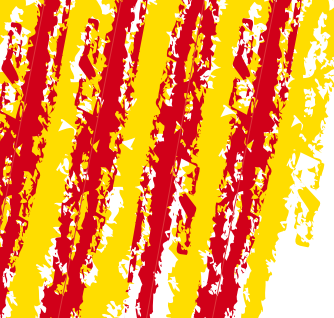




Revista de la Sociedad Aragonesa de **CARDIOLOGÍA**



vol.18 · nº1 · 2016



ARTÍCULO ORIGINAL

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LOS HALLAZGOS DE UNA ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, García Ruíz V, Sánchez-Insa E,
Auquilla Clavijo PE, Lasala Alastuey M, Sánchez Navarro F, Calvo Cebollero I.

ARTÍCULO ORIGINAL

IMPACTO DE LA MICROALBUMINURIA EN EL DESARROLLO DE NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA PRIMARIA

Pinillos Francia G, Linares Vicente JA, Revilla Martí P, Cueva Recalde JF,
Martínez Marín M, Andrés Sánchez A, Grados Saso D, Martínez Labuena A,
Ruiz Arroyo JR, Roncalés García-Blanco F.

ARTÍCULO REVISIÓN

CARDIO-ONCOLOGÍA: ACTUALIZACIÓN

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Sánchez-Insa E, Cerdón Ruíz R, López
Perales C, Laita Monreal S, Álvarez de la Fuente LM, Calvo Cebollero I.

ARTÍCULO REVISIÓN

CORAZÓN Y TOXICIDAD RADIOINDUCIDA

Puertas Valiño MM, Mendez Villamon A,
Moreno Esteban E, Castillo Lueña JE.

CASO CLÍNICO

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO TRAS MANEJO CONSERVADOR DE DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA MULTIVASO: PAPEL DE CT CORONARIO Y REHABILITACIÓN CARDIACA

Linares Vicente JA, Escota Villanueva J, Sánchez-Rubio Lezcano J,
Martínez M, Simó Sánchez B, Ruiz Arroyo JR.

IMAGEN EN CARDIOLOGÍA

ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO 3DTR EN LA CARACTERIZACIÓN DE LEAK PERIPROTÉSICO MITRAL

Aured Guallar MC, Sánchez Insa E, Portolés Ocampo A,
Galache Osuna JG, Sánchez Rubio J, Vallejo Gil JM, Moreno Esteban E.

IMAGEN EN CARDIOLOGÍA

DISFAGIA SECUNDARIA A COMPRESIÓN ESOFÁGICA POR DILATACIÓN DE AURÍCULA IZQUIERDA ANEURISMÁTICA

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Lapuente González P,
Moreno Esteban E, Calvo Cebollero I.

Presidente: Dr. José Ramón Ruiz Arroyo
Vicepresidenta: Dra. Juana Pelegrín Díaz
Secretaria: Dra. Eva Moreno Esteban
Tesorero: Dr. Maruan Carlos Chabbar Boudet
Editor: Dr. José Antonio Linares Vicente
Vocal 1: Dr. Javier Urmeneta Ulloa
Vocal 2: Dr. Javier Fañanas Mastral
Presidente electo: Dr. José Antonio Diarte De Miguel
Secretaria electa: Dra. Teresa Blasco Peiró

Editor: Dr. Jose A. Linares

Comité editorial:

Dr. José Antonio Casasnovas
Dr. José Antonio Diarte
Dra. Juana Pelegrín
Dra. Antonela Lukic
Dra. Eva Moreno
Dr. Fernando Sorribas
Dr. Joaquín Aznar
Dr. José Gabriel Galache
Dr. Juan Sánchez-Rubio

Comité editorial externo:

Dr. Iván Nuñez Gil
Dr. Josep Gómez-Lara
Dr. Javier Martín Moreiras
Dr. Jose J. Gómez de Diego
Dr. Ruben Casado Arroyo

SEDE:

Centro Empresarial Business Center
C/. Eduardo Ibarra nº6, 50009, Zaragoza

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

Imprime: Navarro & Navarro Impresores
Corona de Aragón 28, local
50009 Zaragoza

ÍNDICE

ARTÍCULO ORIGINAL

IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LOS HALLAZGOS DE UNA ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, García Ruíz V, Sánchez-Insa E, Auquilla Clavijo PE, Lasala Alastuey M, Sánchez Navarro F, Calvo Cebollero I. 3

ARTÍCULO ORIGINAL

IMPACTO DE LA MICROALBUMINURIA EN EL DESARROLLO DE NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA PRIMARIA

Pinillos Francia G, Linares Vicente JA, Revilla Martí P, Cueva Recalde JF, Martínez Marín M, Andrés Sánchez A, Grados Saso D, Martínez Labuena A, Ruiz Arroyo JR, Roncalés García-Blanco F. 8

ARTÍCULO REVISIÓN

CARDIO-ONCOLOGÍA: ACTUALIZACIÓN

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Sánchez-Insa E, Cerdón Ruíz R, López Perales C, Laita Monreal S, Álvarez de la Fuente LM, Calvo Cebollero I. 15

ARTÍCULO REVISIÓN

CORAZÓN Y TOXICIDAD RADIOINDUCIDA

Puertas Valiño MM, Mendez Villamon A, Moreno Esteban E, Castillo Lueña JE. 21

CASO CLÍNICO

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO TRAS MANEJO CONSERVADOR DE DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA MULTIVASO: PAPEL DE CT CORONARIO Y REHABILITACIÓN CARDIACA

Linares Vicente JA, Escota Villanueva J, Sánchez-Rubio Lezcano J, Martínez M, Simó Sánchez B, Ruiz Arroyo JR. 29

IMAGEN EN CARDIOLOGÍA

ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO 3DTR EN LA CARACTERIZACIÓN DE LEAK PERIPROTÉSICO MITRAL

Aured Guallar MC, Sánchez Insa E, Portolés Ocampo A, Galache Osuna JG, Sánchez Rubio J, Vallejo Gil JM, Moreno Esteban E. 33

IMAGEN EN CARDIOLOGÍA

DISFAGIA SECUNDARIA A COMPRESIÓN ESOFÁGICA POR DILATACIÓN DE AURÍCULA IZQUIERDA ANEURISMÁTICA

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Lapuente González P, Moreno Esteban E, Calvo Cebollero I. 37

INDEX

ORIGINAL ARTICLE

IMPACT OF THE METABOLIC SYNDROME IN STRESS ECHOCARDIOGRAPHY FINDINGS

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, García Ruíz V, Sánchez-Insa E, Auquilla Clavijo PE, Lasala Alastuey M, Sánchez Navarro F, Calvo Cebollero I. 3

ORIGINAL ARTICLE

IMPACT OF MICROALBUMINURIA IN CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER PRIMARY PERCUTANEOUS INTERVENTION

Pinillos Francia G, Linares Vicente JA, Revilla Martí P, Cueva Recalde JF, Martínez Marín M, Andrés Sánchez A, Grados Saso D, Martínez Labuena A, Ruiz Arroyo JR, Roncalés García-Blanco F. 8

REVIEW ARTICLE

CARDIO-ONCOLOGY: A REVIEW

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Sánchez-Insa E, Cerdón Ruíz R, López Perales C, Laita Monreal S, Álvarez de la Fuente LM, Calvo Cebollero I. 15

REVIEW ARTICLE

CARDIAC RADIOTOXICITY

Puertas Valiño MM, Mendez Villamon A, Moreno Esteban E, Castillo Lueña JE. 21

CASE REPORT

LONG-TERM PROGNOSIS AFTER CONSERVATIVE MANAGEMENT OF SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISSECTION: USEFULNESS OF CORONARY TCMD AND CARDIAC REHABILITATION ON FOLLOW-UP

Linares Vicente JA, Escota Villanueva J, Sánchez-Rubio Lezcano J, Martínez M, Simó Sánchez B, Ruiz Arroyo JR. 29

IMAGE IN CARDIOLOGY

3DRT TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY IN CHARACTERIZATION OF MITRAL PARAVALVULAR LEAK

Aured Guallar MC, Sánchez Insa E, Portolés Ocampo A, Galache Osuna JG, Sánchez Rubio J, Vallejo Gil JM, Moreno Esteban E. 33

IMAGE IN CARDIOLOGY

DYSPHAGIA SECONDARY TO ESOPHAGEAL COMPRESSION BY LEFT ATRIAL ANEURYSMAL DILATATION

Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Lapuente González P, Moreno Esteban E, Calvo Cebollero I. 37



IMPACTO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LOS HALLAZGOS DE UNA ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS

IMPACT OF THE METABOLIC SYNDROME IN STRESS ECHOCARDIOGRAPHY FINDINGS

Autores:

Urmeneta Ulloa J¹, Molina Borao I¹,
García Ruíz V², Sánchez-Insa E¹,
Auquilla Clavijo PE¹, Lasala Alastuey M¹,
Sánchez Navarro F¹, Calvo Cebollero I¹.

1. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
2. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga.

Correspondencia:

Javier Urmeneta Ulloa.
Calle Felix Latassa, 28, 6º C, 50006. Zaragoza, España.
Email: javierurmeneta@hotmail.com

RESUMEN

Introducción y Objetivos: Estudiar los factores asociados al síndrome metabólico (SdM) en pacientes consecutivos remitidos a ecocardiografía de estrés (EDE), en ausencia de datos sugestivos de isquemia miocárdica, así como su relación con los hallazgos ecocardiográficos tras el esfuerzo, en pacientes consecutivos remitidos a EDE.

Métodos: Incluimos pacientes consecutivos estudiados con el protocolo de Bruce en nuestro centro. Se consideró criterio de exclusión la presencia de hallazgos eléctricos, clínicos o ecocardiográficos sugestivos de isquemia, así como de antecedentes de FA crónica e ICC. Llevamos a cabo el contraste de hipótesis a través del test de X², el test exacto de Fisher y la T de Student para el análisis univariado.

Resultados: 647 pacientes con una edad media de 59.9±13.0 años fueron incluidos. 61.8% eran varones, 23.1% diabéticos, 50% dislipémicos, 55% hipertensos, 14.6% fumadores, y 15% tenían antecedente de cardiopatía isquémica. El ecocardiograma basal mostró HVI en el 12% y diástole alterada en el 24.4%. El 7% presentó disminución de la capacidad funcional con una media de METS alcanzados de 8.54±3.05. La prevalencia de SdM fue del 15.9%, siendo su presencia más frecuente entre los pacientes con enfermedad renal crónica (OR 2.24, IC95% 1.04-4.82, p=0.04) y en aquellos con antecedente de cardiopatía isquémica previa (OR 1.82, IC95% 1.07-3.12, p=0.028). Al analizar las diferencias existentes entre aquellos sujetos que cumplían criterios de síndrome metabólico y los que no, se observó que en los primeros la edad media era mayor (64.2 vs 59.2, p<0.001), la capacidad funcional menor (34.1% vs 14.5%, p=0.001), el porcentaje de EDE subóptima hallado era mayor (86.5% vs 77.8%, p=0.008), presentaban una menor FC máxima (136 vs 145 lpm, p=0.002), y una mayor tensión sistólica en reposo (130 vs 127 mmHg, p=0.046). En cuanto a los hallazgos ecocardiográficos, en el grupo de pacientes con síndrome metabólico se objetivó una mayor presencia de alteraciones de la contracción basalmente (28.6% vs 15.1%, p=0.034), y mayor porcentaje de alteración de la función diastólica basal (25.7% vs 12.6%, p<0.001) y post-esfuerzo (27.3% vs 13.8%, p=0.001). Por el contrario, no apreciamos asociación con el comportamiento anormal de la tensión arterial



o frecuencia cardíaca, presencia de HVI, o presencia de hipertensión pulmonar.

Conclusiones: Entre los pacientes sometidos a ecocardiografía de estrés, con resultado negativo para isquemia, aquellos con síndrome metabólico presentan mayor edad, menor capacidad funcional y mayor porcentaje de alteraciones de la función diastólica tanto en reposo como tras el esfuerzo, con respecto al resto.

PALABRAS CLAVE

Síndrome metabólico, ecocardiografía de estrés, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Background and objectives: To study factors associated with metabolic syndrome (MS) in absence of suggestive data of myocardial ischemia, as well as his relation with echocardiographic findings after the effort, in patients referred to SE.

Methods: Patients undergoing SE following Bruce's protocol in our center were eligible for the study. Main exclusion criteria were evidence of myocardial ischemia and a history of atrial fibrillation and congestive heart failure. We used chi-square, Fisher's exact test and the Student's T to compare each variable among groups.

Results: 647 patients with an average age of 59.9 $\pm$ 13.0 years were included. 61.8% were male, 23.1% suffered diabetes, 50% dyslipidemia, 55% hypertension, 14.6% were smokers, and 15% had a history of coronary artery disease (CAD). The basal Echocardiogram showed left ventricle hypertrophy (LVH) in 12% and diastolic dysfunction in 24.4% of patients. Functional capacity was decreased by 7% with an average of METS reached 8.54 $\pm$ 3.05. Metabolic syndrome at presentation was present in 15.9% of patients included, and was more common among those with chronic kidney disease (OR 2.24, 95% CI 1.04-4.82%, $p=0.04$) a history of CAD (OR 1.82, 95% 1.07-3.12, $p=0.028$). Patients with MS were older (64.2 vs 59.2, $p<0.001$), had a lower functional capacity (34.1 vs 14.5% $p=0.001$) a lower maximum heart rate (136 vs 145, $p=0.046$), and overall showed a suboptimal SE test (86.5 vs 77.8% $p=0.008$), the presence of alterations of the downturn basally (28.6% vs 15.1% $p=0.0034$), and basal diastole (25.7% vs 12.6%, $p<0.001$) and after the effort (27.3%

vs 13.8% $p=0.001$) altered. We did not find any association between MS and abnormal blood pressure or heart rate, LVH and pulmonary hypertension.

Conclusion: Patients with metabolic syndrome undergoing stress echocardiography, found negative for ischemia induction, were older, and had worse functional capacity and impaired diastolic function both at rest and after the effort.

KEY WORDS

Metabolic syndrome, stress echocardiography, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

El síndrome metabólico es definido por el Adult Treatment Panel III (ATP-III) mediante el cumplimiento de tres o más de los siguientes criterios: Circunferencia abdominal ≥ 102 cm en varones y ≥ 88 cm en mujeres, trigliceridemia > 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en varones, < 50 mg/dl en mujeres, HTA $> 130/85$ mmHg y/o glucemia en ayunas > 110 mg/dl. Diversos estudios han concluido que los pacientes con síndrome metabólico presentan mayor porcentaje de alteraciones en el comportamiento de la frecuencia cardíaca (FC) así como de la tensión arterial (TA) durante el ejercicio^{1,2,3}, reflejo de una disfunción autonómica en los mismos, con menor sensibilidad de los barorreceptores³. Además, una menor recuperación de la FC posterior al esfuerzo, así como mayores cifras de TA después del mismo se han objetivado en dichos pacientes^{1,2,3}. Por otro lado, los pacientes con SdM en comparación con aquellos que no cumplían dichos criterios, presentaron un mayor grosor parietal, mayor grado de disfunción diastólica y peor capacidad funcional. Actualmente la incidencia de este síndrome va en ascenso y es importante solidificar los aspectos que nos permitan su estudio para una mejor atención sanitaria y prevención cardiovascular en el futuro.

El objetivo de nuestro estudio fue estudiar los factores asociados al síndrome metabólico (SdM) durante la realización de una ecocardiografía de estrés (EDE) en ausencia de datos sugestivos de isquemia miocárdica, así como su relación con hallazgos ecocardiográficos tras el esfuerzo, en pacientes consecutivos remitidos a EDE. Determinar la relación del grado de hipertrofia

ventricular, patrón de relajación, presión pulmonar, así como con el comportamiento de la tensión arterial y frecuencia cardíaca durante la prueba con el desarrollo del síndrome metabólico.

MÉTODOS

Se incluyeron 647 pacientes consecutivos estudiados con el protocolo de Bruce en nuestro centro, quienes fueron sometidos a una ecocardiografía de estrés por sospecha inicial de isquemia miocárdica, con resultado negativo para la misma. Como suele ser práctica habitual se llevó a cabo una ecocardiografía basal realizándose mediciones del grosor parietal, patrón de relajación, presión pulmonar, así como los diversos parámetros de un estudio rutinario. Posteriormente se realizó medición de la tensión arterial del paciente tanto en reposo, en cada cambio del estadio del protocolo de Bruce, así como en el postesfuerzo inmediato. La capacidad funcional se determinó mediante los METS que fueron calculados según los minutos soportados de esfuerzo, clasificados según edad y sexo. Finalmente, se llevó a cabo una segunda ecocardiografía en el postesfuerzo inmediato, valorando principalmente la contractilidad de los diferentes segmentos, el comportamiento valvular, patrón de relajación y la presión pulmonar.

