el disco exterior (fig 10): el cuerpo debe estar en el cuello de la orejuela y el disco debe cubrirá el ostium, con una clara separación entre ambos en las dos proyecciones angiográficas habituales o en el eje corto del ETE, imagen de ligera compresión del lóbulo (tipo neumático de coche) pero sin el efecto frambuesa o fresa indicativo de compresión excesiva.

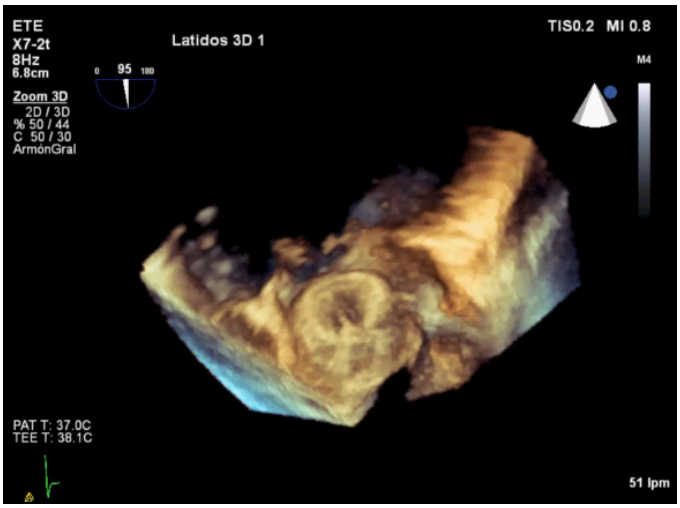


Fig 10. Colocación del dispositivo con una distancia satisfactoria entre el cuerpo y el disco exterior

Ausencia de flujo entra la AI y la OI peridispositivo o en todo caso, inferior a 3 mm visualizado con Doppler color.
Test de anclaje firme del dispositivo de la OI tras realizar la maniobra de empujar y tirar o tug test.

Comprobaciones finales
Prestar atención a posibles embolizaciones, aire, formación de trombos, desplazamientos del dispositivo, aparición de derrame pericárdico, etc.

Riesgos del procedimiento:

- Perforación cardiaca: durante la punción transeptal, durante el avance de los catéteres hacia la OI o durante el implante del dispositivo y recaptura.
- Ictus periprocedimiento
- Posicionamiento inadecuado del dispositivo: oclusión incompleta de la OI, embolización del dispositivo, compromiso de las estructuras vecinas (circunfleja, mitral, vena pulmonar)

CONCLUSIONES

La FA no valvular va a aumentar su prevalencia en los próximos años debido fundamentalmente al envejecimiento progresivo de la población, haciendo necesario el tratamiento anticoagulante para reducir el riesgo de ACV. El cierre de OI constituye una alternativa para pacientes con FA que tienen contraindicación para el tratamiento anticoagulante, ya que se trata de un procedimiento eficaz y seguro, pero requiere un equipo con experiencia en el procedimiento y se asocia a una curva de aprendizaje importante.
El cierre percutáneo de la orejuela debe reservarse según las guías[1] a los pacientes con contraindicación al tratamiento anticoagulante. Un comité de expertos realizó una actualización del cierre percutáneo de OI en 2013[17] y en 2014[18].
En el futuro, el cierre de OI quizás podría ser una alternativa al tratamiento con ACO en otros subgrupos de pacientes.

Bibliografía:

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal. Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210

2. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. J Am Coll Cardiol. 2014;64:1–12.

3. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Neuzil P, Huber K, Halperin JL, Holmes D. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibri-

llation) Trial. Circulation. 2013;127:720–9.

4. Holmes DR Jr, Doshi SK, Kar S, Price MJ, Sanchez JM, Sievert H, Valderrabano M, Reddy VY. Left Atrial Appendage Closure as an Alternative toWarfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Patient-Level Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2614–23.

5. Boersma LV, Schmidt B, Betts TR, Sievert H, Tamburino C, Teiger E, Pokushalov E, Kische S, Schmitz T, Stein KM, Bergmann MW, EWOLUTION investigators. Implant success and safety of left atrial appendage closure with the WATCHMAN device: peri-procedural outcomes from the EWOLUTION registry. Eur Heart J;doi:10.1093/eurheartj/ehv730. Published online ahead of print27 January 2016.

6. Fahmy P, Spencer R, Tsang M, Gooderham P, Saw J. Left atrial appendage closure for atrial fibrillation is safe and effective after intracranial or intraocular hemorrhage. Can J Cardiol. 2016;32:349-54.

7. Kanderian AS, Gillinov AM, Pettersson GB, Blackstone E, Klein AL. Success of surgical left atrial appendage closure: assessment by transesophageal echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2008 Sep 9;52(11):924-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.067.

8. Blackshear JL1, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. Ann Thorac Surg. 1996 Feb;61(2):755-9.

9. Wunderlich NC, Beigel R, Swaans MJ et al. Percutaneus Interventions for Left Atrial Appendage Exclusion. Options, Assessment, and Imaging Using 2D and 3D Echocardiography. JACC: Cardiovascular Imaging. Volume 8, Issue 4, April 2015. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.02.002 PDF Article.

10. Fukushima K, Fukushima N, Kato K et al. Correlation between left atrial appendage morphology and flow velocity in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016 Jan;17(1):59-66. doi: 10.1093/ehjci/jev117. Epub 2015 May 5.

11. Freixa X, Tzikas A, Sobrino A, Chan J, Basmadjian AJ, Ibrahim R. Left atrial appendage closure with the Amplatzer Cardiac Plug: Impact of shape and device sizing on follow-up leaks. Int J Cardiol. 2012.

12. Freixa X, Martín-Yuste V. Cierre percutáneo de la orejuela izquierda. Rev Esp Cardiol. 2013;66:919-22 - Vol. 66 Núm.12 DOI: 10.1016/j.recesp.2013.06.007.

13. Reddy VY, Möbius-Winkler S, Miller MA, Neuzil P, Schuler G, Wiebe J, et al. Left atrial appendage closure with the watchman device in patients with a contraindication for oral anticoagulation: the ASAP study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology). J Am Coll Cardiol. 2013;61:2551-6.

14. López-Mínguez JR, Eldoayen-Gragera J, González-Fernández R, Fernández-Vegas C, Fuentes-Cañamero ME, Millán-Núñez V, et al. Resultados inmediatos y a más de un año en 35 pacientes consecutivos a los que se realiza cierre de orejuela izquierda con el dispositivo Amplatzer Cardiac Plug. Rev Esp Cardiol. 2013;66:90-7.

15. Park JW, Bethencourt A, Sievert H, Santoro G, Meier B, Walsh K, et al. Left atrial appendage closure with Amplatzer cardiac plug in atrial fibrillation: initial European experience.. Catheter Cardiovasc Interv. 2011 Apr 1;77(5):700-6. doi: 10.1002/ccd.22764. Epub 2011 Mar 8.

16. Martinez A, Winter JL, Heusser F, Córdova S, Lindefjeld D, Guarda E, et al. Cierre percutáneo de orejuela izquierda para prevención de fenómenos embólicos en fibrilación auricular: experiencia preliminar. Rev Chil Cardiol [online]. 2010, vol.29, n.1, pp.146-154. ISSN 0718-8560. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602010000100013.

17. Lewalter T, Ibrahim R, Albers B, Camm AJ. An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation. Europace. 2013 May;15(5):652-6. doi: 10.1093/europace/eut043.

18. Meier B, Blaauw Y, Khattab AA, Lewalter T, Sievert H, Tondo C, Glikson M; Document Reviewers. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion. Europace. 2014 Oct;16(10):1397-416. doi: 10.1093/europace/euu174. Epub 2014 Aug 29.

MITOCONDRIA Y CORAZÓN: ENERGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

MITOCHONDRIA AND THE HEART: ENERGY IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

Javier Jimeno Sánchez[1], Rebeca Acín-Pérez[2]; Jose A. Enríquez D[2], Elena Gambó Ruberte[1], Alejandra Ruiz Aranjuelo[1], Isabel Caballero Jambrina[1], Carlos Ruben López Perales[1], Ainhora Pérez Guerrero[1].

1.-Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.
2.-Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III.

RESUMEN

La mitocondria es el orgánulo encargado de generar la energía necesaria para la función celular. El miocardio, tejido con grandes requerimientos metabólicos especializado en el proceso de contracción y relajación, posee una importante concentración de mitocondrias. Alteraciones en la estructura y/o función mitocondrial se han asociado con diferentes patologías cardiacas, así como con otros procesos neurológicos, musculares o endocrinos. Asimismo, las enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones patogénicas destacan por su afectación multisistémica, especialmente en aquellos tejidos con mayores requerimientos energéticos. En este sentido, existe una evidencia creciente de la existencia de una privación bioenergética a nivel celular en la insuficiencia cardiaca. La insuficiencia cardiaca, patología prevalente con importante morbilidad, mortalidad y consumo de recursos económicos, aglutina actualmente un notable número de estudios debido a su interés científico, médico y social. Desafortunadamente, pocos han sido los nuevos fármacos que se han incorporado al arsenal terapéutico de esta patología en los últimos años. En este contexto, el papel de la mitocondria en la patogenia de la insuficiencia cardiaca surge como novedosa línea de investigación debido a la posibilidad de desarrollar terapias complementarias, neutras hemodinámicamente y focalizadas en el miocardio. Recientes estudios preclínicos y clínicos profundizan en las potenciales dianas terapéuticas mitocondriales en la insuficiencia cardiaca, destacando los progresos en el desarrollo de moléculas que estimulan la biogénesis mitocondrial (resveratrol), así como de moléculas con propiedades antioxidantes (Coenzima Q, MTP-131, CXC-1427, EUK-8), y de fármacos que modifican el metabolismo intracelular de hierro o calcio (deferiprona y omecamtib mecarbilo, respectivamente). Finalmente, se requieren más estudios que ahonden en las implicaciones de los mecanismos reguladores de la dinámica mitocondrial (OPA1) en la patología cardiaca.