Se determinó el porcentaje respectivo de los factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, historia de cardiopatía isquémica previa, así como el total de los pacientes en quienes se diagnosticó según los criterios de la ATP III, de síndrome metabólico. Se relacionaron los diversos hallazgos de la ecocardiografía de estrés con el síndrome metabólico.

Por último, se excluyeron aquellos con hallazgos eléctricos, clínicos o ecocardiográficos sugestivos de isquemia, así como aquellos con antecedentes de FA crónica e ICC. Utilizándose X², el test exacto de Fisher y la T de Student para el análisis estadístico.

RESULTADOS

Un total de 647 pacientes con una edad media de 59.9±13.0 años fueron incluidos. 61.8% eran varones, 23.1% diabéticos, 50% dislipémicos, 55% hipertensos, 14.6% fumadores, y 15% tenían antecedente de cardiopatía isquémica. El ecocardiograma basal mostró hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) en el 12% y

diástole alterada en el 24.4%. La capacidad funcional estuvo disminuida en el 7% con una media de METS alcanzados de 8.54±3.05.

	Con SdM	Sin SdM	p
Sexo femenino	40,4%	38,3%	0,691
Diabetes Mellitus	78,8%	12,6%	<0,001
Dislipemia	99,0%	40,8%	<0,001
HTA	97,0%	47,0%	<0,001
Hábito tabáquico	11,1%	15,2%	0,286
Exfumadores	5,1%	7,8%	0,335
Obesidad	51,5%	7,2%	<0,001
Enfermedad Renal	10,1%	4,8%	0,035
Insuficiencia cardíaca	1,0%	0,0%	0,159
Enfermedad vascular	6,1%	5,5%	0,813
IAM	16,2%	10,1%	0,079
Cardiopatía isquémica	22,2%	13,5%	0,026
ICP	16,2%	12,4%	0,305
CABG	2,0%	0,6%	0,178
BCRIHH	1,0%	0,4%	0,406
BCRDHH	2,0%	1,5%	0,664
HVI mod-sev	3,1%	4,2%	0,783
Disfunción diastólica	40,2%	22,0%	<0,001

Tabla 1: Porcentaje de distribución de las características basales de los pacientes. HTA: hipertensión arterial, IAM: Infarto agudo al miocardio, ICP: intervenciónismo coronario percutáneo, CABG: Cirugía Bypass Aorto-coronario. BCRIHH: Bloqueo completo de rama izquierda del haz de his. BCRDHH: Bloqueo completo de rama derecha del haz de his. HVI mod-sev: Hipertrofia ventricular izquierda moderada-severa.

Del total de pacientes, 15.9% presentaron SdM, siendo más frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (OR 2.24, IC95% 1.04-4.82, p=0.04) y antecedente de cardiopatía isquémica previa (OR 1.82, IC95% 1.07-3.12, p=0.028). Se asoció a mayor edad (64.2 vs 59.2, p<0.001), capacidad funcional baja (34.1% vs 14.5%, p=0.001), ecocardiografía de estrés subóptima (86.5% vs 77.8%, p=0.008), menor FC máxima (136 vs 145 lpm, p=0.002), mayor tensión sistólica en reposo (130 vs 127 mmHg, p=0.046), a presencia de alteraciones de la contracción basalmente (28.6% vs 15.1%, p=0.034), y diástole basal (25.7% vs 12.6%, p<0.001) y post-esfuerzo (27.3% vs 13.8%, p=0.001) alteradas.



Finalmente, no encontramos asociación significativa con el comportamiento anormal de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, presencia de hipertrofia ventricular y/o de hipertensión pulmonar.

	Con SdM	Sin SdM	p
Edad	64,2 ± 9,416	59,2 ± 13,5	<0,001
FC reposo	85,9 ± 14,9	84,5 ± 13,5	0,329
Pas reposo	130,4 ± 14,1	127,4 ± 13,3	0,046
Pad reposo	77,3 ± 8,4	76,6 ± 8,2	0,427
FC máxima	136,2 ± 28,4	145,3 ± 25,9	0,002
% FC máx	90,1 ± 18	92,9 ± 15,4	0,149
Pas máxima	148,9 ± 15,7	148,4 ± 13,3	0,714
Pad máxi	83,9 ± 8,7	84,6 ± 6,6	0,442
PAPs basal	30,6 ± 6,1	30,2 ± 4,6	0,622
PAPs post	44,3 ± 15,1	41,6 ± 11,6	0,275
METS-C	6,9 ± 2,5	8,8 ± 3	<0,001

Tabla 2: Resultados de variables cuantitativas. FC: Frecuencia cardíaca. Pas Presión arterial sistólica. Pad: presión arterial diastólica. PAPs: Presión arterial pulmonar sistólica.

DISCUSIÓN

La relación entre el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular ha sido demostrada en diversos estudios^{4,5}. Sin embargo, la relación de los diversos hallazgos en una ecocardiografía de estrés negativa para isquemia con la presencia del síndrome metabólico no ha sido, hasta ahora, estudiada en profundidad.

Según algunos autores existe una relación de causalidad significativa entre respuestas alteradas de TA y FC con aquellos que presentan síndrome metabólico^{1,2,3}. Esto se piensa que se debe a un aumento anormal de la actividad simpática en los pacientes que padecen de SdM, así como de la disregulación metabólica que de por sí implica. Por otro lado, algunos estudios concluyen, que valores elevados de frecuencia cardíaca en reposo en este grupo de pacientes en comparación con la población general, se encuentran asociados con cifras de tensión arterial elevadas, que serán premonitorias del desarrollo posterior de hipertensión arterial, con el consecuente aumento de los eventos cardiovasculares en los pacientes que la padecen².

En nuestro trabajo, a diferencia de otros, no encontramos asociación estadística entre la presencia de síndrome metabólico y el comportamiento anormal de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca.

Los factores relacionados con una pobre capacidad funcional, como los METS alcanzados por los pacientes, y una ecocardiografía de estrés subóptima, definida como aquella prueba con una frecuencia cardíaca máxima alcanzada menor del 85%, se encontraron con mayor frecuencia entre los pacientes con síndrome metabólico. Probablemente todo ello se encuentre en relación con una menor adaptación al ejercicio de este grupo de pacientes, aunado al global de los factores relacionados con su desarrollo, como el sedentarismo y la obesidad.

El síndrome metabólico representa un estado de desorden metabólico, constituido por hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus, donde la resistencia a la insulina representa el factor principal en la fisiopatología de su desarrollo⁶. En nuestro estudio encontramos que la ERC, así como la historia de cardiopatía isquémica previa y la edad también representan un papel importante en su existencia.

Diversos estudios, incluido este, coinciden en la existencia de relación entre un patrón de relajación alterada objetivado en la ecocardiografía y la presencia de síndrome metabólico^{1,2,3}, lo que se explica por una posible alteración microvascular, con la consecuente mala relajación y elevación de presiones diastólicas a nivel cardíaco, contribuyendo esto a una peor tolerancia al ejercicio de nuestros pacientes con una pobre capacidad funcional.

Finalmente, contrario a lo que cabría esperar y que podría explicar una peor capacidad funcional, en nuestro estudio no se encontró asociación significativa entre la hipertensión pulmonar, o empeoramiento del grado de la misma en el postesfuerzo inmediato.

Hoy en día, a pesar de las numerosas publicaciones sobre la fisiopatología del síndrome metabólico, así como de los diversos factores de riesgo relacionados con dicho cuadro, todavía se encuentran en discusión diversos aspectos sobre el tema. Nuestro estudio saca a relucir la importancia de la valoración global de los hallazgos de una ecocardiografía de estrés, así como de la necesidad de ser lo más estrictos posibles en el control de los factores de riesgo cardiovascular.

CONCLUSIONES

Los pacientes con síndrome metabólico sometidos a una ecocardiografía de estrés negativa a isquemia, presentan mayor edad, menor capacidad funcional y peor función diastólica tanto en reposo como tras el esfuerzo. Esta observación coincide con los datos aportados por otros autores en relación a este tema, evidenciando la necesidad de profundizar en estudios de mayor magnitud que permitan identificar factores que nos hagan reconocer y prever el desarrollo del síndrome metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tibana R, Boullosa D, Leicht A and Prestes J. Women with metabolic syndrome present different autonomic modulation and blood pressure response to an acute resistance exercise session compared with women without metabolic syndrome. Clin PhysiolFunct Imaging. 2013. 33:364-372
2. Deniz F, Tuna Katircibasi M, Pamukcut B, Binici S and Sanisoglu S. Association of metabolic syndrome with impaired heart rate recovery and low exercise capacity in young male adults. Clinical Endocrinology. 2007. 66:218-223.
3. Rossi A, Davies E, Lavoie K, Arsenault A, Gordon J, Meloche B and Bacon S. The impact of Metabolic Syndrome and Endothelial Dysfunction on Exercise-Induced Cardiovascular Changes. Obesity. 2013. 21:143-148.
4. Lakka, H.M., Laaksonen, D.E., Lakka, T.A., Niskanen, L.K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J & Salonen, J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular mortality in middle aged men. Journal of the American Medical Association. 2002. 288: 2709-2716.
5. Isomaa, B., Almgren, P., Tuomi, T, Forsen, B., Lahti, K., Nissen M., Taskinen, MR & Groop, L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001.24:683-689.
6. Lizarzaburu Robles, Juan Carlos. Metabolic syndrome: concept and practical application. An Fac med. 2013. 74:315-320.



IMPACTO DE LA MICROALBUMINURIA EN EL DESARROLLO DE NEFROPATÍA INDUCIDA POR CONTRASTE EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTIA PRIMARIA

IMPACT OF MICROALBUMINURIA IN CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER PRIMARY PERCUTANEOUS INTERVENTION

Autores:

Pinillos Francia G, Linares Vicente JA, Revilla Martí P, Cueva Recalde JF, Martínez Marín M, Andrés Sánchez A, Grados Saso D, Martínez Labuena A, Ruiz Arroyo JR, Roncalés García-Blanco F.

Servicio de Cardiología. HCU Lozano Blesa. Zaragoza.

Correspondencia:

Dr. Guillermo Pinillos Francia
Servicio de Cardiología.
HCU Lozano Blesa. 50009. Zaragoza.
Email: guille.pinillos@gmail.com

RESUMEN

Introducción y objetivos: Debido a la utilización creciente de contrastes yodados en procedimientos diagnóstico-terapéuticos, la nefropatía inducida por contraste (NIC) se ha convertido en una de las principales causas de insuficiencia renal aguda en medio hospitalario, con impacto en la morbimortalidad a corto y largo plazo. La determinación de albuminuria corregida por la creatinina en muestra única de orina (MAU) es un novedoso índice asociado al riesgo cardiovascular y con la función renal. El objetivo de este estudio es evaluar la incidencia NIC en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo primario (ICPp) por infarto agudo de miocardio, la prevalencia de la MAU en función de los factores de riesgo cardiovascular y su impacto en el desarrollo de NIC.

Métodos: Estudio observacional de cohortes definidas por presencia de microalbuminuria al ingreso en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo primario (ICPp) en el laboratorio de hemodinámica del HCU Lozano Blesa. Se determinó el nivel de albuminuria al ingreso, así como un perfil de riesgo cardiometabólico y curva de troponina I. Se definió la aparición de NIC como la elevación de creatinina sérica en 0.5 mg/dl o un aumento del 25% respecto al valor basal dentro de las primeras 72 horas tras la exposición al medio de contraste.

Resultados: La incidencia de NIC fue del 12,8% (n: 12), significativamente mayor en pacientes con FG <60ml/min. La incidencia de NIC fue significativamente mayor en los pacientes con MAU (30,4% vs 7%, p: 0,003). El análisis multivariado mostró que no existieron variables predictoras independientes para el desarrollo de NIC, quedando la microalbuminuria en el límite de la significación estadística (OR 3.6, IC 95% (0.88-14) p: 0.07)

Conclusiones: La incidencia de NIC en nuestro medio es baja. La MAU se asocia con un aumento de la incidencia de NIC, quedando en el límite de la significación como factor predictor en un análisis multivariado. Ninguna variable del perfil cardiometabólico se asoció de forma independiente con el desarrollo de NIC.

PALABRAS CLAVE

Nefropatía por contraste, microalbuminuria, angioplastia primaria.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Due to the increasing use of iodinated contrasts in diagnostic-therapeutic procedures, contrast-induced nephropathy (CIN) has become one of the main causes of acute renal failure in-hospital medical practice, with impact on morbidity and mortality at short and long term. Albuminuria corrected by creatinine measurement (UMA) in single urine sample is a novel index associated with cardiovascular risk and renal function. The objective of this study is to evaluate the incidence of CIN in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction, the prevalence of UMA depending on cardiovascular risk factors and its impact on development of CIN.

Methods: Observational cohort study defined by the presence of microalbuminuria at admission in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention at Lozano Blesa Hospital cath-lab. Albuminuria level was determined at admission, as well as a cardiometabolic risk profile and serial troponin I. NIC was defined as the elevation of serum creatinine in 0.5 mg/dl or 25% increase with respect to the baseline within the first 72 hours after exposure to the contrast medium.

Results: The incidence of NIC was 12,8% (n: 12), significantly higher in patients with glomerular filtration (GF) <60ml/min. The incidence of CIN was significantly higher in patients with UMA (30.4% vs 7%, p 0,003). Multivariate analysis showed that there were no independent predictors for NIC development, remaining microalbuminuria in the limit of the statistical significance.

Conclusion: The incidence of NIC in our environment is low. UMA is associated with an increase in the incidence of NIC, staying at the limit of significance as a predictor factor in a multivariate analysis. No cardiometabolic profile was associated independently with CIN.

KEYWORDS

Contrast induced nephropathy, microalbuminuria, primary angioplasty.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal (IR) se asocia con un incremento de riesgo de morbimortalidad cardiovascular independientemente de la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), hasta el punto de que se la considera FRCV independiente por múltiples organismos científicos internacionales y las últimas directrices de las guías de prevención cardiovascular consideran a los pacientes con enfermedad renal crónica como de alto riesgo cardiovascular¹, ya que tendrán más posibilidades de morir por causa cardiovascular que de progresar a insuficiencia renal terminal. La excreción urinaria de albúmina es un marcador de riesgo tanto de enfermedad renal como de enfermedad cardiovascular, mortalidad general y cardiovascular tanto en diabéticos como en no diabéticos^{2,3}.

En la población general se ha descrito una incidencia de NIC del 0,6–2,3%, que puede alcanzar el 6,1–8,5% en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes sometidos a ICPp la incidencia alcanza el 12% y en pacientes hospitalizados con elevada comorbilidad la incidencia puede llegar al 38%. La NIC es la tercera causa de IR de origen iatrogénico en pacientes hospitalizados y causante del 11% de los casos de IR adquirida en el hospital⁴. Los pacientes sometidos a ICP que presentan esta complicación tienen, tras ajuste por comorbilidad, una tasa de muerte intrahospitalaria del 22% frente al 1,4% de los que no la presentan. Entre los pacientes supervivientes al desarrollo de NIC tras ICP, las tasas de mortalidad estimada a 1 y 5 años son del 12% y 44% respectivamente, mucho mayores que el 3% y 14% de mortalidad en esos mismos períodos para los pacientes que no desarrollaron NIC⁵.

La cuantificación de proteínas en orina sigue teniendo en la determinación de orina recogida durante 24 horas su método de referencia, sin embargo, existen métodos como la determinación de albuminuria corregida por la creatinina en muestra única de orina que pueden ser válidos e incluso, la determinación semicuantitativa con tira reactiva puede ser de utilidad para un primer cribado. Las guías KDOQI (*The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) recomiendan la tira reactiva como cribado, para más adelante determinar el grado de proteinuria en muestra única y finalizar con la determinación en orina de 24 horas⁶.



No existen evidencia que relacionen la presencia de microralbuminuria con el desarrollo de NIC en pacientes sometidos a administración de contrastes yodados. Únicamente un estudio publicado en 2014 investigó esta relación transversalmente en pacientes sometidos a ICP programada, sin encontrar relación entre ambos parámetros⁷.

MÉTODOS

Estudio observacional de cohortes definidas por presencia de microalbuminuria al ingreso. La muestra fue constituida por pacientes consecutivos con SCACEST o SCASEST de alto riesgo sobre los que se realizó ICPp en el Hospital Clínico Lozano Blesa entre el 21 de julio de 2015 y el 9 de noviembre de 2015.

En todos los pacientes se determinó: sexo, edad, IMC, Clase Killip al ingreso, volumen de contraste utilizado en el procedimiento, albuminuria al ingreso (mediante el cociente creatinina urinaria/albumina urinaria), filtrado basal glomerular por la fórmula MDRD4-IDMS, creatinina sérica basal determinada en la primera extracción al llegar a la unidad coronaria y creatinina sérica máxima en las primeras 72 horas, perfil de riesgo cardiometabólico incluyendo hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos y pico de troponina I. Los criterios de NIC fueron una elevación de creatinina sérica > 0.5 mg/dl o un aumento del 25% sobre el valor basal al ingreso, en las primeras 72 horas tras el procedimiento. El contraste yodado utilizado para la coronariografía fue Xenetix® (Iobitridol) 300 mg/ml, no iónico, hiposmolar (695 mOsm/kg agua). Se recogieron antecedentes de insuficiencia renal crónica (IRC), hipertensión arterial (HTA), enfermedad arterial periférica (EAP) y accidentes cerebrovasculares (ACV). Se recogió también la FEVI al alta, definiendo disfunción ventricular como FEVI $< 50\%$.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0. Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar y las cualitativas como porcentajes. Las variables continuas que siguen una distribución normal, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se analizaron utilizando la "t de Student" para muestras independientes. Las variables binarias y categóricas, se analizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado. El nivel de significación

estadístico alfa se estableció en 0.05. Se recurrió a análisis multivariado a través de regresión logística y razón de verosimilitud para establecer predictores de eventos. La razón de riesgo se calculó con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 94 pacientes. La media de edad fue de 62 ± 13.5 años. Los varones representaron el 76.6% de los casos (n:72). Únicamente a 6 pacientes se les realizó angioplastia primaria urgente ante el diagnóstico de SCASEST de alto riesgo (6.4%). La mayoría de los pacientes llegaron a la sala de hemodinámica sin signos de insuficiencia cardíaca izquierda cuantificada por la escala de Killip y Kimball (Clase I, 75 pacientes, clase II, 14, clase III, 3 y clase IV o en shock cardiogénico, únicamente 2 pacientes). La troponina I presentó un valor medio de $42,4 \pm 34,6$ ng/ml. En los procedimientos se utilizó una media de volumen de contraste yodado de 219 ± 77 cc. (rango: 341-55 cc). 33% de los pacientes eran diabéticos (n: 32) con una HbA1c media de $6.3 \pm 1.4\%$.

La creatinina basal de los pacientes fue de 1.08 ± 0.84 mg/dl, con una mediana de 0.94 mg/d, y el filtrado glomerular fue de 76 ± 25 ml/min/1.73m². La creatinina pico dentro de las primeras 72 horas tras el ingreso fue de 1.14 ± 1.00 mg/dl, con una mediana de 0.95 mg/dl. Apareció NIC en 12 pacientes (12.8%). Los pacientes con FG < 60 ml/min/1.73m² presentaron una mayor incidencia de NIC (9.1 vs 29.4%, p: 0.02) y se produjo más frecuentemente en pacientes diabéticos (7.9 vs 22.6%, p:0.04) y en pacientes con antecedente de ACV (10.1 vs 60%, p:0.01).

Las características basales, pico enzimático y volumen de contraste administrado de los pacientes con y sin MAU fueron similares (tabla 1), salvo por el antecedente de ACV previo más frecuente en MAU (17,4% vs 1,4%, p: 0,01) (ver tabla 1) y como era esperable mayor prevalencia de FG < 60 ml/min (34.8% vs 12,7%, p: 0,02). También una menor FEVI al alta hospitalaria ($50\% \pm 10$ vs 55 ± 8 , p: 0,01). La incidencia de NIC fue significativamente mayor en los pacientes con MAU (30,4% vs 7%, p: 0,003, figura 1).

El análisis multivariado arrojó la ausencia de variables predictoras independientes para el desarrollo de

	MAU (n: 23)	No MAU (n: 71)	p
Edad (años)	63,74 ± 15,26	62,68 ± 12,99	0,745
Hombres (%)	69,56 (16)	78,87 (56)	0,36
IMC (kg/m2)	27,99 ± 6,32	28,07 ± 4,63	0,95
HTA (%)	65,22 (15)	49,30 (35)	0,184
Diabetes (%)	43,48 (10)	29,58 (21)	0,218
Dislipemia (%)	39,13 (9)	32,39 (23)	0,618
CI previa (%)	8,70 (2)	14,08 (10)	0,724
ACV (%)	17,39 (4)	1,41 (1)	0,012
EAP (%)	8,70 (2)	4,23 (3)	0,593
Tabaquismo (%)	34,78 (8)	38,03 (27)	0,78
Killip III/IV (%)	8,70 (2)	4,23 (3)	0,593
Tn I pico (ng/ml)	46,12 ± 34,52	41,20 ± 34,81	0,557
FEV1 alta (%)	50,25 ± 10,13	55,67 ± 8,18	0,014
Cr basal (mg/dl)	1,55 ± 1,57	0,92 ± 0,26	0,07
Cr pico 72 h (mg/dl)	1,77 ± 1,89	0,94 ± 0,25	0,047
Volumen contraste (cm3)	245,9 ± 57,58	211 ± 81,56	0,06
FG < 60 mg/dl/1.73m2 (%)	34,78 (8)	12,68 (9)	0,017
HbA1c (%)	6,8 ± 1,62	6,25 ± 1,35	0,147
Glucemia basal (mg/dl)	118,52 ± 32,64	111,44 ± 33,03	0,415
Glucemia estrés (mg/dl)	230,09 ± 115,83	180,55 ± 73,13	0,064

Tabla 1: Características basales de pacientes con y sin MAU (microalbuminuria). IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial. ACV: accidente cerebrovascular. EAP: enfermedad arterial periférica. Cr: creatinina. FG: filtrado glomerular.

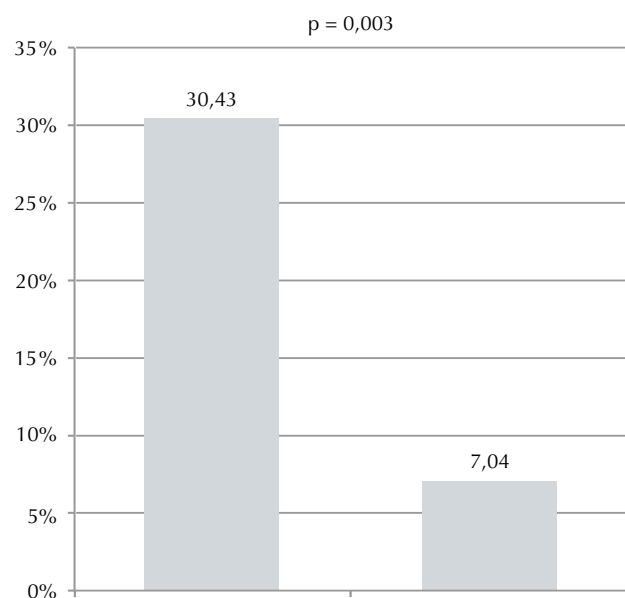


Figura 1. NIC POR GRUPOS: Incidencia de NIC en pacientes con y sin MAU (microalbuminuria)

	OR	IC 95 %	p
DM	3,2	0,82 - 12	0,093
ACV	8	0,89 - 71	0,063
MAU	3,6	0,88 - 14	0,073

Tabla 2: Resultado del análisis multivariado sobre predictores independientes de incidencia de NIC. DM: diabetes mellitus. ACV: accidente cerebro vascular. MAU: microalbuminuria.



NIC (tabla 2), aunque la microalbuminuria quedó en el límite de la significación estadística como predictor independiente de dicho evento (OR 3.6, IC 95% (0.88-14) $p=0.07$).

DISCUSIÓN

El empleo de contrastes yodados para la realización de técnicas diagnósticas y terapéuticas cardiovasculares, como la ICPp, se ha incrementado a lo largo de las últimas décadas. Actualmente la NIC constituye la tercera causa de insuficiencia renal aguda intrahospitalaria, y aunque en la mayoría de los casos es de carácter leve con gradual recuperación posterior, llega a presentar una mortalidad del 14 %. La incidencia de la NIC en la población general oscila entre 0,6 - 2,3 %; sin embargo, en pacientes de alto riesgo la incidencia puede llegar a ser hasta del 50 %⁸⁻⁹.

La definición actualmente más aceptada para la nefropatía inducida por contraste es la elevación de las cifras basales de creatinina en 0,5 mg/dl en las primeras 24-72 h tras exposición a un medio de contraste. Se han aplicado otras definiciones como el incremento de cifras basales de 1mg/dl o el incremento superior al 25% del valor basal de creatinina. Sin embargo, el criterio de elevación de creatinina mayor de 0,5 mg/dl en las primeras 24-72 h ha demostrado predecir mayor tasa de episodios cardiovasculares mayores a los 6 meses de seguimiento. El desarrollo de NIC tras ICP está determinado por factores relacionados con el paciente (IR previa, edad, diabetes mellitus, uso de fármacos nefrotóxicos, fracción de eyección ventricular izquierda deprimida, situaciones de bajo gasto cardiaco, anemia, e hipoalbuminemia) o con el propio procedimiento (volumen de contraste utilizado, uso de «contrastes de alta osmolaridad», inyección intraarterial, repetición de administración de contraste en menos de 72 h y utilización de balón de contrapulsación intraaórtico)⁴.

El estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey study) demostró que la proteinuria está presente en el 4% de los hombres y en el 2% de las mujeres de entre 45 y 74 años de edad en la población general. La presencia de proteinuria aumenta con la edad, siendo mucho más frecuente en ancianos. La excreción urinaria de proteínas puede clasificarse en tres grados¹⁰:

- Normal: <30 mg de albúmina en orina de 24 horas o cociente albúmina/creatinina <30 mg/g si la determinación es en muestra única.
- Microalbuminuria: 30-300 mg/24h o cociente 30-300 mg/g.
- Macroalbuminuria: >300 mg/24h o cociente >300 mg/g

La mayoría de los estudios que establecen relaciones entre la microalbuminuria y otros factores de riesgo cardiovasculares son de tipo transversal, y por ello es difícil establecer relaciones de causalidad. En 2005 Jee SH et al. publicaron un estudio prospectivo de cohortes con pacientes adultos sanos, que no presentaban ningún grado de proteinuria al inicio del estudio. Tras un período de seguimiento de 10 años, se establecieron como predictores independientes de proteinuria la glucemia elevada en ayunas, el aumento de tensión arterial, el índice de masa corporal y la dislipemia¹¹.

Parece existir conexión entre la albuminuria y la enfermedad cardiovascular, habiéndose descrito su relación con elevación de troponina T ultrasensible, elevación de proteína C reactiva, disfunción endotelial mediado por flujo o liberación de óxido nítrico, incremento de factor von Willebrand y factor circulante activador del plasminógeno tisular, elevada adhesividad plaquetaria y agregación eritrocitaria, resistencia insulínica, modificaciones del perfil lipídico y variaciones circadianas de presión arterial en pacientes hipertensos⁶⁻⁹. En individuos con enfermedad coronaria estable, se ha observado que la proteinuria aumenta el riesgo de mortalidad de origen cardiovascular y mortalidad por todas las causas¹².

El único estudio que ha buscado relación entre el nivel de microalbuminuria y el desarrollo de NIC en pacientes con SCA sometidos a coronariografía se publicó en el 2014 por Yıldız et al, con una incidencia de NIC del 17.6%, sobre los 170 pacientes incluidos, en donde no se especificaba claramente la indicación de la coronariografía. En este estudio, se definió la presencia de CIN como un aumento del 25% ó 0.5 mg/dl sobre los niveles de creatinina basal y a diferencia de nuestros hallazgos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de albuminuria y el desarrollo posterior de CIN⁷.

La incidencia de NIC en nuestra muestra fue baja, posiblemente por la aplicación de un protocolo de profilaxis de nefropatía por contraste validado clínicamente en nuestro medio¹³ y basada en la administración posterior al ICPp de N-acetilcisteína (1200mg vo/12h durante 2 días) e hidratación a 1cc/kg/hora durante 8 horas en pacientes con creatinina basal > 1.5 mg/dl, diabetes mellitus o pacientes que recibieran un alto volumen de contraste en la intervención (aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault x 4).

En nuestro estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de microalbuminuria y los antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV). Esta alteración es común en pacientes con enfermedad cerebrovascular y se correlaciona con un aumento de riesgo de ictus, incluso después de la corrección por factores de confusión. En el “European Prospective Investigation into Cancer” sobre la población del estudio Norfolk, la microalbuminuria supuso, de manera independiente, un aumento de riesgo de ictus del 50% (RR 1.49; IC 95%, 1.13 - 2.14, $p < 0.05$)¹⁴.

Durante el análisis estadístico se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de MAU y el desarrollo de NIC, hallándose paralelamente asociación significativa entre el desarrollo de NIC y un filtrado glomerular < 60 ml/min. Ante de la posibilidad de que la presencia de MAU fuera una variable intermedia y actuase como factor de confusión entre las otras dos variables, se realizó un análisis multivariado con regresión logística incluyendo IMC, enfermedad arterial periférica, Clase Killip III-IV al ingreso, sexo, antecedentes de IRC, DM, ACV, HTA y el citado FG < 60 ml/min, encontrándose una relación independiente estadísticamente no significativa (aunque en el límite de la significación).

Nuestro trabajo genera la hipótesis de una relación entre la microalbuminuria y una complicación de incidencia creciente e impacto pronóstico como es el desarrollo de NIC. Dado que se trata de un parámetro de afectación precoz de órgano diana, accesible y fácil de determinar en la práctica clínica habitual sin riesgo para el paciente son necesarias observaciones de mayor tamaño muestral que permitan corroborar esta hipótesis y establecer una relación causal entre ambos

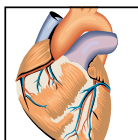
parámetros, con el fin de optimizar y aplicar estrategias de prevención para el desarrollo de la NIC en subgrupos de pacientes en los que inicialmente no se consideran.

CONCLUSIÓN

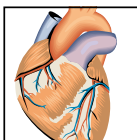
La incidencia de NIC en nuestro medio es baja. La MAU se asocia con un aumento de la incidencia de NIC, quedando en el límite de la significación como factor predictor en un análisis multivariado. Ninguna variable del perfil cardiometabólico se asoció de forma independiente con el desarrollo de NIC.

BIBLIOGRAFÍA

1. González I, Casanova C, Escobar C, García A, Pereira JR, Prieto E, Tejero C. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2008;8:10E-21E
2. González Maqueda I. La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2007; 7: 31A-43A
3. Dinneen SF, Gerstein HC: The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157:1413-1418
4. Fernández-Cimadevilla OC, Barriales-Alvarez V, Lozano-Martínez I. Nefropatía inducida por contraste. *Med Clin.* 2011;137:84-90
5. Rihal C, Stephen C, Grill D, Berger P, Ting H et al. Acute Renal Failure After Coronary Intervention. *Circulation.* 2002;105:2259-2264.
6. Bianchi S, Bigazzi R, Valtriani C, et al. Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension.* 1994;23:681-687.
7. Yıldız E, Köse M, Yürüyen G, Akpınar TS, Emet S, Erdem E, Tufan T. Relationship between brain natriuretic peptide, microalbuminuria, and contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14: 505-10
8. Vercellino M, Bezante GP, Balbi M. Contrast medium induced nephropathy: new insights into prevention and risk management. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2009;7:166-80.
9. Chong E, Poh KK, Shen L, Chai P, Tan HC. Diabetic patients with normal baseline renal function are at increased risk of developing contrast-induced nephropathy post-percutaneous coronary intervention. *Singapore Med J.* 2009;50:250-4.
10. Currie G, Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2014;7 13-24



11. Jee SH, Boulware LE, Guallar E, Suh I, Appel LJ, Miller ER. Direct, progressive association of cardiovascular risk factors with incident proteinuria: results from the Korea Medical Insurance Corporation (KMIC) study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2299–2304.
12. Solomon SD, Lin J, Solomon CG, et al; Prevention of Events With ACE Inhibition (PEACE) Investigators. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*. 2007;116:2687–2693.
13. Revilla Martí P, Linares Vicente JA, Lukic A, Artero Bello P, Bascompte Claret R, Matajira Chia T. et al. Profilaxis de la nefropatía inducida por contraste en pacientes de alto riesgo con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *CorSalud* 2012;4:151-156
14. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, Wareham NJ: Microalbuminuria and stroke in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *J Intern Med* 255: 247–256, 2004



CARDIO-ONCOLOGÍA: ACTUALIZACIÓN

CARDIO-ONCOLOGY: A REVIEW

Autores:

*Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I, Sánchez-Insa E,
Cordón Ruíz R, López Perales C, Laita Monreal S,
Álvarez de la Fuente LM, Calvo Cebollero I.*

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario
Miguel Servet. Zaragoza.