Palabras Clave: insuficiencia cardiaca, mitocondria, cardiomiocito.

ABSTRACT

The main role of mitochondria is to produce the ener-

gy currency of the cell. The cardiomyocyte, specialised in the active process of contraction and relaxation, possesses a high content of mitochondria. Defects in mitochondrial structure and function have been reported not only in cardiovascular diseases but also in neurological, muscular and endocrine pathologies. Also, mitochondrial genetic disorders affect the most metabolically active organs in the body. In this sense, there is increasing evidence to support some bioenergetics impairment in the failing heart. Despite all the available therapies, the prevalence of heart failure continues to grow with important human, social and economic costs. In this context, mitochondria appear as a promising therapeutic target in heart failure, haemodynamically neutral and focused on the myocardium. Both preclinical and clinical studies continue to advance our understanding of mitochondrial biogenesis, mitochondrial oxidative stress and mitochondrial iron or calcium handling, developing new drugs such as coenzyme Q, MTP-131, CXC-1247, EUK-8 or omecamtib mecarbil. Finally, considerable potential exists in the area of mitochondrial fusion and fission in the heart.

Keywords: heart failure, mitocondria, cardiomyocyte.

INTRODUCCIÓN

La mitocondria es un orgánulo presente en cada una de las células del cuerpo (excepto en los glóbulos rojos) encargado de cumplir una función fundamental: generar la energía necesaria para la vida celular a través de la producción de adenosín trifosfato (ATP), principalmente mediante el sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS) presente en la cadena transportadora de electrones[1]. El corazón, uno de los órganos más activos metabólicamente, posee una gran concentración de mitocondrias para generar la energía necesaria para la contracción y la relajación del miocardiocito, ambos procesos activos que requieren ATP. Por consiguiente, resulta comprensible que alteraciones en la estructura y/o función mitocondrial se hayan asociado con diferentes patologías cardiacas tales como insuficiencia cardiaca, procesos de isquemia-reperfusión, miocardiopatías, miocarditis, defectos de conducción, arritmias y muerte súbita; así como con otras patologías neurológicas, musculares y endocrinas[2]. Asimismo, las enfermedades mitocondriales causadas por mutaciones patogénicas destacan por su afectación multisistémica, especialmente sobre aquellos tejidos con mayores requerimientos energéticos (corazón, músculo esquelético y sistema nervioso)[3]. Incluso recientemente se ha postulado la importancia de la disfunción mitocondrial en el proceso de envejecimiento[4]. Sin embargo, destaca el interés creciente del papel de la mitocondria en la patogenia de la insuficiencia cardiaca debido a sus múltiples dianas terapéuticas potenciales. Esta revisión se centra brevemente en la afectación cardiaca de las enfermedades mitocondriales, para posteriormente desarrollar las distintas perspectivas terapéuticas de la mitocondria en la insuficiencia cardiaca.

Afectación cardiaca en las enfermedades mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales, con una prevalencia exacta desconocida, pueden aparecer tanto en pacientes pediátricos como adultos y presentar un amplio espectro de síntomas cardiacos y sistémicos. Una revisión reciente al respecto[5] señala aquellos elementos ("red flags") ante los cuales se debe sospechar enfermedad mitocondrial: a) patrón de herencia materna, b) asociación de cardiomiopatías o arritmias con otras afectaciones sistémicas como debilidad muscular, diabetes, sordera o ceguera c) existencia de alteraciones electrocardiográficas como PR corto o bloqueo auriculoventricular, d) existencia de alteraciones analíticas como elevación de creatin kinasa, transaminasas o lactato.

Con respecto a las manifestaciones cardiacas de las enfermedades mitocondriales, la miocardiopatía hipertrófica es el fenotipo más frecuente apareciendo hasta en un 40% de los pacientes con afectación cardiaca. A diferencia de la miocardiopatía hipertrófica por mutaciones en proteínas sarcoméricas, en la enfermedad mitocondrial no es tan frecuente la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y existe una mayor evolución hacia la disfunción sistólica[5]. Sin embargo, se han descrito todo tipo de miocardiopatías asociadas, así como síndrome de Wolff-Parkinson-White o arritmias de origen ventricular[6]. El diagnóstico de las enfermedades mitocondriales se basa en la sospecha clínica, con posterior confirmación mediante la combinación de técnicas de imagen y criterios analíticos, histológicos y genéticos[7]. En cuanto a su manejo, actualmente no existe un tratamiento específico y estos pacientes generalmente son subsidiarios de terapias convencionales con beta-bloqueantes, inhibidores

de la enzima conversora de angiotensina o fármacos antialdosterónicos[5,7].

un inmenso interés científico en el campo de esta patología. Desde el año 2002 se han realizado más de 150 ensayos clínicos, la mayoría de éstos centrándose en la IC con fracción de eyección reducida. Desafortunadamente, pocos han sido los nuevos fármacos que se han incorporado al arsenal terapéutico del médico aumentando la supervivencia en la IC con fracción de eyección reducida: eplerenona en 2003, hidralazina-dinitrato de isosorbide en 2005, ivabradina en 2010 y sacubitril-valsartán en 2015[12]. En cuanto a los pacientes con IC y fracción de eyección conservada, hasta la fecha no se ha demostrado que ningún tratamiento reduzca la morbimortalidad[8].

Principales enfermedades mitocondriales multisistémicas con afectación cardiaca:

Tabla1. Principales enfermedades mitocondriales multisistémicas con afectación cardiaca

Síndrome	Clínica característica	Afectación cardiaca
MELAS	Miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios tipo ictus.	Miocardiopatía Pre-excitación
MERRF	Epilepsia mioclónica	Miocardiopatía Pre-excitación
Kearns-Sayre (KSS)	Ptosis, oftalmoplejia, ataxia, retinitis pigmentaria	Bloqueo auriculoventricular y trastornos de conducción
Leigh	Ataxia, oftalmoplejia, retraso en el desarrollo	Miocardiopatía
Barth	Infecciones recurrentes	Miocardiopatía

Mitocondria como diana terapéutica en la insuficiencia cardiaca

1) Necesidad de nuevas perspectivas terapéuticas en IC

La insuficiencia cardiaca (IC) es una patología con una prevalencia estimada del 1-2% en la población adulta de los países desarrollados, incrementándose hasta más del 10% en personas de 70 años o más[8]. A nivel mundial, la insuficiencia cardiaca afecta a más de 23 millones de personas[9], lo que supone un elevado consumo de recursos económicos destinados al manejo de esta patología: aproximadamente un 2-3% del presupuesto sanitario en Estados Unidos (más de 30 mil millones de dólares anualmente)[10]. Sin embargo, a pesar de dicho esfuerzo económico y de los avances en su tratamiento, el pronóstico de la IC continúa siendo desfavorable. Los datos europeos más recientes del estudio piloto ESC-HF muestran que las tasas de mortalidad por todas las causas y hospitalización a los 12 meses en pacientes hospitalizados por IC son del 17% y 44%, respectivamente[11]. Asimismo, existe

La etiología subyacente a la IC es variada (60-70% de los casos se deben a enfermedad arterial coronaria) y los distintos mecanismos fisiopatológicos que explican la progresión de la disfunción cardiaca son múltiples y complejos. Actualmente el tratamiento convencional de la IC se centra en reducir el consumo de oxígeno y prevenir el remodelado miocárdico, modulando fundamentalmente las alteraciones neurohormonales del sistema nervioso vegetativo adrenérgico y del eje renina-angiotensina-aldesterona. Sin embargo, algunos autores han remarcado la necesidad de investigar nuevas terapias complementarias hemodinámicamente neutras (evitando bradicardia e hipotensión arterial como efectos adversos), focaliza-

das en el miocardiocito, unidad disfuncional pero viable en la IC[13]. En este sentido, existe una evidencia creciente procedente de estudios clínicos y preclínicos que demuestra la existencia de una privación bioenergética a nivel celular en la IC. Se ha constatado que existe una menor concentración de ATP celular tanto en pacientes con IC con fracción de eyección reducida como conservada. Por consiguiente, la mitocondria se presenta como interesante potencial diana terapéutica en el complejo manejo de la IC[14].

2) Bioenergética mitocondrial para dummies

La mitocondria posee su propio ADN (mtADN), de herencia materna y con una alta tasa de mutación, que codifica para 13 proteínas pertenecientes a los complejos que forman la cadena transportadora de electrones. Sin embargo, la mayoría de las proteínas mitocondriales están codificadas por ADN nuclear (nADN). Por otra parte, los ácidos grasos son el combustible principal del miocardiocito sano, produciendo hastael 80% del ATP mitocondrial mediante procesos de betaoxidación y fosforilación oxidativa. Esta fosforilación oxidativa tiene lugar en la cadena transportadora de electrones, formada por supercomplejos protéicos localizados en la membrana interna de la mitocondria. Finalmente, la producción de ATP a partir de otros sustratos (glucosa, lactato y cuerpos cetónicos) es limitada en el tejido cardiaco normal. Sin embargo, en condiciones de baja concentración de oxígeno como en el caso de isquemia o IC, se produce un cambio de sustrato oxidativo mitocondrial en favor de la vía glucolítica al ser más eficiente: mayor cantidad de ATP es producido por mol de oxígeno durante la oxidación de hidratos de carbono[1,14,15].