Correspondencia:

Javier Urmeneta Ulloa.
Calle Felix Latassa, 28, 6º C, 50006. Zaragoza, España.
Email: javierurmeneta@hotmail.com

RESUMEN

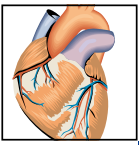
La cardiotoxicidad se define como la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) y/o caída de la fracción de eyección, en aquellos recibiendo quimioterapia, mayor de un 5% en pacientes sintomáticos, y mayor de 10% en asintomáticos. La cardiotoxicidad aguda, aquella que se presenta en menos de 14 días de iniciado la quimioterapia, se caracteriza por isquemia, hipertensión e hipotensión arterial, arritmias, alargamiento del intervalo QT y tromboembolia. La cardiotoxicidad crónica, con la IC como principal manifestación. La cardiotoxicidad tipo I, potencialmente irreversible, dosis-dependiente y de peor pronóstico, antraciclinas como principal representante. La cardiotoxicidad tipo II, parcialmente reversible, no dosis-dependiente y de mejor pronóstico, trastuzumab como principal representante. Se realiza una revisión de la cardiotoxicidad como efecto adverso del tratamiento quimioterápico, su definición, clasificación, conducta y seguimiento de esta patología. Debido a la mejora en la supervivencia del paciente oncológico, cada vez más nos enfrentamos a las consecuencias de la quimioterapia, siendo sin duda la cardiotoxicidad, la más temible de ellas.

PALABRAS CLAVE

Cardiotoxicidad, quimioterapia, cardio-oncología.

ABSTRACT

Chemotherapy induced cardiotoxicity is defined as the presence of symptoms and signs of heart failure (HF) and/or a fall of the ejection fraction greater than 5% in symptomatic patients and more than 10% in asymptomatic patients who are receiving chemotherapy. Cardiotoxicity can be either acute or chronic. Acute cardiotoxicity, which occurs in less than 14 days after chemotherapy started, is characterized by ischemia, hypertension and hypotension, arrhythmias, elongation QT interval and thromboembolism whereas in chronic cardiotoxicity HF is the main manifestation. There are 2 types of cardiac toxicities: type I cardiotoxicity, potentially irreversible, dose-dependent and with worse prognosis, having anthracyclines as its chief representative causing agent, type II cardiotoxicity, partially reversible, not dose-dependent and with better prognosis,



trastuzumab is chief representative drug for this type of cardiotoxicity. In this paper we make a review of cardiotoxicity as an adverse effect of chemotherapy, its definition, classification, conduct and follow-up. Due to the increase of the survival of cancer patients, we are facing more than ever the consequences of chemotherapy, and without doubt cardiotoxicity is the most fearsome of them.

KEYWORDS

Cardiotoxicity, chemotherapy, cardio-oncology.

CARDIO-ONCOLOGÍA: ACTUALIZACIÓN

La cantidad de nuevos quimioterápicos conlleva por un lado la reducción de la mortalidad por el propio cáncer, pero por otro lado, genera el aumento de efectos adversos ocasionados por los mismos como lo es la cardiotoxicidad.

En primer lugar, debemos definir que es la cardiotoxicidad y en cuanto a ello podemos encontrar diversa terminología, siendo la mayormente aceptada como aquella que se basa en la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (IC) y/o caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), siendo la más práctica la que plantea el grupo de estudio del Trastuzumab quienes la definen como una disminución de por lo menos un 5% hasta caer por debajo del 55% en pacientes con signos y síntomas de IC, o una reducción mayor o igual al 10% hasta caer por debajo del 55% en pacientes asintomáticos¹⁻⁵.

En cuanto a su clasificación se objetivan dos grandes tendencias

- Según el período temporal en que se presenta la cardiotoxicidad:
 - **Aguda:** Aquella que aparece en el período correspondiente desde el inicio hasta los 14 días del mismo. Principalmente comprendido por los siguientes procesos: arritmias, hipertensión o hipotensión arterial, isquemia, alteraciones del intervalo QT, trombosis arteriales o venosas y fenómenos inflamatorios como la pericarditis o miocarditis¹.
 - **Crónica:** Aquella que se presenta desde los 14 días de iniciado el tratamiento hasta la

finalización del mismo. Siendo la principal manifestación de esta etapa la IC sistólica o diastólica, causante de la mayor morbimortalidad de esta patología¹.

- Según el mecanismo fisiopatológico

- **Cardiotoxicidad tipo I:** Potencialmente irreversible y dosis dependiente, asociándose por lo tanto con un peor pronóstico. Siendo las antraciclina el prototipo quimioterápico causante del mismo, entre ellos la doxorubicina, mitoxantrona, la ciclofosfamida, entre otros.

La cardiotoxicidad tipo I se relaciona con daño y muerte celular, lo que lleva a irreversibilidad de la lesión, esto generado por la formación de radicales libres, seguida a su vez de peroxidación lipídica, daño de membrana y apoptosis con muerte de cardiomiocitos. Existe lesión de retículo sarcoplásmico, alteración de estructuras de las miofibrillas, alteración del acoplamiento excitación-contracción, del influjo de calcio, así como pérdida de la regeneración miocárdica, todo ello ocasionado por el aumento del estrés oxidativo, finalmente ocasionando la disfunción e hipertrofia de los miocitos sobrevivientes, con aumento de fibrosis miocárdica y la disfunción sistó-diastólica posterior¹.

- **Cardiotoxicidad tipo II:** No es dosis dependiente, y se caracteriza por disfunción de los miocitos sin pérdida de los mismos, por lo cual es parcialmente reversible, con un mejor pronóstico siempre y cuando detengamos la exposición temprana del quimioterápico a nuestro paciente. Siendo el tratamiento anti-HER2 con Trastuzumab el prototipo quimioterápico, así como los inhibidores de la angiogénesis.

El principal mecanismo fisiopatológico de la cardiotoxicidad tipo II se debe al bloqueo de los receptores HER2 en la superficie de las células miocárdicas, y con ello la inhibición de la cascada de señalización de este receptor, con la consecuente depleción de ATP y posterior disfunción contráctil, que será reversible tras 4-6 semanas de su suspensión siempre y cuando actuemos a tiempo e iniciemos el tratamiento cardio-protector respectivo¹.

CARDIOTOXICIDAD AGUDA

1. **Isquemia:** Normalmente la incidencia es de un 5% y los síntomas suelen aparecer durante la infusión del quimioterápico o dentro de las primeras 72 horas de la misma. El más estudiado es el ocasionado por el 5-fluoruracilo, ya que es el que produce con mayor frecuencia dicho efecto adverso, se debe a vasoespasmio coronario, teniendo como teorías alternativas la toxicidad miocárdica directa del fármaco, la vasoconstricción por afectación de la enzima sintetizadora del óxido nítrico y la activación del sistema de coagulación por citotoxicidad endotelial.

El tratamiento debe ser como el de cualquier síndrome coronario agudo, siempre tomando en cuenta el pronóstico del cáncer del paciente. Se debe suspender de inmediato el quimioterápico, y administrar nitrato intravenoso, así como bloqueantes del canal de calcio siempre que se toleren, tomando en consideración su mecanismo fisiopatológico, el vasoespasmio. La sintomatología suele disminuir a partir de las 48-72 horas después de parar la infusión. Tomando en consideración la preferencia de implante de stents convencionales por el manejo posterior de la antiagregación. Otros quimioterápicos relacionado con este efecto adverso son el cisplatino, el capecitabine, la vincristina, paclitaxel, docetaxel, entre otros².

2. **Hipertensión arterial:** Es el efecto adverso más frecuente en dichos pacientes, con una incidencia de novo del 20-30%, siendo los agentes más relacionados con este, los inhibidores de la angiogénesis, fármacos inhibidores del factor VEGF: bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib y vandotanimib. Puede producirse desde los primeros días del tratamiento, durante la primera semana y hasta la cuarta a sexta semana, siendo excepcional su presentación después de dicho tiempo. Los mecanismos que la explican son el incremento de la resistencia vascular periférica (RVP) por disfunción endotelial, el incremento del tono vascular por disminución del óxido nítrico, así como la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Entendiendo el mecanismo fisiopatológico se puede deducir que el tratamiento preferido serán los inhibidores del sistema renina-angiotensina

tipo IECAs-ARAI, así como los betabloqueantes por contrarrestar el incremento del tono vascular y de la RVP.

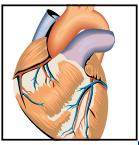
Por otro lado considerar que la tensión arterial objetivo en este tipo de pacientes será menor de 140/90 mmHg, y que cuando tengamos un aumento mayor de 20 mmHg en la cifra de tensión arterial diastólica, aún siendo normal la cifra de TA, se deberá iniciar tratamiento. Finalmente una HTA grado II-III, así como un control inadecuado de TA o emergencia hipertensiva nos obligará a suspender la quimioterapia en nuestro paciente².

3. **Hipotensión arterial:** Así como tenemos unos quimioterápicos que aumentan la tensión arterial, tenemos por otro lado, algunos relacionados con el efecto contrario: el alantuzumab, cetuximab y el rituximab¹.
4. **Arritmias:** Puede abarcar un gran abanico, desde taquiarritmias ventriculares y supraventriculares, hasta bradiarritmias. Siendo los principales fármacos relacionados con ellas las antraciclinas. Igualmente la familia de los taxanos, tipo paclitaxel, docetaxel, entre otros, se han relacionado hasta en un 30% de los casos con la presencia de arritmias, especialmente con bradicardia asintomática, también con bloqueo aurículo-ventricular, bloqueo de rama y taquicardia sinusal².

Otros efectos adversos en el contexto de cardiotoxicidad aguda: alteración de intervalo QT, como el QT largo que se presencia en aquellos bajo tratamiento con trióxido de arsénico o con nilotinib, así como la tromboembolia venosa y su relación con la infusión de quimioterápicos como la talidomida o el tamoxifeno².

CARDIOTOXICIDAD CRÓNICA

La principal manifestación de la cardiotoxicidad crónica es la insuficiencia cardíaca. Lo primero que tenemos que saber es como prevenirla y realizar un diagnóstico lo más temprano posible de este tipo de cardiotoxicidad. Existen unos factores de riesgo que hacen más vulnerable a una persona que recibe tratamiento con quimioterapia a presentar disfunción ventricular sistólica y/o diastólica, y que deberán ser evaluados en todo paciente para poder estratificarlos previo a recibir quimioterapia, entre ellos tenemos: los



extremos de edad (edades tempranas o mayores de 65-70 años), el sexo femenino, antecedentes de enfermedad cardiovascular como la disfunción ventricular previa, un esquema de quimioterapia que requiera una dosis elevada acumulada de fármaco y/o con una velocidad de infusión rápida, la asociación de fármacos quimioterápicos, la enfermedad renal crónica, la susceptibilidad genética, que hayan recibido previamente irradiación mediastinal con radioterapia, así como trastornos hidroelectrolíticos tipo hipocalcemia, hipomagnesemia o hipokalemia^{1,3,4}.

Conocidos los factores de riesgo, podemos tratar de anticiparnos al desarrollo de insuficiencia cardíaca controlando más a estos pacientes con mayor riesgo de su desarrollo y usando técnicas como evitar la administración en bolo del fármaco, así como la infusión prolongada en el tiempo del mismo, el empleo de agentes de formulación liposomal, evitar la coadministración de quimioterápicos, dejando un lapso prudencial entre uno y otro (aproximadamente 3 meses), limitar dosis de quimioterápicos dosis-dependiente, así como el uso de agentes cardioprotectores como el dexrazoxane usado más que todo en oncología pediátrica para evitar la cardiotoxicidad tipo I. Éste es un quelador de hierro, y por tanto, lo que hace es inhibir la peroxidación de membranas lipídicas, estando su eficacia demostrada únicamente con doxorubicina y epirubicina, recomendándose en pacientes con cáncer de mama metastásico que han recibido una dosis acumulada de antraciclinas mayor de 300 mg/m², y que se benefician de continuar con dicho tratamiento, no recomendándose su uso al inicio de la terapia por la preocupación de que pueda disminuir el efecto anticancerígeno de la antraciclinas y favorecer la micelosis prolongada⁵.

En cuanto a su diagnóstico en la práctica clínica se realiza mediante la valoración de la función ventricular izquierda, normalmente mediante ecocardiografía ya sea 2D o 3D, esta última con mayor precisión e inclusive utilizando técnicas que permitan anticiparnos al deterioro precoz de la función diastólica como el análisis del llenado mitral, el doppler tisular del anillo mitral, y aún más interesante, técnicas como el strain longitudinal global (SLG) mediante speckle-tracking, donde una caída del SLG por debajo de -19%, o una caída relativa mayor a 12% cuando se disponen de

valores basales, son sugestivas de cardiotoxicidad, teniendo una caída relativa mayor de 15% significancia clínica definitiva. Por otro lado, también se puede usar la ventriculografía radioisotópica e inclusive la RMN con una alta reproducibilidad en la valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo⁴.

Por otro lado, cuando se objetiva una disminución de la fracción de eyección ya existe una disfunción de cámara y por lo tanto ya el daño miocárdico está presente. Una forma de anticiparnos a ese daño miocárdico como etapa inicial de cardiotoxicidad es mediante la liberación de troponinas o la biopsia miocárdica. Por un lado, la biopsia endomiocárdica a pesar de ser muy específica, es poco práctica por su invasividad y falta de homogeneidad, siendo por otro lado el estándar de oro y sus principales hallazgos la presencia de vacuolas, pérdida de miofibrillas, así como alteración de líneas Z y fibrosis³.

En cuanto a las troponinas, su elevación y aún más su persistente elevación se ha demostrado en varios estudios que precede a la disfunción ventricular, mientras que troponinas persistentemente negativas tienen muy bajo riesgo de cardiotoxicidad. El NT-ProBNP es mucho más controversial, existiendo estudios a favor y otros en contra de su utilidad para el diagnóstico precoz de dicha patología³.

Por último, en cuanto al seguimiento y tratamiento, existe divergencia actual sobre el patrón a seguir, a pesar de guías recientes de ecocardiografía sobre este tópico. De una forma práctica la dividiremos igualmente según el tipo de cardiotoxicidad que produzcan en:

- **Cardiotoxicidad tipo I** (Antraciclinas): Después de haber realizado básicamente el examen cardiovascular, el ECG, unas enzimas cardíacas y ecocardiografía, así como haber valorado los factores de riesgo de presentar cardiotoxicidad, la frecuencia de los controles de biomarcadores y ecocardiografías se realizarán dependiendo de la existencia de éstos últimos:
 - En pacientes sin ningún factor de riesgo se hará controles cada 3 meses, si se detecta caída de FEVI <10% con FEVI >50% y asintomático, únicamente se iniciarán medidas de cardioprotección con IECAs más betabloqueantes (preferiblemente carvedilol) y seguimiento estrecho,

sin interrumpir la quimioterapia. Mientras que en pacientes con caída $>10\%$ con FEVI $<50\%$ y/o síntomas se suspenderá inmediatamente la quimioterapia, iniciándose tratamiento con el arsenal típico de insuficiencia cardíaca (IECA, betabloqueantes, antagonista de aldosterona, diuréticos, etc), y se considerarán alternativas terapéuticas¹.

- En pacientes con factores de riesgo se recomienda controles de biomarcadores y ecocardiográficos antes de ciclos alternos, por ejemplo: antes de ciclos pares, ecocardiografía, y antes de ciclos impares, medición de biomarcadores³.

En el caso que objective daño miocárdico, una vez finalizada la terapia, se indicará ecocardiografía semestral los dos primeros años y luego anual hasta los primeros cinco años. Sugiriendo continuar seguimiento en aquellos casos que presentaron cardiotoxicidad precoz o dosis de antraciclinas mayor de 300 mg/m^2 .

- **Cardiotoxicidad tipo II** (Trastuzumab): La conducta inicial será similar a la previa, un examen cardiovascular, ECG, ecocardiografía y troponinas basales. Se valorarán los factores de riesgo de cardiotoxicidad y según ellos se realizarán los controles. En pacientes sin factores de riesgo, se realizarán controles cada 3 meses mientras duren los ciclos. En pacientes con factores de riesgo se recomienda controles con ecocardiografía

y biomarcadores cardíacos intercalando según ciclos alternos. La conducta se realizará de la siguiente manera:

- Si la caída de la FEVI es de hasta un 10% , asintomática (principalmente si mantiene un rango mayor de 55%), únicamente se sugiere un control más estrecho, manteniendo la quimioterapia, sin iniciar tratamiento cardioprotector¹.
- Si la caída de la FEVI es de hasta un 10% , pero sintomática (principalmente si mantiene un rango mayor de 55%), o una caída de FEVI de $10-15\%$ en asintomáticos (principalmente con rango mayor de 40%), la indicación es mantener quimioterapia, iniciar tratamiento con carvedilol e IECA y repetir la ecocardiografía en un lapso de 2-4 semanas. Si no existe mejoría de la FEVI, es allí cuando se suspende el tratamiento quimioterápico y se continúa con tratamiento de insuficiencia cardíaca¹.
- Finalmente, si la caída es mayor de 15% en asintomáticos, o mayor de 10% en sintomáticos, con FEVI $<30\%$, se debe suspender de entrada la quimioterapia e iniciar tratamiento de insuficiencia cardíaca. Repetir la ecocardiografía en 2-4 semanas y si la FEVI es mayor de 45% , teóricamente se podría retomar la quimioterapia, o decidir su suspensión definitiva¹.

La mejora en la supervivencia de la patología oncológica conlleva afrontar la vivencia de los efectos adversos

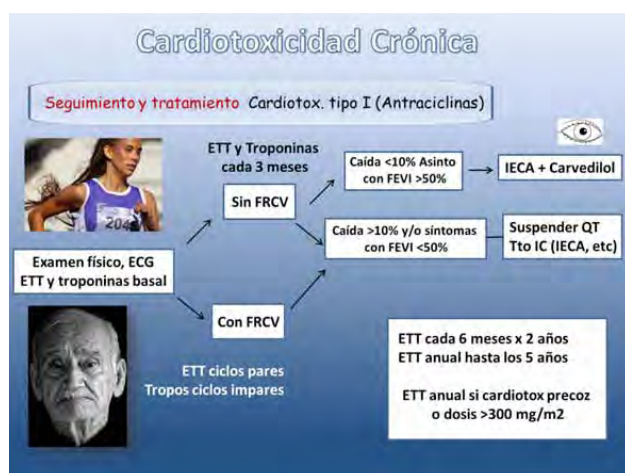


Figura 1: Seguimiento y tratamiento en la cardiotoxicidad tipo I

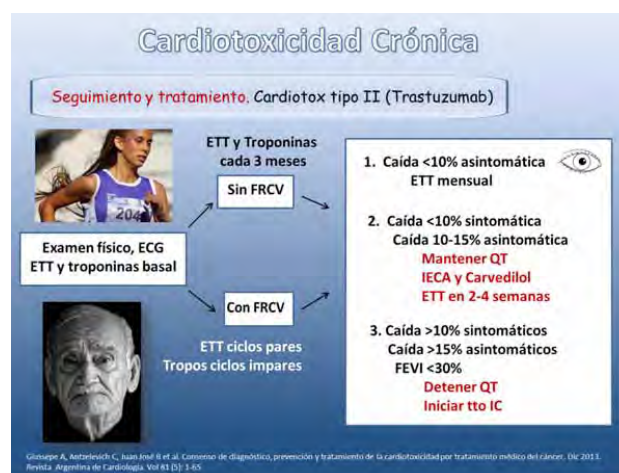
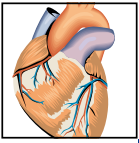


Figura 2: Seguimiento y evolución en la cardiotoxicidad tipo II

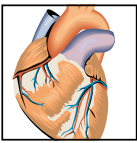


de la quimioterapia administrada. La cardiotoxicidad es sin duda, el más temible de ellos. Tendremos que familiarizarnos con la conducta a seguir cuando se desarrolla, así como valorar el riesgo-beneficio de continuar con un tratamiento quimioterápico. Como objetivamos en ésta revisión, actualmente todavía existe cierta falta de consenso tanto en terminología, clasificación, modo de actuar y seguimiento de ésta nueva entidad, a pesar del desarrollo de alguna guía de práctica clínica.

Por otro lado, el desarrollo y afianzamiento de tecnologías como las técnicas de strain, nos permiten anticiparnos al desarrollo de la misma, tomando las medidas cautelares necesarias, y reforzando la cardioprotección que evite el tener que enfrentarnos a esta patología. Sin duda estamos ante un nuevo reto en nuestra especialidad, y ante la necesidad imperiosa de ganar experiencia y conocimiento en el manejo de esta consecuencia, siendo el momento actual, tan solo el inicio de un largo camino a recorrer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parma G, Lluberas N, Castillo C et Ormaechea G. Chemotherapy agents and cardiotoxicity: a current and user-friendly approach for the clinician, a developing discipline. Arch. Med Interna. 2013; 35 (2):37-47.
2. Navarrete Hurtado S, Castellanos Mejía A.M y Chaparro Sanabria A. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. Insuf.Card. 2011; 6 (3):131-143.
3. Florenzano F y Venegas P. Cardiotoxicity prevention in patients receiving chemotherapy. Rev. Med. Clin. Condes. 2012; 23 (6):772-781.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27:911-939.
5. López-Velarde T y López-Velarde P. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. An Med (Mex). 2014; 59 (1): 54-60.



CORAZÓN Y TOXICIDAD RADIOINDUCIDA

CARDIAC RADIOTOXICITY

Autores:

*Puertas Valiño MM¹, Mendez Villamon A¹,
Moreno Esteban E², Castillo Lueña JE²*

1. Servicio de O. Radioterápica HUMS Zaragoza.
2. Servicio de Cardiología HUMS Zaragoza

Correspondencia:

José Enrique Castillo Lueña.
Paseo Ruiseñores 23, 2º C.
Email: ecastillo@aragon.es

RESUMEN

El tratamiento del cáncer ha experimentado un avance significativo en las últimas décadas por la gran expansión de los agentes quimioterápicos y de las nuevas técnicas de radioterapia; sin embargo, muchos de estos agentes y la irradiación torácica pueden causar cardiotoxicidad, tanto de carácter agudo como crónico.

La radioterapia mediastínica puede afectar a diferentes estructuras cardíacas. En el tratamiento de esta enfermedad se debe considerar la naturaleza progresiva de la enfermedad y la posibilidad de que se vean afectadas en mayor o menor medida cualquiera de las estructuras cardíacas.

El estudio y análisis de los diversos datos publicados sobre toxicidad, nos permiten establecer límites de dosis para los órganos de riesgo en la planificación de tratamientos de radioterapia. Las técnicas modernas tales como la planificación de la radioterapia 3D con histogramas dosis-volumen nos permiten conocer el riesgo cardíaco y el volumen de cálculo de dosis en cualquier momento.

PALABRAS CLAVE

Radioterapia, cardiotoxicidad.

ABSTRACT

Cancer treatment has undergone significant advancement in recent decades by the great expansion of chemotherapeutic agents and new radiotherapy techniques; however, many anticancer drugs and the thoracic irradiation can cause cardiotoxicity, both of acute and chronic character.

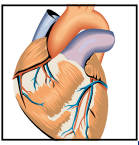
Radiotherapy applied to the mediastinum can damage different cardiac structures.

In the treatment of this disease, it should be considered the progressive nature of the illness and its ability to affect, in a greater or lesser extent, any of the cardiac structures.

The study and analysis of the various published data about toxicity, allow us to establish dose limits for the organs at risk in the planning of radiotherapy treatments. Modern techniques such as 3D radiotherapy planning with dose-volume histograms allow us to know the cardiac volume at risk and dose calculation at any point.

KEYWORDS

Radiotherapy, cardiotoxicity.



CORAZÓN Y TOXICIDAD RADIOINDUCIDA

El tratamiento del cáncer ha experimentado un importante avance en las últimas décadas por la gran expansión de agentes quimioterápicos y las nuevas técnicas de radioterapia; no obstante, muchos fármacos antineoplásicos y la irradiación torácica pueden producir cardiotoxicidad, tanto aguda como crónica.

Definimos cardiotoxicidad en oncología, como el daño producido sobre el músculo cardíaco por la irradiación y por los fármacos antineoplásicos empleados. La forma de presentarse es generalmente como una miocardiopatía con alteraciones en la contractilidad cardíaca que evoluciona a insuficiencia cardíaca, como arritmias, alteraciones valvulares y/o miocarditis/pericarditis.

Se debe hacer una distinción entre toxicidad cardíaca aguda, como por ejemplo una arritmia cardíaca durante la infusión de antraciclinas, y la toxicidad cardíaca crónica.

La cardiotoxicidad crónica tiene consecuencias graves como la insuficiencia cardíaca incluso décadas después del final del tratamiento¹.

La aparición de complicaciones tardías tras la radioterapia continúa siendo la principal limitación de la misma, pese al empleo creciente de estrategias que buscan mejorar el índice terapéutico. En la génesis de estas complicaciones tardías se han implicado tanto factores relacionados con el propio tratamiento (dosis total, fraccionamiento, volumen de irradiación), como factores dependientes del paciente (trastornos preexistentes en la microcirculación, enfermedades crónicas del tejido conectivo, diabetes mellitus), así como la utilización de cirugía o quimioterapia².

En el manejo terapéutico de esta cardiopatía debe considerarse el carácter progresivo de la afección y la posibilidad de que el compromiso afecte en mayor o menor medida todas las estructuras cardíacas.

Si bien el compromiso cardiovascular puede observarse en el tratamiento radiante de muchas patologías, las que con mayor frecuencia requieren irradiación torácica son el linfoma de Hodgkin, el cáncer de mama, principalmente izquierdo y el cáncer de pulmón, entre otras³. El seguimiento de grandes cohortes de pacientes sobrevivientes de cáncer demuestra el desarrollo de enfermedad cardiovascular radioinducida como una

de las complicaciones tardías a las se hayan expuestos. La literatura de enfermedad cardiovascular asociado a la radiación en los supervivientes de la enfermedad de Hodgkin es la más grande y antigua, que data del 1960 y 1970. Debido a que estos pacientes tienden a ser jóvenes, por lo general, viven lo suficiente para desarrollar secuelas tardías, y por lo tanto la posible pérdida de años de vida productiva es grande.

En un estudio con asignación al azar de radiación torácica postoperatoria para pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas completamente reseco, la mortalidad cardíaca aumentó tres veces al administrar radioterapia⁴. El meta-análisis del grupo de estudio PORT (Postoperative Radiation Therapy) demostró un aumento absoluto de 7% en la mortalidad a dos años con radioterapia torácica⁵.

El metanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) sobre 20.000 mujeres en 40 estudios de radioterapia *versus* no radioterapia, demostró una disminución de la mortalidad por cáncer de mama tras el tratamiento con radioterapia del 13%, pero también una mortalidad del 21% por otras causas (principalmente cardiovasculares). Estos estudios fueron iniciados antes de 1975 y con técnicas radiantes subóptimas^{6, 7}. A partir de allí se planteó si mejorar la técnica radiante disminuiría las complicaciones cardíacas. En estudios llevados a cabo con técnicas modernas y distribución aleatoria [Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG 82b y 82c)], la radioterapia posmastectomía mejoró la supervivencia sin incrementar la mortalidad cardíaca por enfermedad isquémica o infarto agudo de miocardio en un seguimiento a 10 años⁸. Los datos del SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) dependientes del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos muestran que sobre 309.000 pacientes tratadas (período 1973-2001), 115.000 recibieron radioterapia entre 1973 y 1982 con una mortalidad cardíaca significativamente mayor en mujeres irradiadas en el lado izquierdo, y que aumentaba proporcionalmente con el tiempo de seguimiento más prolongado. Entre 1983 y 1992 las diferencias fueron menos pronunciadas y no significativas, en tanto que a partir de 1992 no se hallaron diferencias^{9,10}.

El estudio con mayor número de pacientes examinadas para toxicidad cardíaca a largo plazo, es el Dutch Late Effects Breast Cancer Cohort, en el que

se estudiaron 7.425 pacientes irradiadas entre 1970 y 1986. En el análisis de un subgrupo de 4.414 sobrevivientes a más de 10 años, con un seguimiento promedio de 18 años, el riesgo de IAM, angina e insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor comparado con la población general sin cáncer de mama (OR de 1,33, 1,42 y 1,23, respectivamente). Las pacientes irradiadas antes de 1980 fueron las que tuvieron mayor número de complicaciones¹¹. Si bien el daño se puede detectar clínicamente a los 10 años de finalizado el tratamiento, un estudio prospectivo (160 mujeres con radioterapia sobre la mama o sobre el lecho de mastectomía izquierda) que siguió con SPECT a estas pacientes, hasta 6 años después del tratamiento, demostró defectos de perfusión hasta en el 60% de ellas a los 3 años, pero cuando el volumen del ventrículo izquierdo incluido dentro del campo radiante era del 5%, era posible detectar defectos de perfusión ya desde los 6 meses¹².

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA CARDIOTOXICIDAD POR RADIOTERAPIA

Los efectos adversos se han modificado a medida que los conocimientos sobre radiobiología, cinética celular y los adelantos tecnológicos se han introducido en la práctica clínica actual. Hay una gran cantidad de variables que pueden influir en la tolerancia normal de los tejidos a la radiación.

Entre las *variables referentes al tratamiento radioterápico*, destacan la energía empleada, el tipo de radiación, la dosis total y el fraccionamiento, la tasa de dosis, la duración total del tratamiento, el volumen a tratar, el empleo de quimioterapia concomitante, el empleo de radioprotectores o los modificadores biológicos, y en casos de re-irradiación, el tiempo transcurrido.

Como factores dependientes del paciente, la irradiación a edad temprana al igual que la presencia de factores de riesgo o enfermedad cardíaca previa aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca.

Existen variables relacionadas con el órgano en concreto (el corazón), como una irradiación previa, disfunción previa del órgano, la variación de la radiosensibilidad en las distintas zonas del órgano, la organización estructural del órgano, la distinta tolerancia de dosis según el efecto secundario tenido en cuenta y la infiltración del órgano por el tumor.

La introducción de **técnicas de radioterapia de alta precisión** (a partir de los años noventa la radioterapia tridimensional conformada [3D-CRT] y luego la radioterapia de intensidad modulada [IMRT]) permite delimitar los volúmenes a tratar así como los órganos a proteger y la posibilidad de cuantificar el volumen del órgano y la dosis recibida, lo cual lleva a minimizar los riesgos de complicaciones.

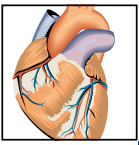
Un ejemplo de esto es el estudio recientemente publicado de casos y controles anidados en una cohorte de 2.617 supervivientes de Linfoma Hodgkin (LH) a 5 años, tratados entre 1965 y 1995. Los casos fueron pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria como primer evento cardiovascular después de LH.

El intervalo medio entre la LH y las enfermedades del corazón fue de 19,0 años. El riesgo de enfermedades cardíacas aumentó linealmente con el aumento de la “dosis media cardíaca”. Esto resultó en un aumento del riesgo 2,5 veces mayor de enfermedad coronaria de los pacientes con dosis media cardíaca de 20 Gy de radioterapia mediastínica, en comparación con los pacientes no tratados con radioterapia mediastínica. Tener ≥ 1 factor de riesgo clásico de cardiopatía coronaria (diabetes mellitus, la hipertensión, la hipercolesterolemia o) aumentó de forma independiente el riesgo de enfermedad cardíaca. Un alto nivel de actividad física se asoció con una disminución del riesgo de cardiopatía coronaria (razón de tasas, 0,5; IC del 95 %, 0,3 a 0,8)¹³.

MECANISMO BIOLÓGICO DEL DAÑO RADIOINDUCIDO

El mecanismo biológico del daño radioinducido debe ser considerado como un proceso continuo. Inicialmente se produce una respuesta aguda a través de la liberación de citoquinas por las células parenquimatosas, inflamatorias, endoteliales y del estroma incluidas en el volumen de tejido irradiado. Esto pone en marcha una cascada de fenómenos inflamatorios que llevará al establecimiento de una progresiva fibrosis, que representa el paradigma de la toxicidad tardía severa post-radioterapia.

La secuencia de acontecimientos que conducirán a la fibrosis se inicia con la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6) por los tejidos sanos en respuesta al daño. Del mismo modo, su liberación



en el compartimiento vascular será lo que provoque el reclutamiento de células del sistema inmune. A continuación se producirá una extravasación de monocitos y macrófagos al espacio extravascular del intersticio condicionando la aparición de una respuesta inflamatoria aguda en la región.

El estímulo continuo y su traducción en forma de liberación constante de citoquinas, así como la interacción de éstas con otras familias de citoquinas, resultará en la expresión de citoquinas profibróticas (activadoras de fibroblastos) que facilitarán el establecimiento de la fibrosis^{14,15}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA IRRADIACIÓN SOBRE EL CORAZÓN

En principio, hay que destacar que la latencia de los efectos cardíacos inducidos por la radiación es muy amplia, desde meses (pericarditis) hasta décadas (IAM). La mediana de tiempo hasta el diagnóstico de enfermedad cardíaca es de 19 años y hasta el diagnóstico de enfermedad carotídea es de 17 años post-tratamiento radiante.

La irradiación del corazón y sus vasos con una dosis suficientemente elevada puede causar un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares:

- **Pericardio:** lo más frecuente es la afección pericárdica que se desarrolla 4 a 6 meses después de la radioterapia. Habitualmente, cursa asintomática. En las tres cuartas partes de los casos el cuadro aparece dentro de los 2 primeros años, pero puede manifestarse hasta 12 años después. Puede adoptar la forma clínica de una pericarditis fibrinosa seca, con dolor, fiebre, frote y cambios electrocardiográficos, o la de un derrame pericardico
- **Miocardio:** La disfunción cardíaca por compromiso del miocardio generalmente es subclínica y se enmarca en el cuadro general de afectación de las otras estructuras cardíacas. Se describen lesiones de fibrosis endocárdica e intersticial miocárdica de distribución perivascular y pericelular, que varían en tamaño desde pocos milímetros hasta algunos centímetros, con un grado de afectación variable en diferentes áreas del miocardio. La fibrosis miocárdica puede provocar insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica solamente o

bien una miocardiopatía restrictiva. Se detectan unos 10 años tras el tratamiento. La aparición de insuficiencia cardíaca congestiva, por disfunción sistólica, que no sea secundaria a un infarto agudo de miocardio, es un hecho controvertido en diferentes estudios; sin embargo, se ha comunicado la aparición de disfunción sistólica leve asintomática en estudios ecocardiográficos y radioisotópicos^{16,17}.