3) Potenciales dianas terapéuticas mitocondriales en la IC

A. Biogénesis mitocondrial

Una de las posibilidades para aumentar la producción de energía en el miocardiocito disfuncional podría ser la estimulación de la producción de nuevas mitocondrias, es decir, de la biogénesis mitocondrial. Recientemente se ha estudiado el coactivador 1α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPARgamma) como elemento fundamental en la regulación de los factores de transcripción de la mitocondria y se ha propuesto como potencial diana terapéutica[16]. Actualmente no existen fármacos que actúen específicamente a nivel de la biogénesis mitocondrial en la IC, aunque existen medicamentos capaces de acelerar este proceso a través de distintas vías moleculares. Por ejemplo, metformina y captopril activan proteínas quinasas dependientes de AMP (AMPK) y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 actúan a través de la sintasa endotelial de óxido nítrico[16, 17].

- Resveratrol: en este sentido, el resveratrol también ejerce su acción a través de las vías moleculares de AMPK y de la sintasa endotelial de óxido nítrico. Se trata de un polifenol presente en el vino tinto, té verde o chocolate negro. Un pequeño ensayo clínico fue realizado con este fármaco en pacientes con disfunción cardiaca por enfermedad arterial coronaria: a pesar de que no se notificaron especiales efectos adversos, son necesarios más estudios en pacientes con IC para estudiar su eficacia[14,16,17].

B. Estrés oxidativo mitocondrial

La excesiva presencia en el interior celular de especies reactivas de oxígeno (ROS, del inglés reactive oxygen species) se ha relacionado con alteraciones estructurales y funcionales en la IC. Este exceso de ROS se debe tanto a un aumento en su producción, especialmente a nivel de la cadena transportadora de electrones, como a la saturación de los sistemas defensivos endógenos antioxidantes[18]. Sin embargo, el papel del estrés oxidativo en la progresión de la IC requiere de más estudios para su total entendimiento. Por un lado, el exceso de ROS provoca daño a nivel de proteínas y lípidos, además de favorecer mutaciones en el ADN mitocondrial y actuar como desencadenante de muerte celular. No obstante, pequeñas cantidades de ROS pueden promover respuestas adaptativas compensatorias ante distintas situaciones, como en el caso del ejercicio físico[14]. En este sentido, distintos estudios han demostrado el efecto contraproducente de la administración excesiva de antioxidantes en el impacto beneficioso de la práctica deportiva, incluyendo suplementos orales de vitaminas C y E19. De hecho, los prometedores efectos en modelos animales no se han podido reproducir en los múltiples ensayos clínicos realizados[20,21], o incluso han resultado deletéreos en personas[22]. Quizás esta estrategia terapéutica pueda triunfar cuando

mejoren su permeabilidad tisular y especificidad de acción a nivel intracelular. En este sentido se encuentran en desarrollo diferentes moléculas con propiedades antioxidantes:

- Análogos de la Coenzima Q: la coenzima Q (CoQ) se encuentra en la cadena transportadora de electrones mitocondrial interviniendo en el ciclo de oxidación-reducción. Se han encontrado niveles disminuidos de CoQ en el plasma de pacientes con IC, describiéndose como predictor independiente de mortalidad[23]. Hasta ahora, numerosos pequeños estudios han demostrado la relativa seguridad y ausencia de interacciones medicamentosas destacables de la CoQ, suplemento dietético disponible sin necesidad de prescripción médica[24]. Sin embargo, recientemente la eficacia de la CoQ fue testada en el ensayo clínico Q-SYMBIO (n=420). Este ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, comparado con placebo, demostró reducción en la mortalidad de pacientes con IC como tratamiento complementario a la terapia estándar tras dos años de seguimiento[25]. Estos resultados han promovido el desarrollo de nuevos análogos de la CoQ con mayor capacidad de actuar a nivel mitocondrial: MitoQ, SkQ, plastoquinonas, EPI-743 e idebenona[14]. MitoQ actualmente es el antioxidante mejor caracterizado, con un correcto perfil de seguridad y buena biodisponibilidad oral, demostrado en dos ensayos clínicos en humanos: enfermedad de Parkinson (PROTECT trial: resultados negativos)[26] y hepatitis crónica por virus C (CLEAR trial: mejoría en función hepática)27. Asimismo, actualmente se encuentra fase de desarrollo un ensayo clínico con MitoQ para estudiar su efecto en el envejecimiento[28].
- MTP-131 (Bendavia): antioxidante mitocondrial que actúa a nivel de la cardiolipina, fosfolípido presente en la membrana interna de la mitocondria esencial para el correcto funcionamiento de la cadena transportadora de electrones. En distintos modelos animales, MTP-131 ha demostrado poseer efectos beneficiosos sobre la función del miocardio y del músculo esquelético, así como sobre la capacidad de ejercicio y la función renal[14]. Se han completado cuatro ensayos clínicos fase I en humanos, habiéndose publicado uno en fase IIa en pacientes con cardiopatía isquémica revascularizada (correcto perfil de seguridad, sin demostrar disminución en el tamaño de infarto)[29]. Asimismo, se encuentra en desarrollo SS-31, análogo de MTP-131.
- CXL-1020 y CXL-1427: fármacos donantes de nitroxilo (HNO) puro con efectos inotrópico y lusitrópico positivo, además de vasodilatador venoso y arterial, cuyo mecanismo de acción parece ser independiente de la vía del monofosfato cíclico de adenosina (AMPc)[21]. Actualmente existe un creciente interés en estas moléculas como potencial tratamiento de la IC aguda[30]. Debido a reacciones adversas de irritación en el área de administración intravenosa de CXL-1020 se ha abandonado su investigación en humanos, en favor de CXL-1427 (actualmente un ensayo clínico fase II en desarrollo)[31].
- Miméticos de la enzima superóxido dismutasa: actualmente se encuentran en desarrollo en modelos animales moléculas como EUK-8 y EUK-134 que han demostrado poseer propiedades cardioprotectoras antioxidantes y vasodilatadoras[17].
- Otros fármacos habituales con propiedades antioxidantes: algunos de los fármacos considerados actualmente como componentes principales del tratamiento de la IC poseen efecto antioxidante (inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, carvedilol, antagonistas del receptor de la aldosterona e inhibidores de la neprilisina). Asimismo, se han descrito otros fármacos con propiedades igualmente antioxidantes (inhibidores de la fosfodiesterasa 5, estatinas, alopurinol y ranolazina)[21].

C. Homeostasis mitocondrial de iones

Se han descrito distintas alteraciones en el manejo mitocondrial del hierro y de los principales iones en patologías con la IC:

- Hierro: el déficit de hierro es frecuente en la IC, al igual que en otras patologías crónicas, asociándose a peor pronóstico. En las nuevas Guías Clínicas de IC, es de destacar la inclusión por primera vez del tratamiento intravenoso con hierro carboximaltosa para pacientes sintomáticos con IC y fracción de eyección reducida, en contexto de déficit de hierro absoluto o funcional, para mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida (clase IIa, nivel

de evidencia A)[8,32]. Esta recomendación se realiza principalmente gracias a los resultados del estudio CONFIRM-HF[33]. En cuanto al papel de la mitocondria en el metabolismo del hierro, este orgánulo es fundamental para la síntesis de los grupos hemo y cluster hierro-azufre, cofactores implicados en la unión al oxígeno, fosforilación oxidativa, enzimas antioxidantes, etc. Algunos estudios han demostrado que la acumulación de hierro a nivel mitocondrial puede causar o exacerbar miocardiopatías a través de mecanismos dependientes de ROS (por ejemplo, en la Ataxia de Friedreich), aunque no existen evidencias al respecto en etiologías frecuentes de IC como cardiopatía isquémica o hipertensiva[17]. Especialmente en patologías como la Talasemia major, se están realizando ensayos con quelantes intracelulares de hierro como Deferiprona[14,34]. En cualquier caso, resulta necesario caracterizar con mayor precisión la homeostasis del hierro en la mitocondria en el contexto de la IC, patología caracterizada por un déficit total o funcional del hierro.

- Calcio: en la IC existe un manejo defectuoso del calcio intracelular, ocasionando alteraciones en el proceso de excitación-contracción. En este sentido, la mitocondria tiene un rol importante ya que la dinámica celular del calcio es muy dependiente de ATP y ROS. Por ejemplo, recientemente se ha propuesto como potencial diana terapéutica en la IC la proteína bomba-ATPasa del retículo sarcoplásmico SERCA2a, fundamental para la relajación diastólica[35]. Asimismo, actualmente existe un fármaco en fases avanzadas de desarrollo: Omecamtib mecarbilo.

    - Omecamtib mecarbilo: esta molécula es un agente inotropo positivo al incrementar la sensibilidad del calcio en los miofilamentos mediante la activación de la miosina cardiaca[36]. El efecto neto es un aumento en el tiempo de eyección sistólica y en el volumen de eyección, con una mejora del consumo miocárdico de oxígeno[37]. Recientemente se han realizado dos ensayos clínicos aleatorizados fase II, doble ciego, comparados con placebo. El estudio ATOMIC-HF se llevó a cabo en pacientes con IC aguda, demostrando un correcto perfil de seguridad, aunque con resultados neutros (con un alivio sintomático de disnea superior al grupo tratatado con placebo en la cohorte tratada con dosis altas de omecamtib mecarbilo)[38]. En el estudio COSMIC-HF se trató vía oral durante 20 semanas a pacientes con IC y fracción de eyección reducida, resultando en una mejoría dosis-dependiente de la función cardiaca, a expensas de cierta elevación de troponinas[39]. Estos hallazgos prometedores deberán ser confirmados en futuros estudios (ensayos clínicos fase III), especialmente analizando resultados de morbilidad, mortalidad y rehospitalización[40].