- **Válvulas cardíacas:** en dos estudios retrospectivos^{18,19} realizados en pacientes irradiados en edades tempranas de la vida (generalmente por linfoma de Hodgkin) se observó un aumento del riesgo de valvulopatía de entre el 6% y el 40%. La irradiación provoca fibrosis valvular, con estimulación de angiogénesis, de reparación, calcificación y retracción de las válvulas. Las lesiones aparecen unos 20 años después del tratamiento; son frecuentes la estenosis aórtica, la insuficiencia aórtica y la insuficiencia mitral, que pueden requerir reemplazo valvular, el compromiso fibrótico de la aorta ascendente y, con menor frecuencia, la insuficiencia tricuspídea²⁰.
- **Sistema de conducción:** debido a fibrosis de este pueden observarse bradicardia sinusal, taquicardia sinusal persistente, pérdida de la variabilidad circadiana de la frecuencia cardíaca, enfermedad del nódulo sinusal y bloqueos de la conducción a cualquier nivel incluyendo bloqueo auriculoventricular completo.
- **Arterias coronarias:** actualmente es la toxicidad cardíaca más frecuente. Produce daño macrovascular y microvascular con menor desarrollo de la circulación colateral. La mortalidad por infarto agudo de miocardio es 2,2 a 7,6 veces mayor que en la población general en series históricas²¹. La probabilidad de enfermedad crece cuanto más joven es el paciente al ser irradiado, si recibe antraclicinas simultáneamente o si hay factores de riesgo coronario o enfermedad coronaria preexistente. El incremento del riesgo de muerte por infarto de miocardio es estadísticamente significativo a los 5 años. El tiempo medio entre la irradiación y la aparición del infarto es de 10 años y el riesgo de mortalidad persistirá aumentado durante un período de 25 años. Cabe mencionar que estos datos se basan en poblaciones tratadas con tecnologías anteriores muchas de las cuales, sin embargo, se

Estructura	Anomalía	Historia natural	Patología
Pericardio	Pericarditis	Derrame crónico asintomático y/o pericarditis sintomática.	Engrosamiento fibroso y producción de derrame.
Miocardio	Miocarditis	Progresiva disfunción diastólica y restricción hemodinámica.	Fibrosis difusa intersticial/daño en la microcirculación por obstrucción capilar/fibrosis extensa.
Endocardio	Daño valvular.	Estenosis y regurgitación progresivas en el tiempo	Fibrosis, calcificación y destrucción valvular.
Sistema vascular	Arteritis	Enfermedad arterial coronaria prematura/arterioesclerosis acelerada	Estenosis proximal y del ostium sobre todo de la coronaria izda.
Sistema de conducción		Todo tipo de bloqueos y trastornos de conducción	Fibrosis del sistema de conducción
Disfunción autonómica		Taquicardia supraventricular; extrasistolia	

Tabla 1: Modalidades de Toxicidad cardíaca

siguen utilizando en nuestro país, y que el tratamiento con equipamientos de última generación (3D-CRT e IMRT) muestra una reducción de dichas estadísticas de morbilidad y mortalidad. La enfermedad coronaria puede presentarse en forma asintomática en el 50% de los casos y ser detectada solo por estudios complementarios de provocación de isquemia. En los casos restantes puede ocasionar angor, infarto de miocardio, disnea, insuficiencia cardíaca o muerte súbita, generalmente producto de la hiperplasia endotelial difusa con lesión grave de la descendente anterior. El tratamiento es similar al de la enfermedad aterosclerótica clásica. Las estrategias actuales han bajado la dosis de radiación sobre la descendente anterior de 31,8 a 7,6 Gy en las últimas tres décadas²¹. En un seguimiento de 28 años, el riesgo de muerte cardiovascular fue de 1,76 (IC 95% 1,34-2,31) en mujeres que recibieron radioterapia y de 1,56 (IC 95% 1,27-1,90) en mujeres que recibieron radioterapia en el lado izquierdo comparadas con las que recibieron radioterapia en el lado derecho²³.

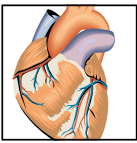
- Arterias carótidas: pueden detectarse lesiones en las bifurcaciones carotídeas y en la arteria subclavia²⁴.

En definitiva, podemos concluir que la práctica clínica nos obliga, en radioterapia, a irradiar con la mayor efectividad el tumor y las áreas de riesgo, minimizando o salvaguardando los tejidos sanos. Disminuir la dosis

al volumen blanco no es posible en un gran número de casos, dado que reduciría inaceptablemente la tasa de curaciones. En estos casos, los desarrollos tecnológicos actuales apuntan a la optimización de la protección del paciente, siempre manteniendo la dosis absorbida en el tumor tan alta como sea necesaria para el tratamiento eficaz, mientras se protege a los tejidos sanos cercanos. La terapia conformal ha ayudado enormemente en ese aspecto. Debe recordarse que la erradicación exitosa de un tumor maligno mediante la radioterapia requiere dosis absorbidas altas y existe un tardío (y normalmente bajo) riesgo de complicación posterior.

El estudio y análisis de los diferentes datos publicados al respecto de la toxicidad, nos permiten establecer unos límites de dosis determinados, para los órganos de riesgo en la planificación de los tratamientos de radioterapia. Las modernas técnicas de radioterapia como la planificación 3D con histogramas dosis-volumen nos permiten conocer el volumen cardíaco a riesgo y el cálculo de dosis en cualquier punto. El empleo de la probabilidad de complicación de los órganos de riesgo (NTCP) es un método de cuantificar la probabilidad de complicaciones de los tejidos normales.

Por tanto en pacientes con cáncer subsidiarios de tratamiento radioterápico, se recomienda la irradiación del menor volumen de músculo cardíaco, sin comprometer la cobertura del órgano a tratar. Si se emplean modelos NTCP para mortalidad cardíaca, se



podría considerar un valor de NTCP < 5%. En el caso de irradiación parcial, un V25 < 10 % (dosis de 2Gy/fracción) se asocia a < 1% de probabilidad mortalidad cardíaca a 15 años tras radioterapia (EBCTCG, Lancet 2005).²⁵

Un seguimiento correcto y prolongado y el conocimiento de las posibles y diversas manifestaciones tardías de la radiotoxicidad permitirán diseñar las estrategias adecuadas para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

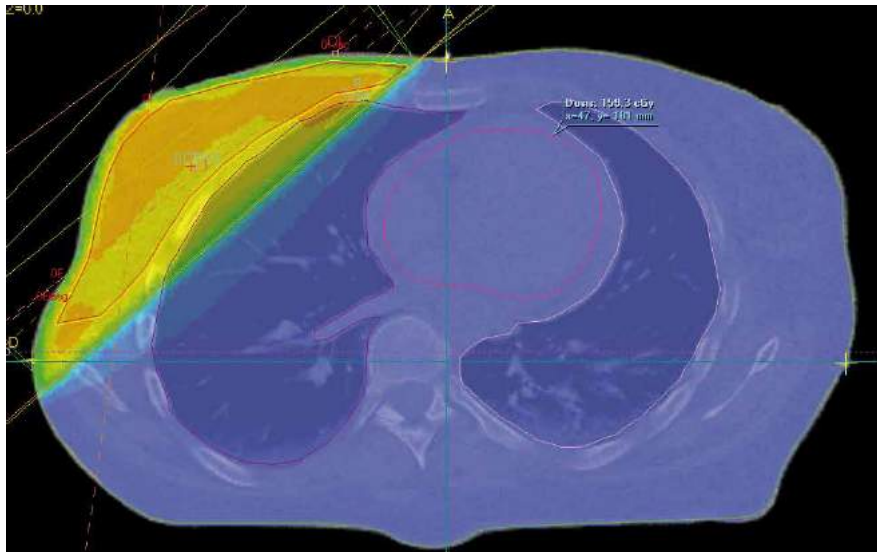
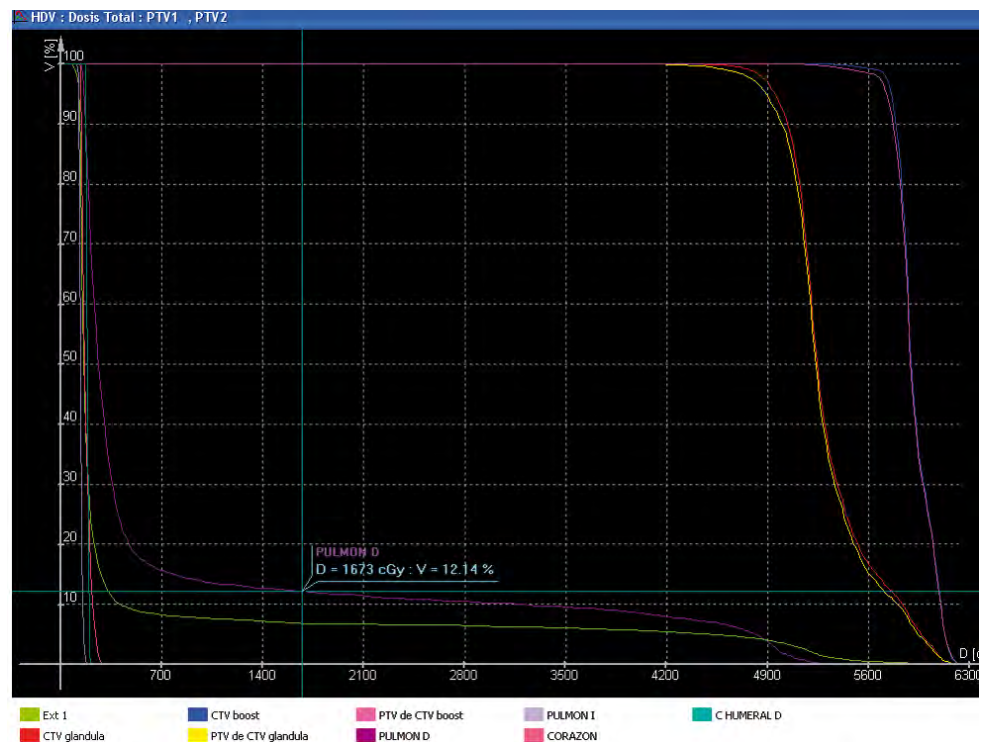


Figura 1: Imagen axial de la planificación del tratamiento radioterápico de un cáncer de mama tras cirugía conservadora sobre volumen glandular derecho, con campos oblicuos de fotones de 6 MV.

Figura 2:
Histograma dosis/volumen.



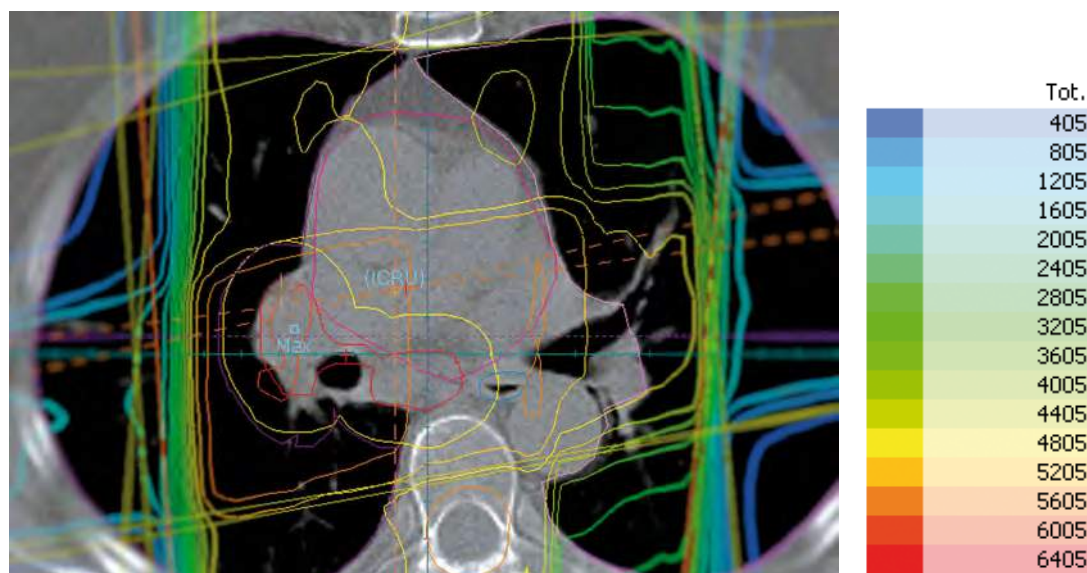
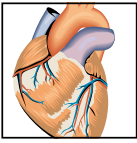


Figura 3: Curvas de isodosis en un paciente con cáncer de pulmón.

BIBLIOGRAFÍA

- Kruger A, Wojnowski L: Cardiotoxicity of anthracyclines—an unsolved problem. Dtsch Arztebl 2006; 103: A-2393–2397.
- Delanian S, Martin M, Housset M. Iatrogenic fibrosis in cancerology (I): descriptive and physiopathological aspects. Bull Cancer. 1993;80:192-201.
- Arsenian MA. Cardiovascular sequelae of therapeutic thoracic radiation. Prog Cardiovasc Dis 1991;33:299//311.
- Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Scovgaard T, Andersen PK, et al. Insight into epirubicin cardiac toxicity: Competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 2008;100:1058-67.
- Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai W, Grann V, Jacobson J, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008;26:3159-65.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Lancet 2000;355:1757-1770.
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;366:2087-2106.
- Hojris I, Overgaard M, Christensen J, et al. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet 1999;354:1425-1430.
- Darby S, Mc Gale P, Taylor C, et al. Long term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300.000 women in US SEER cancer registries. Lancet Oncol 2005;6:557-565.
- Giordano S, Kuo Y, Freeman JL. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst 2005;97:419-424.
- Hoening M, Botma A, Aleman B. Long term risk of cardiovascular disease in 10 year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:365-375.
- Prostnitz R, Hubbs J, Evans E. Prospective assessment of radiotherapy- associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. Cancer 2007;110:1840-1850.
- FA van Nimwegen, M Schaapveld. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol Jan 20, 2016:235-243
- Coleman CN, Harris JR. Current scientific issues related to clinical radiation oncology. Radiat Res. 1998 150:125-33.
- Petak I, Houghton JA. Shared pathways: death receptors and cytotoxic drugs in cancer therapy. Pathol Oncol Res. 2001;7:95-106.



16. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidente and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214-223.
17. Harris EE, Correa C, Hwang WT, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early stage breast cancer patients alter breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4100-4106.
18. Adams MJ, Lipsitz S, Colan SD. Cardiovascular status in long term survivors of Hodgkin disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3139-3148.
19. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-749.
20. Wethal T, Lund M-B, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009;101:575-581.
21. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1486-1493.
22. Witteles R. Radiation therapy for breast cancer: Buyer beware. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:453-454.
23. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:445-452.
24. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831-2837.
25. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106.



PRONÓSTICO A LARGO PLAZO TRAS MANEJO CONSERVADOR DE DISECCIÓN CORONARIA ESPONTÁNEA MULTIVASO: PAPEL DE CT CORONARIO Y REHABILITACIÓN CARDIACA

LONG-TERM PROGNOSIS AFTER CONSERVATIVE MANAGEMENT OF SPONTANEOUS CORONARY ARTERY DISECTION: USEFULLNESS OF CORONARY TCMD AND CARDIAC REHABILITATION ON FOLLOW-UP

Autores:

*Linares Vicente JA¹, Escota Villanueva J¹,
Sánchez-Rubio Lezcano J², Martínez M¹,
Simó Sánchez B¹, Ruiz Arroyo JR¹*

1. HCU Lozano Blesa. Zaragoza.
2. Clínica Paracelso Diagnóstico Médico. Zaragoza.

Correspondencia:

José Antonio Linares Vicente.
Servicio de Cardiología. HCU Lozano Blesa.
Email: joselinaresvicente1979@hotmail.com

RESUMEN

La disección coronaria espontánea es una causa poco frecuente de síndrome coronario agudo. En ocasiones cursa de forma tórpida, en forma de recidiva y afectación multivaso. La mejor estrategia de tratamiento está actualmente en discusión, aunque trabajos recientes apoyan el manejo conservador en casos seleccionados. El CT coronario y la rehabilitación cardíaca pueden ser de gran utilidad en el seguimiento y manejo de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE

Disección coronaria espontánea, CT coronario, rehabilitación cardíaca.