D. Dinámica mitocondrial

Se entiende por dinámica mitocondrial el complejo y altamente regulado proceso de fusión (unión) y fisión (división) mitocondrial que permite modificar el número, la morfología y función de estos orgánulos según las necesidades celulares. Resulta fundamental el equilibrio entre ambos procesos de fusión y fisión, ya que la alteración de la dinámica mitocondrial se ha relacionado con desarrollo de IC debido a disfunción y muerte del miocardiocito[41]. En este sentido, la fragmentación mitocondrial (fisión) tiene lugar como respuesta a estrés celular y se ha observado en distintas situaciones patológicas como IC, enfermedades neurodegenerativas, cáncer y obesidad. Por otro lado, la fusión mitocondrial permite combinar orgánulos sanos y dañados, preservando la correcta función celular[42]. La identificación de los mecanismos implicados en el control de la dinámica mitocondrial supone una interesante y novedosa línea de investigación en el tratamiento no solo de la IC, sino de otras patologías cardiacas, neurológicas, oncológicas, etc. Mfn1, Mfn2 y OPA1 constituyen los mecanismos que promueven la fusión mitocondrial, mientras que Drp1, Fis1, Mff y MiD49/51 impulsan el proceso de fisión[41]. Por ejemplo, un reciente estudio en modelo animal demuestra que un procesamiento desequilibrado de OPA1 inhibe la fusión mitocondrial y favorece su fragmentación, provocando cardiomiopatía dilatada e IC[43]. En esta línea de investigación destaca como potencial diana terapéutica la metaloproteasa OMA1, presente en la membrana interna mitocondrial y activada únicamente en situaciones de estrés, cuya función es promover la escisión proteolítica de OPA1[44]. Al silenciar OMA1 se evitaría la fragmentación mitocondrial (fisión) en situaciones de estrés importan-

te, preservando la estructura y función de dicho orgánulo, protegiendo al miocardiocito de la apoptosis celular[45]. En resumen, la dinámica mitocondrial resulta crucial en los procesos de adaptación de la función mitocondrial y de regulación de muerte celular, por lo que su conocimiento ofrece nuevas dianas terapéuticas en aquellas patologías mediadas por disfunción mitocondrial[45].

Tabla 2. Potenciales dianas terapéuticas mitocondriales en la insuficiencia cardiaca

Fármaco	Mecanismo propuesto	Efecto
Biogénesis mitocondrial		
Resveratrol	Polifenol presente en el vino tino, té verde y chocolate negro. Mecanismo de acción a través de las vías moleculares de AMPK y de la sintasa endotelial de óxido nítrico.	Se requieren más estudios para probar su eficacia en IC, aunque no se han notificado importantes efectos adversos.
Análogos de PPARgamma	El coactivador 1α del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPARgamma) se ha descrito como elemento fundamental en la regulación de los factores de transcripción de la mitocondria	En estudio, no existen fármacos disponibles actualmente.
Inhibidor PDE 5	Activación sintasa endotelial de óxido nítrico	Aceleración de la biogénesis mitocondrial.
Metformina y captopril	Activación de la vía de AMPK	Componentes de las terapias estándar, aceleración de la biogénesis mitocondrial.
Estrés oxidativo mitocondrial		
Coenzima Q	Enzima presente en la cadena transportadora de electrones mitocondrial interviniendo en el ciclo de oxidación-reducción.	Reducción en la mortalidad de pacientes con IC como tratamiento complementario a la terapia estándar tras dos años de seguimiento en el ensayo Q-SYMBIO.
MitoQ	Nuevo análogo de la Coenzima Q con mayor especificidad a nivel mitocondrial.	Buen perfil de seguridad y biodisponibilidad vía oral. Dos ensayos clínicos con resultados dispares. Otros estudios en desarrollo.
Otros análogos de la Coenzima Q	SkQ, plastoquinonas, EPI-743 e idebenona	En desarrollo.
MTP-131 (Bendavia)	Acción a nivel de la cardiolipina, fosfolípido de la membrana interna de la mitocondria. En desarrollo SS-31, análogo de MTP-131.	Un ensayo clínico fase IIa en pacientes con cardiopatía isquémica revascularizada: correcto perfil de seguridad, sin demostrar disminución en el tamaño de infarto.

CXL-1020 y CXL-1427	Fármacos donantes de nitroxilo puro con efectos inotrópico y lusitrópico positivo, además de vasodilatador venoso y arterial.	Creciente interés por su aplicación en IC aguda. CXL-1427 actualmente en ensayo clínico fase II.
EUK-8 y EUK-134	Miméticos de la enzima superóxido dismutasa.	En estudio en modelos animales.
Otros fármacos con propiedades antioxidantes	Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, carvedilol, antagonistas del receptor de la aldosterona, nhibidores de la neprilisina, inhibidores de la PDE5, estatinas, alopurinol y ranolazina.	Componentes de las terapias estándar con propiedades antioxidantes.
Homeostasis mitocondrial de iones		
Deferiprona	Quelante intracelular de hierro.	Resulta necesario caracterizar con mayor precisión la homeostasis del hierro en la mitocondria en contexto de IC.
Omecamtib mecarbilo	Activador de la miosina cardiaca (incremento de la sensibilidad de calcio en los miofilamentos). Agente inotropo positivo.	Se han realizado dos ensayos clínicos fase II, en pacientes con IC aguda (ATOMIC-HF) y crónica (COSMIC-HF), obteniéndose resultados prometedores que deberán ser confirmados en futuros estudios.
Dinámica mitocondrial		
No existen fármacos específicos actualmente. Se requieren más estudios que caractericen los mecanismos reguladores de la dinámica mitocondrial en la patología cardiaca. Destacan como dianas potenciales OPA1 y OMA1.		
AMPK (quinasas dependientes de adenosín monofosfato), IC (insuficiencia cardiaca), PDE 5 (fosfodiesterasa 5).		

CONCLUSIONES

- La mitocondria, orgánulo primordial en la producción de energía, es fundamental en aquellos tejidos con gran actividad metabólica.
- Alteraciones en la estructura y/o función mitocondrial se han asociado con diferentes patologías cardiacas. En este sentido, existe una evidencia creciente de la existencia de una privación bioenergética a nivel celular en la insuficiencia cardiaca.
- El papel de la mitocondria en la patogenia de la insuficiencia cardiaca surge como novedosa línea de investigación debido a la posibilidad de desarrollar terapias complementarias, neutras hemodinámicamente y focalizadas en el miocardio.
- Recientes estudios preclínicos y clínicos profundizan en las potenciales dianas terapéuticas mitocondriales de la insuficiencia cardiaca, especialmente en aquella con fracción de eyección reducida. Destacan los progresos en el desarrollo de moléculas que estimulan la biogénesis mitocondrial (resveratrol), así como de moléculas con propiedades antioxidantes (Coenzima Q, MTP-131, CXC-1427, EUK-8), y de fármacos que modifican el metabolismo intracelular de hierro o calcio (deferiprona y omecamtib mecarbilo, respectivamente). Finalmente, se requieren más estudios que ahonden en las implicaciones de los mecanismos reguladores de la dinámica mitocondrial

(OPA1) en la patología cardiaca.

- Las enfermedades de origen mitocondrial se caracterizan por su afectación multisistémica y deben ser sospechadas ante determinadas circunstancias: patrón de herencia materna y asociación de cardiomiopatías o arritmias con otras afectaciones sistémicas (debilidad muscular, diabetes, sordera o ceguera), así como con la presencia de alteraciones electrocardiográficas o analíticas (elevación de creatin-kinasa).

Bibliografía

1. Supramolecular organization of respiratory complexes. Enriquez JA. Annu Rev Physiol. 2016; 78:533-561

2. Marín-García J, Goldenthal MJ. La mitocondria y el corazón. Rev Esp Cardiol. 2002; 55 (12): 1293-1310.

3. Chinnery PF, Turnbull DM. Epidemiology and treatment of 29 mitochondrial disease. Am J Med Genet. 2001;106:94–101.

4. Payne BA, Chinnery PF. Mitochondrial dysfunction in aging: much progress but many unresolved questions. Biochim Biophys Acta. 2015; 1847: 1347-1353.

5. Limongelli G, Masarone D, Pacileo G. Mitochondrial disease and the heart. Heart. 2016; 0:1-9.

6. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2013;34:1448–58.

7. Limongelli G, Masarone D, D'Alessandro R, et al. Mirochondrial diseases and the heart: an overview of molecular basis, diagnosis, treatment and clinical course. Future Cardiol. 2012; 8:71-88.

8. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975.

9. Al, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. 2011; 8:30-41.

10. Braunschweig F, Cowie M, Auricchio A. What are the costs of heart failure?. Europace. 2011; 13:13-17.

11. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15:808–
17.

12. Anjali T, Owens S, Brozena C et al. New Management Strategies in Heart Failure. Circulation Research. 2016;118:480-495

13. Gheorghiade, M. et al. Developing new treatments for heart failure: focus on the heart. Circ. Heart Fail. 2016; 9:272-7

14. Brown D, Justin B, Mitchell E, et al. Expert consensus document: mitochodrial function as a therapeutic target in heart failure. Nature Rev Card. 2016.

15. Enriquez JA, Lenaz G. Coenzyme q and the respiratory chain: coenzyme q pool and mitochondrial supercomplexes. Mol Syndromol. 2014 Jul;5(3-4):119-40.

16. Marquez J, Lee SR, Kim N et al. Rescue of heart failure by mitocondrial recovery. Int Neurourol J. 2016;20:5-12.

17. Bayeva M, Gheorghiade M, Ardehali H. Mitochon-

dria as a therapeuric target in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(6): 599-610.

18. Hafstad AD, Nabeebaccus AA, Shah AM. Novel aspects of ROS signalling in heart failure. Basic Res Cardiol. 2013; 108:359.

19. Ristow, M. Antioxidants prevent health- promoting effects of physical exercise in humans. Proc. Natl Acad. Sci. 2009; 106: 8665–8670.

20. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N. Engl. J. Med. 2000; 342:154–160.

21. Arcaro A, Pirozzi F, Angelini A, et al. Novel perspectives in redox biology and pathophysiology of failing myocyctes: modulation of the intramyocardial redox milieu for therapeutic interventions. Oxidative medicine and celular longevity. 2016; 2016: 6353469.

22. Marchioli R, Levantesi G, Macchia A, et al. Vitamin E increases the risk of developing heart failure after myocardial infarction: Results from the GISSI-Prevenzione trial. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2006; 7:347–350.

23. Okonko DO, Shah AM. Heart failure: mitochondrial dysfunction and oxidative stress in CHF. Nat Rev Cardiol. 2015; 12:6–8.

24. Sharma A, Fonarow GC, Butle J et al. Coenzyme Q10 and heart failure. Circulation Heart Failure. 2016; 9:e002639

25. Mortensen, S. A. et al. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. JACC Heart Fail. 2014; 2:641–649.

26. Snow BJ, Rolfe FL, Lockhart MM, et al. A double-blind, placebo-controlled study to assess the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ as a disease-modifying therapy in Parkinson's disease. Mov Disord. 2010; 25(11):1670-4

27. Gane EJ, Weilert F, Orr DW, et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant mitoquinone decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients. Liver Int. 2010; 30:1019–1026.

28. The Efficacy of Oral Mitoquinone (MitoQ) Supplementation for Improving Physiological in Middle-aged and Older Adults

29. Gibson CM, Giugliano RP, Kloner RA, et al. EMBRACE STEMI study: a Phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous MTP-131 on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. Eur Heart J. 2016; 37(16):1296-303.

30. Di Somma S, Magrini L. Drug therapy for acute heart failure. Rev Esp Cardiol. 2015; 68 (8): 706-713.

31. Abhishek Singh, Saïd Laribi, John R et al. Agents with vasodilator properties in acute heart failure. Eur Heart J 2017; 38 (5): 317-325.

32. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica, revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica y Comité de Guías de la SEC. Comments on the 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(12):1119-1125

33. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015; 36:657–68.

34. Baksi AJ, Pennell DJ. Randomized controlled trials of iron chelators for the treatment of cardiac siderosis in thalassaemia major. Front Pharmacol. 2014; 5:217.

35. Kho C, Lee A, Jeong D, Oh JG, et al. SUMO1-dependent modulation of SERCA2a in heart failure. Nature. 2011;477(7366):601-5.

36. Malik, F. I. et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. Science. 2011; 331:1439–1443

37. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose- dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. Lancet. 2011; 378: 667–75.

38. Teerlink, J.R, Felker GM, McMurray JJ, et al.. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study. J Am Coll Cardiol. 2016; 67:1444–1455.

39. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2016; 388(10062):2895-2903.

40. Liu LC, Dorhout B, van der Meer P, Teerlink JR, Voors AA. Omecamtiv mecarbil: a new cardiac myosin activator for the treatment of heart failure. Expert Opin Investig Drugs. 2016;25(1):117-27.

41. Marín-García J, Akhmedov A, Mitochondrial dynamics and cell death in heart failure. Heart Fail Rev. 2016; 21:123-136.

42. Youle RJ, Van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. Science. 2012; 337, 1062–1065.

43. Wai T, García-Prieto J, Baker MJ, et al. Imbalanced OPA1 processing and mitochondrial fragmentation cause heart failure in mice. Science. 2016; 350, aad0116.

44. Baker, M.J., Lampe, P.A., Stojanovski, D., Korwitz, A., Anand, R., Tatsuta, et al. Stress-induced OMA1 activation and autocatalytic turnover regulate OPA1-dependent mitochondrial dynamics. EMBO J. 2014; 33, 578–593.

45. MacVicar T, Langer T. OPA1 processing in cell death and disease – the long and short of it. Journal of Cell Science.2016; 0, 1-10.

COR TRIATRIATUM ASOCIADO A COMUNICACIÓN INTERAURICULAR COMO CAUSA DE BLOQUEO DE RAMA DERECHA.

COR TRIATRIATUM SINISTER WITH ATRIAL SEPTAL DEFECT ASSOCIATED WITH A RIGHT BUNDLE BRANCH BLOCK.

Ana Marcén Miravete[1], Marta López Ramón[2], María Lasala Alastuey[2], Elena Rivero Fernández[3] ,Esther Sánchez Insa[4], Ana Portolés Ocampo[2], Carmen Aured Guallar[2], Tomás Labrador Fuster[5].

1.-Servicio de Cardiología del Hospital Ernest Lluch.
2.-Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Miguel Servet.
3.-Servicio de Cardiología del Hospital San Jorge.
4.-Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
5.-Servicio de Cardiología del Hospital de Álcañiz.

Autor para correspondencia: Ana Marcén Miravete.
C/Juan Ramón Jiménez, 18. CP: 50830. Villanueva de Gállego. Zaragoza. España.
Tel. +34676701871
E-mail: anamarcen@hotmail.com

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de 20 años con antecedentes personales de asma en la infancia, que fue valorado por Cardiología por hallazgo de bloqueo de rama derecha, a la exploración física destacaba desdoblamiento de segundo ruído con soplo sistólico II/VI en foco pulmonar, se realizó un ecocardiograma transtorácico que mostró dilatación de cavidades derechas, por lo que fue derivado a la unidad de Cardiopatías Congénitas para valoración y realización de un ecocardiograma transesofágico.

El ecocardiograma transesofágico mostró un ventrículo derecho (VD) muy dilatado (tracto de salida de ventrículo derecho (TSVD) proximal de 46 mm, tracto de entrada (TE) de 51 mm) con contractilidad normal, aurícula derecha (AD) dilatada (área en apical de 4 cámaras 21 cm2), Insuficiencia tricuspídea (IT) ligera, presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) 40mmHg, membrana que discurre desde septo interauricular (por encima de CIA) hasta pared lateral de AI (por encima de orejuela), multiperforada (orificio mayor de 16 mm) sin generar gradiente a su través, compatible con CT no obstructivo y CIA tipo OS de 14-15 mm que comunicaba la AD con la AI verdadera

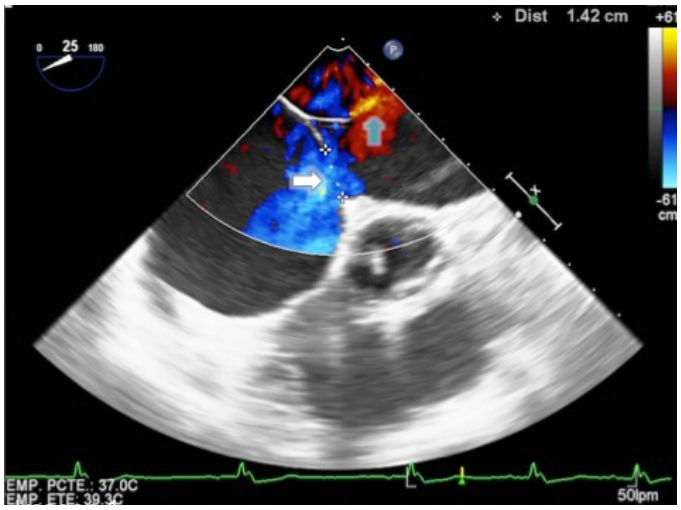


Figura 1. Ecocardiograma transesofágico: Comunicación interauricular (flecha blanca) y Cor Triatriatum (flecha azul).

Con estos hallazgos, se solicitó un TAC cardíaco que confirmó la presencia de CT con membrana fibrosa multiperforada en pared superior de la AI (figura 2), CIA OS de 16 mm y drenaje venoso pulmonar anómalo parcial (DVPAP) con drenaje de venas de lóbulo superior iz-

quierdo y língula desde vena vertical a vena braquicefálica izquierda.

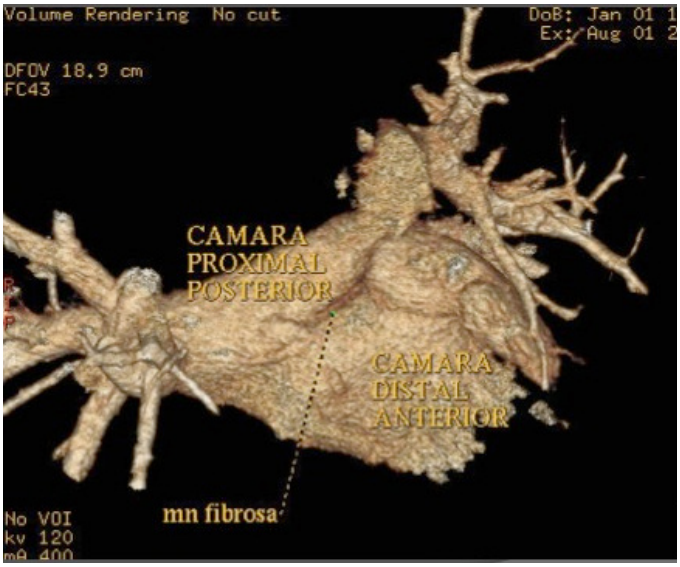


Figura 2. TAC cardíaco: Cor Triatriatum dividiendo la aurícuIa izquierda (AI) en cámara posterosuperior (cámara accesoria) y cámara anterior (verdadera AI).

Ante el diagnóstico de CT no obstructivo asociado a CIA-OS y DVPAP con repercusión hemodinámica (dilatación de cavidades derechas e hipertensión pulmonar ligera), se indica tratamiento quirúrgico. Se realiza abordaje quirúrgico vía AD con resección de membrana (no obstructiva) de CT y cierre de CIA-OS con pericardio autólogo. No se realizó corrección del DVPAP dado el escaso flujo que suponía.

Dos años después el paciente se encuentra asintomático, en el ecocardiograma se objetiva normalización de las cavidades derechas y de la presión pulmonar, parche de cierre de CIA competente y ausencia de membrana residual.

DISCUSIÓN

Presentamos un caso clínico de un adulto en el que se diagnosticó cor triatriatum (CT) no obstructivo, CIA tipo Ostium Secundum (OS) y drenaje venoso pulmonar anómalo parcial ante el hallazgo de dilatación de cavidades derechas.

El CT es una malformación cardíaca infrecuente, cuya prevalencia es del 0,1-0,4% de todos los defectos cardíacos; que consiste en un defecto en la incorporación de la vena pulmonar común a la AI durante los primeros estadíos de la embriogénesis. La consecuencia anatómica es la aparición de una membrana fibromuscular que divide la AI en dos cámaras: una proximal, posterior y relacionada con las venas pulmonares (también denominada cámara venosa pulmonar o cámara accesoria), y otra distal, anterior y adyacente al orificio de la válvula mitral en la que se encuentra la orejuela izquierda (la que se considera la verdadera AI). [1, 2]

En la mayoría de los casos, esta membrana comunica ambas cámaras a través de uno o más orificios, lo que permite el flujo de sangre a través de las cámaras proximal y distal hacia el ventrículo izquierdo. [3] Puede estar asociado a otras cardiopatías congénitas como la comunicación interauricular (CIA). Su presentación clínica dependerá del grado de obstrucción de la membrana y de las anomalías asociadas.

Dependiendo del grado de integridad de la membrana, el CT puede ser clasificado como obstructivo o no obstructivo. Este último, como en el caso presentado, puede ser asintomático y ser diagnosticado en la edad adulta de forma casual, tras un estudio ecocardiográfico por otras causas[1].

Se asocia con frecuencia a otras cardiopatías congénitas, fundamentalmente (hasta en un 50-60% de los casos) a una CIA (que se sitúa en la mayoría de los casos entre la cámara accesoria y la AD)1, ductus arterioso permeable, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, coartación de aorta, enfermedad de Ebstein, atresia tricuspídea, transposición de grandes vasos y canal auriculoventricular.[4]

Las manifestaciones clínicas son muy variadas, dependerán pues del tamaño del orificio de la membrana y de las malformaciones cardíacas asociadas. En los casos de membrana con obstrucción significativa sin CIA asociada o con una CIA entre AD y AI verdadera predominarán los signos de hipertensión venosa pulmonar. En los casos de membrana no obstructiva con CIA asociada predominarán los signos de shunt izquierda-derecha como en nuestro caso.

El ecocardiograma es la técnica de elección para el diagnóstico y la evaluación de su repercusión hemodinámica. La ecocardiografía transesofágica es muy útil en pacientes adultos o con mala ventana ecoica. No es necesario realizar estudio hemodinámico en la mayoría de los casos, pero sí estará indicado en casos con lesiones asociadas que lo precisen. [1-2]

La cirugía con resección de la membrana es el tratamiento de elección, siendo el acceso elegido la vía auricular derecha, que facilita un buen acceso para resecar la membrana y corregir las lesiones asociadas, fundamentalmente la CIA. [2, 5]

Bibliografía

1.Patricia Balselga et al. Aurícula izquierda dividida: resultados quirúrgicos y seguimiento en el cor triatriatum. Rev Esp Cardiol Vol. 53, Núm. 12, Diciembre 2000; 1607-12

2.José J. Salazar González et al. Presentación clínica, diagnóstico y tratamiento de cuatro casos de cor triatriatum. Rev Esp Cardiol 2001; 54: 1013-16

3.Francisco J. Vázquez-Roque et al. Cor triatriatum izquierdo diagnosticado tardíamente. Reporte de caso. Cir Cardiov. 2016;23(5):259-62

4.Jose H. Como Birche et al. Cor triatriatum en pacientes adultos. Rev Fed Arg Cardiol 2004; 33: 376-78

5.Salomone G, Tiraboschi R, Bianchi T, Ferri F, Crippa M, Paren- zan L. Cor triatriatum. Clinical presentation and operative re- sults. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 1088-92.

A PROPÓSITO DE DOS CASOS: AMILOIDOSIS CARDÍACA POR TRANSTIRRETINA.

TRANSTHYRETIN (TTR) CARDIAC AMYLOIDOSIS: A REPORT OF TWO CASES

Daniel Cantero Lozano[1], Juan Manuel Salvador Casabón[1], Adrián Riaño Ondiviela[1], Paula Morlanes Gracia[1], Arturo Andrés Sánchez[1], Guillermo Pinillos Francia[1]. Jara Gayan Ordás[1]. Pablo Revilla Martí[1]. Javier Escota Villanueva[1]

1.-Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

CASOS CLÍNICOS

Varón de 82 años, diagnosticado recientemente de flutter auricular típico, anticoagulado con sintrom, remitido a consultas externas de Cardiología para valorar cardioversión. Como otros antecedentes de relevancia, fue intervenido de síndrome de túnel carpiano bilateral y hemicolectomía derecha por adenocarcinoma de colon. En dicha consulta refiere presentar desde hace meses disnea de esfuerzo con leve edematización de extremidades inferiores y pérdida de peso no cuantificada, sin otra clínica cardiovascular acompañante. A la exploración presentaba ingurgitación yugular franca y una bradicardia a 45 lpm con soplo sistólico en foco aórtico II/VI con segundo tono preservado, sin crepitantes en la auscultación pulmonar y sin edemas en extremidades inferiores en el momento de la exploración. En el ECG se pone de manifiesto flutter auricular típico con conducción 4:1 y bajos voltajes generalizados. Se realiza ecocardiograma que es compatible con una miocardiopatía restrictiva por lo que se decide ingreso para completar estudio.

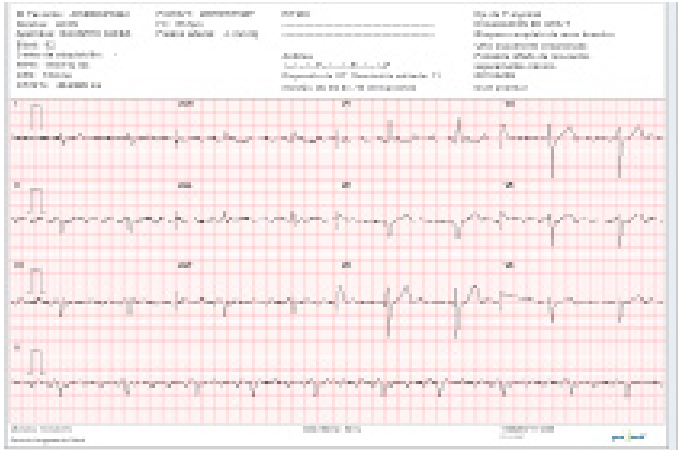


Figura 1.- ECG de un paciente con ATTRwt que muestra bajos voltajes junto a flutter auricular 4:1

Durante el ingreso presenta evolución favorable desde el punto de vista sintomático con tratamiento deplectivo. Se realiza un ecocardiograma transtorácico que muestra un aumento difuso del grosor parietal con fracción de eyección preservada, dilatación biauricular y patrón de strain longitudinal global disminuido (-12,2%) con preservación apical compatible con cardiopatía amiloidótica. Se completa el estudio sugestivo de amiloidosis TTR en ausencia de gammapatía monoclonal mediante

Autor para correspondencia: Daniel Cantero Lozano
E-mail: tiagokanteiro@hotmail.com

gammagrafía con difosfonato de tecnecio que confirmó una intensa captación miocárdica biventricular sugestiva de depósito de transtirretina, remitiéndose muestra de sangre a laboratorio externo para estudio genético, resultando negativa. Se diagnostica, por consiguiente, al paciente de amiloidosis cardiaca por transtiretina natural (TTRwt)

El segundo caso que recogemos corresponde a una paciente de raza negra de 59 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, ictus lacunar sin secuelas y tromboembolismo pulmonar crónico. Clínicamente presentaba disnea habitual en clase funcional II-III de la NYHA sin otra clínica asociada, mientras que en la exploración física no destacaban signos de insuficiencia cardíaca. Se realiza estudio mediante ecocardiograma en el que se advirtieron datos sugestivos de miocardiopatía infiltrativa (dilatación biauricular, hipertrofia ventricular concéntrica con granulado o "sparkling" miocárdico y patrón trnasmitral diastólico resdtricutivo) y RNM cardíaca que mostró datos típicos de amiloidosis cardíaca.

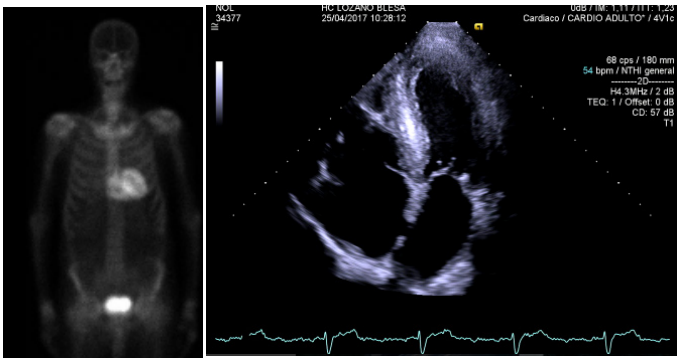


Figura 2 – Gammagrafia con 99Tc-DPD en paciente con ATTRm. Figura 3. ETT que muestra hipertofia VI con sparkling miocárdico

Se completó estudio mediante una gammagrafía con difosfonato de tecnecio que confirmó una intensa captación miocárdica biventricular sugestiva de depósito de transtiretina por lo que se solicitó estudio histológico mediante biopsia de grasa subcutánea, que resultó negativo y estudio genético de amiloidosis por transtiretina (realizada por la Unidad de Amiloidosis del Sº de Medicina Interna del Hospital Clínico) que resulta positivo para mutación Val 122 Ile (homocigótica) en el gen TTR confirmándose amiloidosis cardíaca por depósito de transtirretina mutada (amiloidosis cardíaca heredo familiar) y procediéndose posteriormente al estudio genético de sus familiares de 1º grado (a través del Sº de Medicina Interna del HCU).

DISCUSIÓN

En el primero de los dos casos propuestos se llegó al diagnóstico de sospecha en base a una conjunción entre la clínica presentada por el paciente y, principalmente, al valorar la cardioversión eléctrica en un paciente con flutter auricular típico mediante estudio ecocardiográfico evidenciando la presencia de hipertrofia ventricular izquierda con sparkling en un paciente sin otra cardiopatía que justificase dicha hipertrofia[1]. En ese momento, se decide ingreso hospitalario para estudio de miocardiopatía restrictiva.

Durante dicha hospitalización se instaura tratamiento deplectivo, base del manejo de la insuficiencia cardiaca en estos pacientes como apunta García-Pavía P et al[2]. No fue necesaria la implantación de marcapasos, a pesar de la conducción 4:1 del flutter, al no cumplir criterios para ello, porque posteriormente recuperó frecuencia cardíaca y nunca había presentado clínica sincopal.

En ecocardiograma reglado realizado durante ingreso se constata el hallazgo de un ventrículo izquierdo normal o pequeño con hipertrofia concéntrica y FEVI preservada, en ausencia de otras causas de HVI1 y gran dilatación auricular. El uso del doppler transmitral permitió identificar un patrón restrictivo propio de las fases finales. Además mediante estudio de deformidad miocárdica se puso de manifiesto strain longitudinal global disminuido (-12,2%) con preservación apical[3]. La resonancia cardíaca demostró la presencia de realce tardío de gadolinio con patrón subendocárdico global además de confirmar los hallazgos del ecocardiograma. La Gammagrafia cardíaca con difosfonato de Tecnecio presentan una captación biventricular intensa[4], lo que junto a la ausencia de discrasia hematológica por determinaciones analíticas confirma el diagnóstico de amilodosis cardiaca por transtiretina.

Finalmente, se solicitó estudio genético de amiloidosis por transtiretina (realizada por la Unidad de Amiloidosis del Sº de Medicina Interna del Hospital Clínico) que resultó negativo por lo que el paciente fue diagnosticado

de ATTRwt, sin necesidad de demostración histológica[5]

En el segundo caso que presentamos la sospecha clínica se fundamentó al realizarse estudio ecocardiográfico ambulatorio en paciente con clínica de disnea y patología pulmonar crónica previa. Al demostrarse datos sugestivos de miocardiopatía infiltrativa (dilatación biauricular, hipertrofia ventricular concéntrica con granulado o "sparkling" miocárdico y patrón trnasmitral diastólico restrictivo) en ausencia de otra causa justificante de HVI[1] y RNM cardíaca (que la paciente aportó realizada en clínica privada) que mostró datos típicos de amiloidosis cardíaca se decidió ingreso hospitalario para completar estudio y tratamiento.
Nuevamente la clínica fundamental referida por la paciente era la disnea, que en este caso podemos asumir un origen multifactorial dada la historia de patología pulmonar previa y la potencial causa cardíaca desencadenante o, al menos, agravante. No había presentado clínica sincopal o anginosa previa. Por todo ello se inició tratamiento diurético a dosis bajas con buena respuesta[2].

Se completó estudio mediante una gammagrafía con difosfonato de tecnecio que confirmó una intensa captación miocárdica biventricular sugestiva de depósito de transtiretina[4] por lo que se solicitó estudio histológico mediante biopsia de grasa subcutánea que resultó negativo, lo cual según apunta Gertz MA et al[1] no excluye el diagnóstico de amilodosis y despistaje de discrasia hematológica mediante determinaciones analíticas. Finalmente se realizó estudio genético de amiloidosis por transtiretina (realizada por la Unidad de Amiloidosis del Sº de Medicina Interna del Hospital Clínico) que resulta positivo para mutación Val 122 Ile (homocigótica) por lo que se concluyó diagnosticando a la paciente de amiloidosis TTR familiar.

La amiloidosis cardíaca por depósito de transtiretina es una entidad infradiagnosticada en la actualidad. El desarrollo de técnicas de imagen en Cardiología permite realizar el diagnóstico sin ser imprescindible la demostración histológica en la actualidad. En nuestro artículo hemos propuesto un caso de ATTRwt en el que no se realizó biopsia para llegar al diagnóstico y otro de ATTRm en el que el estudio histológico resulto negativo en grasa subcutánea, pero dado que actualmente no se considera imprescindible la demostración histológica se pudo asumir el diagnóstico final y proceder al estudio de familiares de primer grado

Bibliografía

1.Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 2015;66:2451–2466

2.García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. Rev Esp Cardiol. 2011;64:797–808

3. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. Circulation. 2014;129:1840–1849

4. De Haro-del Moral FJ, Sánchez- Lajusticia A, Gómez-Bueno M, Papel de la gammagrafía cardíaca con 99Tc-DPD en la discriminación del subtipo de amiloidosis cardiaca

5. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016;133:2404–2412

ECOCARDIOGRAFÍA TRANSESOFÁGICA TRIDIMENSIONAL EN PACIENTE CON PRÓTESIS PULMONAR

REAL-TIME 3-DIMENSIONAL TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY IN THE EVALUATION OF PROSTHETIC PULMONARY VALVE.

Javier Urmeneta Ulloa[1], Isabel Molina Borao[1], Ana Marcén Miravete[2], Eva Moreno Esteban[3] y Esther Sánchez-Insa.

1.-Servicio de Cardiología del Hospital universitario de Móstoles.
2.-Servicio de Cardiología del Hospital Ernest-Lluch.
3.-Servicio de Cardiología del Hospital universitario Miguel Servet.
4.-Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

CASO CLÍNICO.

Varón de 40 años de edad con diagnóstico de Tetralogía de Fallot, reintervenido quirúrgicamente en 2008 implantándose prótesis mecánica pulmonar por insuficiencia pulmonar (IP) severa con repercusión sobre cavidades derechas. Es remitido al laboratorio de imagen cardíaca para descartar endocarditis infecciosa sobre prótesis mecánica y valoración de función protésica. Se realiza ecocardiografía trasnesofágica (ETE) logrando una excelente visualización de la prótesis pulmonar mediante técnica bidimensional y tridimensional. Se objetiva normofunción protésica con correcta apertura de oclusores y se descartan hallazgos ecocardiográficos compatibles con endocarditis infecciosa, mediante planos ETE2D y ETE3D "en-face" de la prótesis pulmonar (Fig 1 y 2).

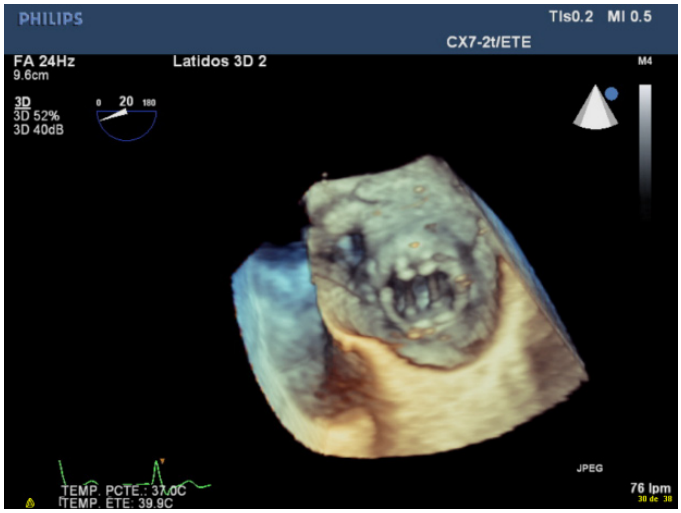


Fig1. ETE3D. Visión "en-face" de prótesis pulmonar abarcando el tronco pulmonar severamente dilatado

Fig2. ETE3D. Zoom 3D. Normofunción prótesis pulmonar. Sin imágenes sugestivas de EI.

DISCUSIÓN

La ubicación de la válvula pulmonar anterior y a la izquierda de la válvula aórtica, conlleva a una mayor dificultad en el momento de su valoración mediante ecocardiografía transesofágica. Anatómicamente la válvula pulmonar se compone de sus tres velos (Derecho, izquierdo y anterior), los senos de valsalva, el infundíbulo muscular del ventrículo derecho y el inicio del tronco pulmonar[1].

Las proyecciones ecocardiográficas normalmente utilizadas para una correcta valoración de la válvula pulmonar son:

1. Plano medioesofágico de tracto de entrada-salida del VD a 60-90º, desplegando el tracto de salida del ventrículo derecho y la válvula pulmonar. Podremos visualizar el velo anterior y de forma opuesta los velos derecho/izquierdo según la angulación utilizada.
2. Plano medioesofágico en eje corto de la válvula aórtica, logrando una visualización similar al obtenido mediante ecocardiografía transtorácica, permitiendo valorar la válvula pulmonar y el inicio de la arteria pulmonar
3. Plano esofágico alto en eje corto del arco aórtico a 90º. Visualizando la aorta torácica descendente y retirando la sonda hasta llegar al arco aórtico, momento en el cual rotamos 90º para obtener el eje corto del cayado, finalmente llevando a cabo retroflexión de la sonda lograremos valorar a la izquierda de la pantalla la válvula y los troncos pulmonares. Dicho plano igualmente nos permite el alineamiento paralelo del flujo a través de la válvula pulmonar y con ello medir las velocidades de flujo a través de la misma.
4. Plano esofágico alto en eje corto de la aorta ascendente. Rotando entre 35-50º y anteflexión de la sonda permitirá valorar el tronco pulmonar y su bifurcación.
5. Plano transgástrico profundo modificado. Finalmente con la penetración profunda hasta la porción proximal de la cámara gástrica llevando a cabo rotación horaria y anteflexión forzada podremos visualizar la válvula tricúspide, el ventrículo derecho, el tracto de salida del VD y la válvula pulmonar[1,2].

Las válvulas normales se ven con dificultad mediante ecocardiografía transesofágica y es difícil obtener imágenes tridimensionales de buena calidad. Sin embargo, se considera que la valoración tridimensional de esta válvula es superior con ecocardiografía transesofágica comparada con el acceso transtorácico. Para obtener imágenes adecuadas de la válvula pulmonar primero debemos lograr una adecuada optimización en la imagen de la válvula pulmonar mediante ETE bidimensional, posteriormente podremos obtener un volumen tridimensional adecuado3.

Cuando tengamos un paciente con prótesis pulmonar, la ETE3D es una opción viable y real; complementaria a la técnica bidimensional, permitiéndonos una correcta valoración del funcionamiento y el descarte de datos ecocardiográficos compatible con patología infecciosa sobre la misma

Bibliografía

1. Schiller NB, Ristow B, Kulkarni A. Echocardiographic evaluation of the pulmonic valve and pulmonary artery. UpToDate, 2013

2. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). Eur J Echocardiogr 2010 Apr;11(3):223-44.

3. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012 Jan;13(1):1-46

ANEURISMA GIGANTE DE ARTERIAS CORONARIAS

GIANT CORONARY ARTERY ANEURYSM.

Pablo Esteban Auquilla Clavijo[1], Eva María Moreno Esteban[1], Marina Povar Echeverría[2], Javier Urmeneta Ulloa[3], Isabel Calvo Cebollero[1]

1.-Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Miguel Servet.
2.-Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet.
3.-Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Móstoles.

CASO CLÍNICO.

Paciente de 60 años sin factores de riesgo cardiovascular con antecedente de anuloectasia aortica complicada con disección aortica tipo I corregida con cirugía de Bentall-Bono hace 20 años. Durante el seguimiento se evidenció mediante ecocardiografía transesofágica la presencia de imágenes anecoicas a nivel del tubo valvulado sugerentes de dilatación de las arterias coronarias (Figura 1).

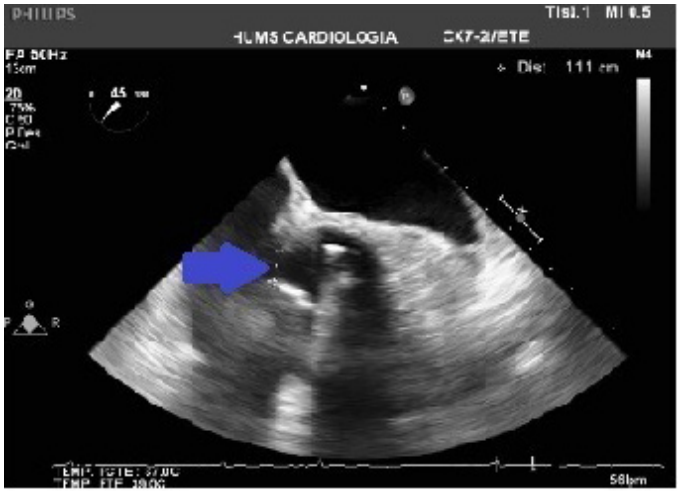


Figura 1: la flecha azul indica imagen sospechosa de aneurisma en la arteria coronaria derecha (ACD); la flecha roja muestra imagen similar en tronco común izquierdo (TCI)

Se solicitó estudio con angio-tomografía y reconstrucción 3D de arterias coronarias que mostró un aneurisma gigante en la ACD proximal de diámetro 36x23 mm y otro a nivel del TCI de 18x17 mm (Figura 2). El resto del eje vascular era normal salvo la disección aortica ya conocida que se extendía hasta la salida de las arterias renales.

Autor para correspondencia: Pablo Esteban Auquilla Clavijo
Paseo Sagasta 54, piso 4C, 50006. Zaragoza, España.
Telefono: 605766597
E-mail: pabloauq50@hotmail.com

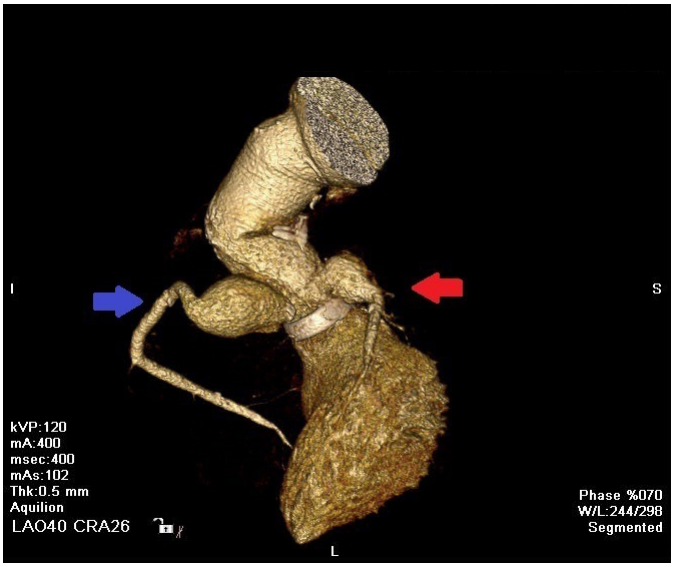


Figura 2: La flecha azul señala aneurisma en ACD y la roja en TCI

Dada la complejidad de la resolución quirúrgica de la patología que presentaba el paciente se decidió tratamiento conservador. Respecto al tratamiento farmacológico se mantuvo anticoagulación oral con acenocumarol sin asociar antiagregantes. En un seguimiento de 3 años desde la detección de los aneurismas coronarios hasta la actualidad, el paciente no ha presentado incremento significativo del tamaño de los mismos ni se han suscitado eventos coronarios agudos.

DISCUSIÓN.

Los aneurismas de arterias coronarias se definen como un aumento del diámetro del vaso hasta 1.5 veces más que el vaso normal de mayor calibre[1]. Las principales etiologías de los aneurismas de las arterias coronarias son: ateroesclerosis, enfermedades del colágeno, enfermedad de Kawasaki y procesos infecciosos. Otras causas menos frecuentes son post intervención coronaria, arteriticas, traumáticas, disecantes y tumorales[2-3]. La coronariografia es el método diagnóstico usual para detectar los aneurismas coronarios y permite además evaluar tamaño, localización, vasos comprometidos, y presencia de fístulas, así como descartar enfermedad coronaria obstructiva asociada[2]. El ecocardiograma transtorácico y transesofágico son también exploraciones importantes para el diagnóstico inicial, sobre todo de aquellos aneurismas localizados en los tercios proximales de los vasos principales como en el caso presentado. Hay que resaltar la utilidad de técnicas no invasivas como resonancia magnética nuclear y angiotomografía multicorte[4].

No se conoce con certeza cuál es la evolución natural de los aneurismas coronarios, aunque depende de la etiología y su severidad. Por otra parte, el limitado número de casos que están recogidos en la literatura, dificulta aún más la toma de decisiones terapéuticas[1]. No existen pautas de manejo basadas en la evidencia científica. La sola presencia de un aneurisma coronario no indica necesidad de tratamiento ya sea quirúrgico o intervencionista. Se recomienda intervención en pacientes con infarto y/o angina recurrente, en aneurismas con alto riesgo (aneurismas saculares y de gran tamaño) o en presencia de síntomas compresivos; también estaría indicado en pacientes con enfermedad arteriosclerótica severa que requieren cirugía de revascularización miocardica[2].

En nuestro caso dado que el paciente no presentaba ningún factor de riesgo cardiovascular, la primera posibilidad etiológica fue una colagenopatía sistémica. No presentaba fenotipo marfanoide ni otros rasgos que pudieran sugerir algún síndrome familiar, aunque no se realizó estudio genético. Se etiquetó el caso de aneurisma congénito de aorta ascendente y arterias coronarias muy probablemente secundario a un defecto en la formación del colágeno de la pared arterial. Dado que el paciente se encontraba asintomático y junto con su elevado riesgo de reintervención por cirugía cardiaca previa, se decidió tratamiento médico y seguimiento.

Bibliografía

1. Galache Osuna JG, Sánchez-Rubio Lezcano J, Calvo Cebollero I, Chabbar MC, Diarte de Miguel JA, Placer Peralta LJ. [Coronary aneurysms not associated to stenosis of coronary arteries. Conservative treatment and evolution in six patients]. Arch Cardiol Mex. 2005 Jul-Sep;75(3):310-5. Spanish. PubMed PMID: 16294820.

2. Carvajal CA, Mor JD. Coronary artery aneurysm. Revista Colombiana de Cardiología Julio/Agosto 2005 Vol. 12 No. 2 ISSN 0120-5633

3. Merchán A, López-Mínguez JR, Alonso F, Fernández De La Concha J, González R,Martínez De La Concha L. [Giant left main coronary aneurysm without associated coronary lesions]. Rev Esp Cardiol. 2002 Mar;55(3):308-11. Spanish. PubMed PMID: 11893323.

4. Velasco M, Zamorano JL, Almería C, Ferreiros J, Alfonso F, Sánchez-Harguindey L. [Multiple coronary aneurysms in a young man. A diagnostic approach viadifferent technics]. Rev Esp Cardiol. 1999 Jan;52(1):55-8. Review. Spanish. PubMed PMID: 9989140.

Sociedad Aragonesa
de
CARDIOLOGÍA