ABSTRACT

Spontaneous coronary artery dissection is a rare cause of acute coronary syndrome. In some cases, it presents a recurrent and multivessel disease. Best treatment is currently under discussion, but recent clinical evidence supports a conservative strategy in selected cases. Coronary TCMD and cardiac rehabilitation can be useful in follow-up evaluation and management of these patients.

KEY WORDS

Spontaneous coronary artery dissection, coronary TCMD, cardiac rehabilitation.

CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años. Sin antecedentes cardiovasculares de interés. En tratamiento con anovulatorios. Presenta clínica de dolor torácico anginoso de 1 hora de evolución e imagen de lesión subepicárdica inferior en el electrocardiograma (ECG, figura 1A), por lo que bajo el diagnóstico de SCACEST se inicia tratamiento (doble antiagregación, anticoagulación y nitritos endovenosos) y se traslada en Código Infarto para angioplastia primaria. La paciente llega a la sala de hemodinámica asintomática, evidenciándose en la coronariografía ausencia de lesiones en coronaria izquierda y reducción difusa global de calibre a nivel proximal-medio de coronaria derecha, sugestiva de disección coronaria espontánea (DCE) de gran longitud, con flujo distal TIMI 3 (figura 2), por lo que se opta

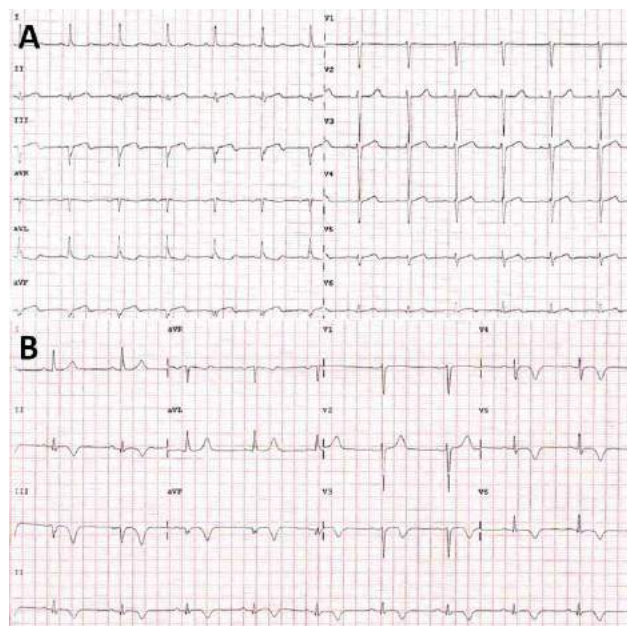


Figura 1: A: ECG inicial con dolor torácico y lesión subepicárdica inferior. B: evolución electrocardiográfica durante la hospitalización, tras haber presentado un nuevo episodio de dolor autolimitado, con desarrollo de ondas T negativas de V3 a V6.

por manejo conservador y reevaluación angiográfica pasados unos días. El ECG evoluciona a IAM Q con onda T negativa inferior, elevación enzimática con 685UI/L de creatin-kinasa y troponina I de 6 ng/ml. 4 días después la paciente vuelve a presentar dolor torácico, con aparición de onda T negativa de V3 a V6 (figura 1B), quedando asintomática tras administración de nitritos iv. El ecocardiograma mostró función ventricular ligeramente deprimida (FEVI 50%) con acinesia inferior e hipocinesia anteroapical. 10 días después del evento inicial la paciente se somete a coronariografía de control, apreciándose oclusión de coronaria derecha a nivel medio con vaso distal visualizado por circulación heterocoronaria, así como imagen compatible con disección coronaria a nivel distal de arteria descendente anterior (figura 3). Dada la morfología y localización de las lesiones, y el estado asintomático de la paciente, se decidió seguir manteniendo una actitud conservadora.

La paciente fue dada de alta bajo tratamiento con doble antiagregación, betabloqueante y nitritos. Fue evaluada ambulatoriamente, con normalización progresiva de la repolarización en el ECG (figura 4), y tras 6 meses asintomática se decidió reevaluar anatomía

coronaria mediante tomografía computerizada, que mostró permeabilidad de todo el árbol coronario sin estenosis angiográficas significativas y sin imágenes diagnósticas de disección coronaria (figura 5).

La paciente fue remitida a programa de Rehabilitación Cardíaca, que completó sin incidencias, tolerando una carga de ejercicio físico compatible con su edad y capacidad funcional estimada, con un impacto positivo sobre su situación psicosocial recuperando su género de vida habitual previo al evento. Al año de seguimiento la función ventricular es normal, describiéndose tan solo hipocinesia septoapical, y la paciente sigue asintomática y sin presentar nuevos eventos.

DISCUSIÓN

La DCE es una causa poco frecuente de SCA, con una incidencia en nuestro medio en torno al 0,5-1%, y afectación preferente a mujeres de edad media. Su etiopatogenia es desconocida, y se caracteriza angiográficamente por un defecto de contrastación lineal y distribución longitudinal en la arteria coronaria debido a la disrupción de la íntima con formación de un hematoma en la media arterial y colapso de la luz arterial^{1,2}.

El manejo de la DCE sigue siendo un tema controvertido, y aun a pesar del éxito del tratamiento percutáneo guiado por técnicas de imagen^{3,4} y los prometedores resultados de los dispositivos bioabsorbibles⁵, en los últimos años diversos trabajos han apoyado el manejo conservador de esta entidad en casos seleccionados, reservando la revascularización para casos con isquemia persistente y/o signos de compromiso vital^{2,6,7}.

En el perfil de paciente que presentamos, un reciente registro describe como la recurrencia de la DCE puede alcanzar el 25% de los casos, y en casi la mitad de los mismos durante el primer mes de seguimiento tal y como ocurrió en nuestra paciente, lo que incrementa dramáticamente los MACE en el seguimiento (OR>6 respecto a SCA por otras causas) precisando un seguimiento estrecho del paciente⁸.

Debido al potencial riesgo inherente a una nueva cateterización e inyección selectiva sobre una arteria coronaria que ha presentado una DCE, la estrategia de reevaluación angiográfica del árbol coronario por TCMD decidida en nuestro caso se ha confirmado como una técnica útil en el seguimiento de estos pacientes⁹.

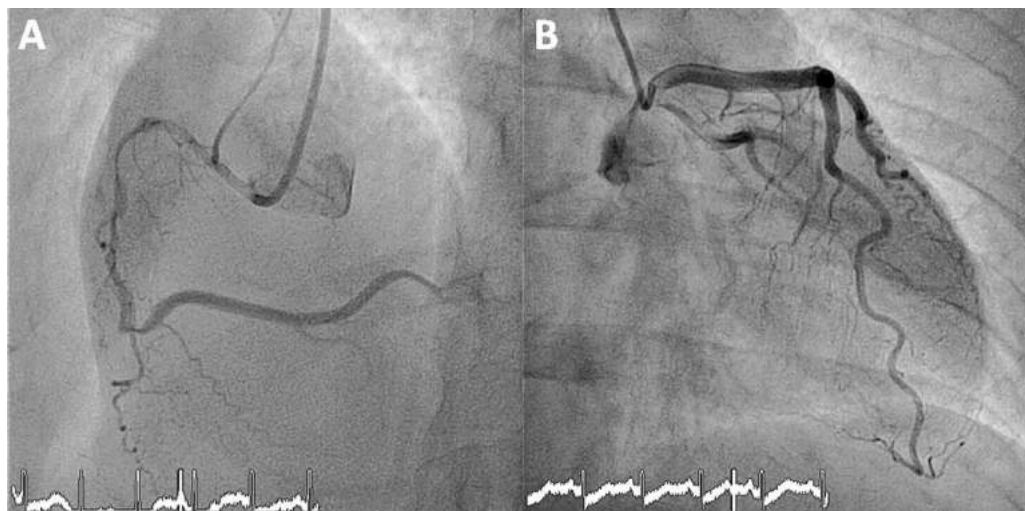


Figura 2: Coronariografía inicial, sin lesiones angiográficas en arteria descendente anterior (A), e imagen compatible con disección de todo el segmento proximal-medio de coronaria derecha con flujo distal a (B).

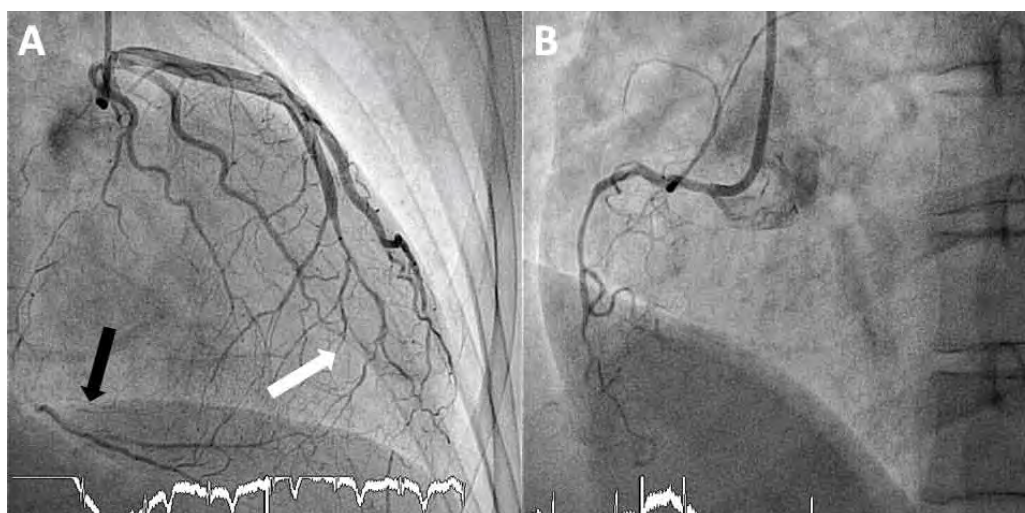


Figura 3: Coronariografía en fase subaguda en donde se aprecia imagen compatible con disección coronaria a nivel de arteria descendente anterior distal (A, flecha blanca) y oclusión de coronaria derecha media (B) con circulación colateral heterocoronaria establecida (A, flecha negra)

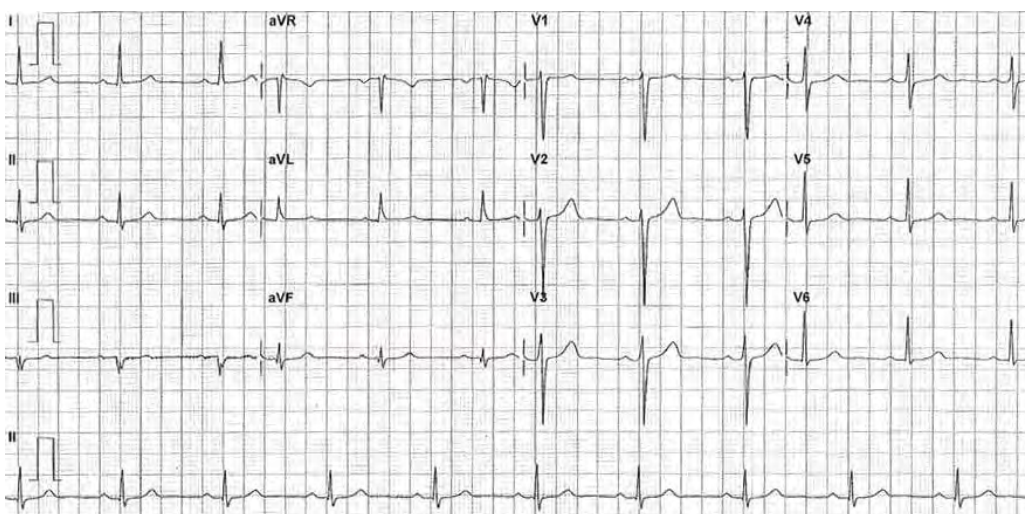


Figura 4: ECG durante el seguimiento, con normalización de la repolarización en todas las derivaciones y onda Q tan solo en derivación III.

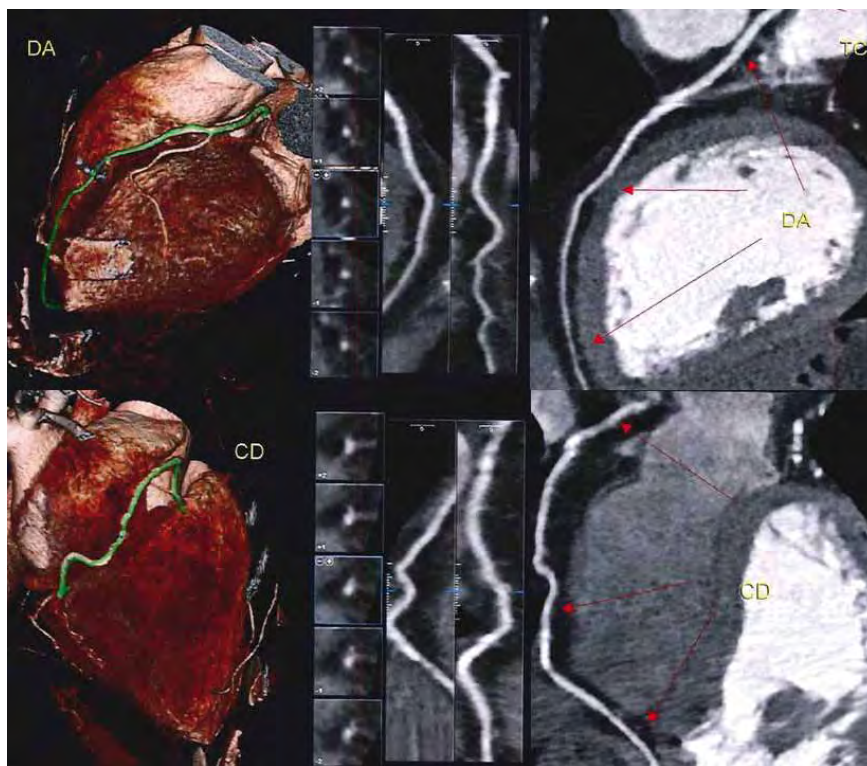


Figura 5: Angiografía coronaria por TCMD, apreciándose integridad y permeabilidad tanto de arteria descendente anterior (DA) como de coronaria derecha (CD) sin estenosis significativas.

Dada la aparente normalización anatómica del árbol coronario, se consideró que la paciente podría beneficiarse de su inclusión en el programa de Rehabilitación Cardíaca. A lo largo del último año han aparecido diversas publicaciones que apoyan la seguridad de esta estrategia terapéutica, así como su utilidad en la recuperación funcional y psicosocial de los pacientes¹⁰⁻¹².

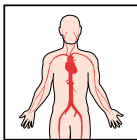
CONCLUSIONES

Así pues el caso que presentamos es ilustrativo sobre la utilidad en nuestro medio de:

- La estrategia de manejo conservador en pacientes seleccionados con disección coronaria espontánea, incluso en afectación recurrente y multivaso.
- El uso de CT coronario en la reevaluación de la anatomía coronaria.
- La seguridad y utilidad de la Rehabilitación Cardíaca en el tratamiento ambulatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alfonso F, Bastante T, Rivero F, et al. Spontaneous coronary artery dissection. *Circ J* 2014;78:2099-110.
2. Yip A, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection-A review. *Cardiovasc Diagn Ther* 2015;5:37-48.
3. Giaccoppo D, Capodanno D, Dangas G, Tamburino C. Spontaneous coronary artery dissection. *Int J Cardiol* 2014;175:8-20.
4. Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1073-9.
5. Cockburn J, Yan W, Bhindi R, Hansen P. Spontaneous coronary artery dissection treated with bio-resorbable vascular scaffolds guided by optical coherence tomography. *Can J Cardiol* 2014;30:1461 e1-3.
6. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:777-86.
7. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;5:1062-70.
8. Nakashima T, Noguchi T, Haruta S, et al. Prognostic impact of spontaneous coronary artery dissection in young female patients with acute myocardial infarction: A report from the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Multi-center Investigators in Japan. *Int J Cardiol* 2016;207:341-8.
9. Roura G, Ariza-Sole A, Rodriguez-Caballero IF, et al. Noninvasive Follow-Up of Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection With CT Angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015.
10. Krittanawong C, Tweet MS, Hayes SE, et al. Usefulness of Cardiac Rehabilitation After Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Am J Cardiol* 2016;117:1604-9.
11. Chou AY, Prakash R, Rajala J, et al. The First Dedicated Cardiac Rehabilitation Program for Patients With Spontaneous Coronary Artery Dissection: Description and Initial Results. *Can J Cardiol* 2016;32:554-60.
12. Silber TC, Tweet MS, Bowman MJ, Hayes SN, Squires RW. Cardiac rehabilitation after spontaneous coronary artery dissection. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2015;35:328-33.



ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO 3DTR EN LA CARACTERIZACIÓN DE LEAK PERIPROTÉSICO MITRAL

3DRT TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY IN CHARACTERIZATION OF MITRAL PARAVALVULAR LEAK

Autores:

*Aured Guallar MC¹, Sánchez Insa E¹,
Portolés Ocampo A¹, Galache Osuna JG¹,
Sánchez Rubio J¹, Vallejo Gil JM²,
Moreno Esteban E¹*

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

2. Servicio de Cirugía Cardíaca.
Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Correspondencia:

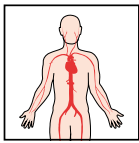
M^a Carmen Aured Guallar.
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario
Miguel Servet. P^o de Isabel La Católica, 1-3,
50009, Zaragoza, España.
Email: mcaured@salud.aragon.es

Paciente de 62 años portador de prótesis mitral mecánica St.Jude n°29 implantada en 2007 que cursó en el postoperatorio con mediastinitis. El paciente precisó ingresos repetidos en el último año por insuficiencia cardíaca congestiva siendo diagnosticado de fuga perivalvular mitral de grado significativo mediante ecocardiografía transtorácica. Se solicitó estudio transesofágico con vistas a plantear tratamiento del mismo. La ecocardiografía transesofágica 2D (ETE 2D) muestra la presencia de un leak perivalvular mitral posterior severo con inversión sistólica del flujo en venas pulmonares derechas (Fig 1. A, B y C).

La ecocardiografía transesofágica 3D en tiempo real (ETE 3D TR) reveló su localización posterior y lateral en el anillo así como sus grandes dimensiones (6 mm de anchura por 16 mm de longitud) y su morfología semilunar (Fig. 2 y 3). Debido al elevado riesgo quirúrgico se planteó al paciente la posibilidad del cierre percutáneo del leak, a pesar de que las grandes dimensiones del mismo pudiera conllevar un mayor riesgo y menor garantía de éxito. Éste procedimiento finalmente no fue efectivo debido a las características del leak (Fig. 4) y el paciente se remitió a cirugía llevándose a cabo recambio valvular por nueva prótesis mecánica. En el control microbiológico de la prótesis explantada se objetivó crecimiento de *Propionibacterium Acnes* precisando tratamiento antibiótico endovenoso posterior con buena evolución clínica.

La fuga o leak perivalvular es una complicación de la cirugía de reemplazo valvular mitral. Tiene una incidencia de 7-17%¹ pudiendo ser leve y cursar de forma benigna, o producir síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, anemia hemolítica así como mayor riesgo de endocarditis infecciosa. Se producen como consecuencia de una sutura incompleta entre el anillo protésico y el anillo mitral, relacionándose como factores predisponentes, la edad del paciente, la calcificación anular grave, la endocarditis y la reintervención sobre la misma válvula como causa del recambio valvular, la técnica de sutura y el tamaño y forma de la prótesis.^{2,3}

Hasta hace poco, el único tratamiento disponible era el quirúrgico habiéndose desarrollado en los últimos años técnicas transcáteter para el cierre percutáneo de los leaks periprotésicos. Para la elección del



abordaje terapéutico es imprescindible una adecuada caracterización del tamaño, forma, localización y número de leaks⁴.

La ETE 3D TR aporta una resolución espacial superior a la ETE 2D convencional, permitiendo de forma sencilla y rápida una visión completa de la prótesis, así como, identificar mejor la presencia de fugas perivalvulares más pequeñas y guiar el dispositivo de cierre hasta la zona del leak. Además permite conocer la morfología y dimensiones de la fuga, lo que es fundamental para la elección del tipo y tamaño del dispositivo^{5,6}.

PALABRAS CLAVE

Leak periprotésico, ecocardiografía transesofágica 3DTR.

KEYWORDS

Periprosthetic leak, 3DRT transesophageal echocardiography.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ionescu A, Fraser AG, Butchart EG. Prevalence and clinical significance of incidental paraprosthetic valvar regurgitation: a prospective study using transoesophageal echocardiography. *Heart* 2003;89:1316-1321.
2. De Cicco G, Russo C, Moreo A, Beghi C, Fucci C, Gerometta P, Lorusso R. Mitral valve periprosthetic leakage: Anatomical observations in 135 patients from a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:887-891.
3. Hagler DJ, Cabalka AK, Sorajja P, Cetta F, Mankad SV, Bruce CJ, Sinak LJ, Chandrasekaran K, Rihal CS. Assessment of percutaneous catheter treatment of paravalvular prosthetic regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3:88-91.
4. Kliger C, Eiros R, Isasti G, Einhorn B, Jelnin V, Cohen H, et al. Review of surgical prosthetic paravalvular leaks: diagnosis and catheter-based closure. *Eur Heart J*. 2013;34.
5. Carla Lázaro, Rocio Hinojar, Jose Luis Zamorano. Cardiac imaging in prosthetic paravalvular leaks. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014; 4: 307-313.
6. Charanjit S, Rihal, Sorajja P, Booker JD, Hagler DJ, Cabalka ak. Principles of Percutaneous Paravalvular Leak Closure. *Am Coll Cardiol Interv*. 2012;5:121-130.

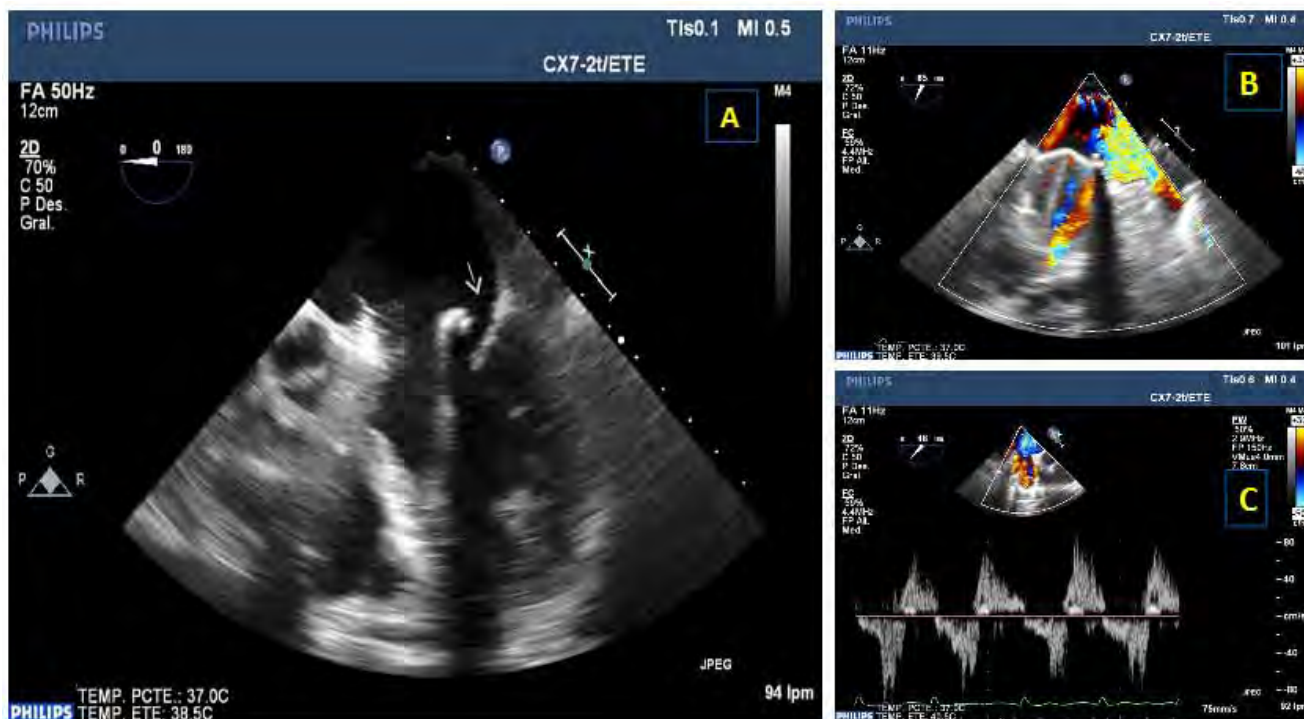


Figura. 1: ETE 2D. Leak perivalvular mitral posterior severo (A y B). Inversión sistólica del flujo en venas pulmonares derechas (C).

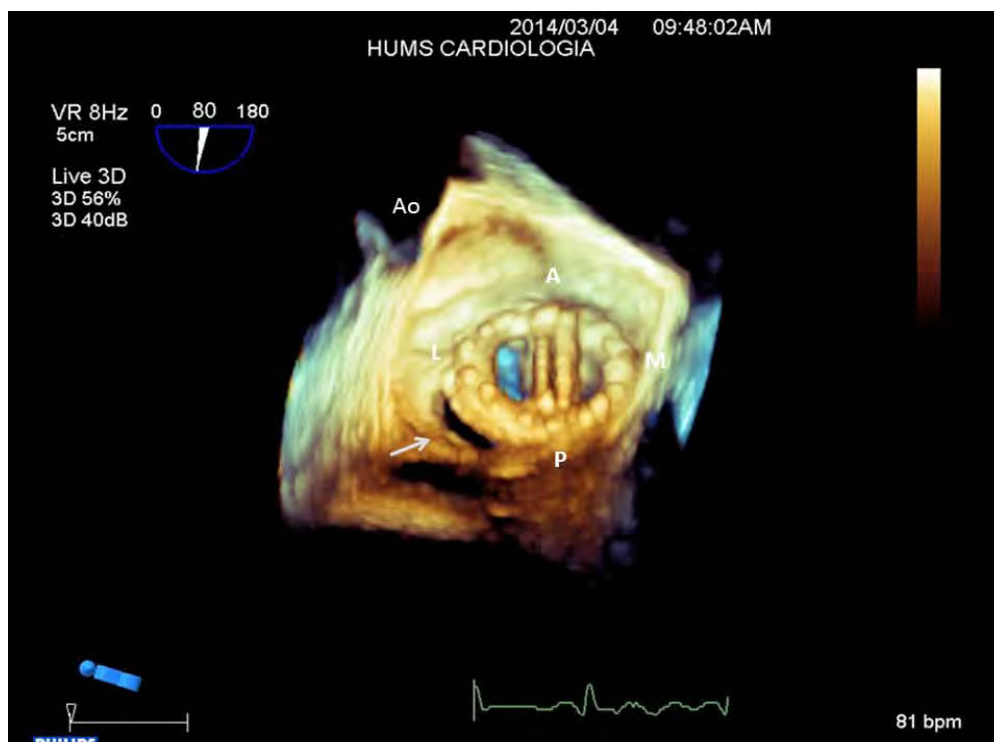
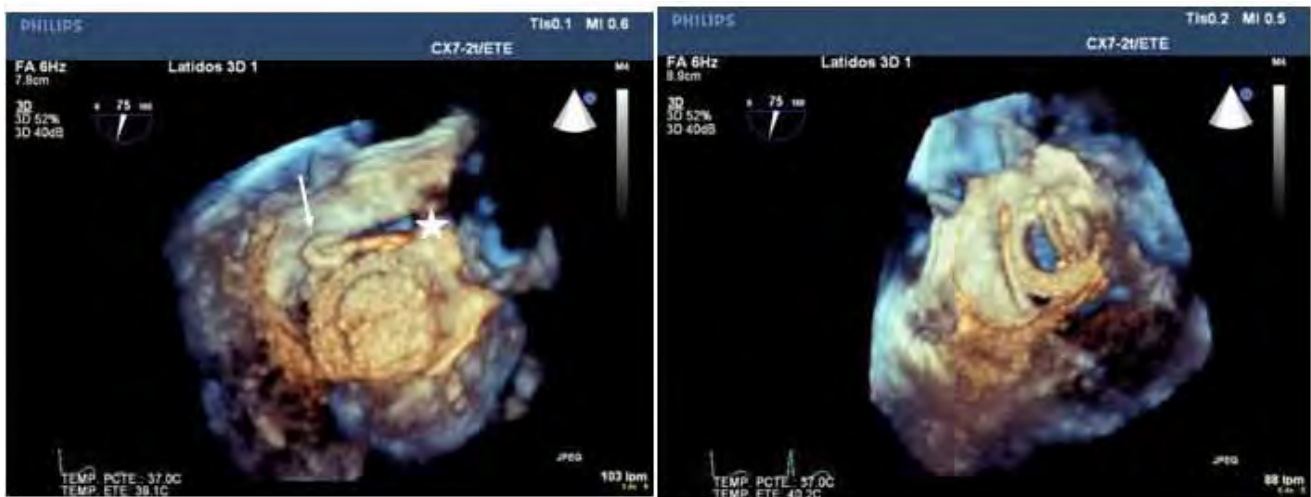
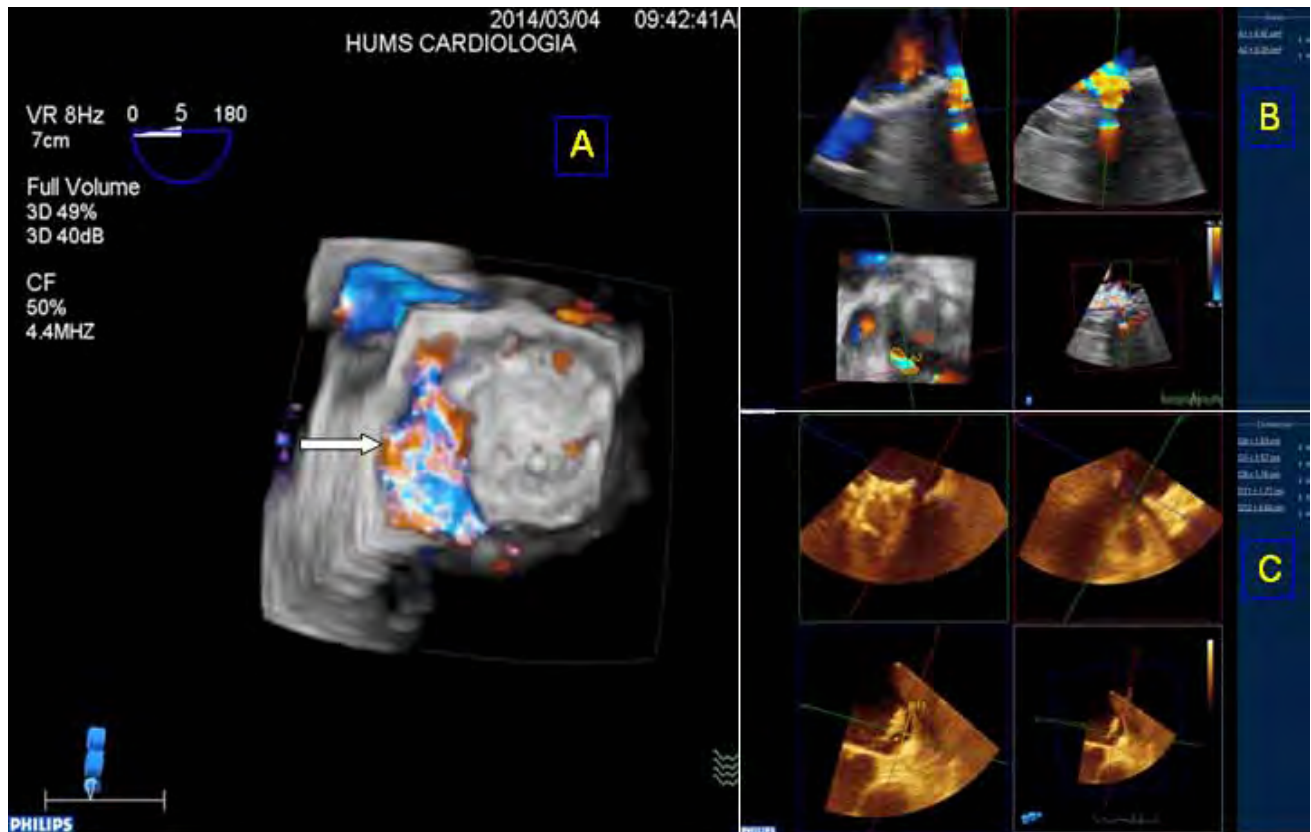
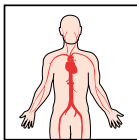
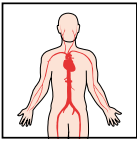


Figura 2: ETE 3D TR donde se aprecia las grandes dimensiones, localización posterolateral y morfología semilunar del leak mitral. Abreviaturas: Ao: aorta. A: anterior. P: posterior. L: lateral. M: medial.





DISFAGIA SECUNDARIA A COMPRESIÓN ESOFÁGICA POR DILATACIÓN DE AURÍCULA IZQUIERDA ANEURISMÁTICA

DYSPHAGIA SECONDARY TO ESOPHAGEAL COMPRESSION BY LEFT ATRIAL ANEURYSMAL DILATATION

Autores:

*Urmeneta Ulloa J, Molina Borao I,
Lapiente González P, Moreno Esteban E,
Calvo Cebollero I.*

Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Correspondencia:

Javier Urmeneta Ulloa.
Calle Felix Latassa, 28, 6º C, 50006. Zaragoza, España.
Email: javierurmeneta@hotmail.com

Varón de 88 años de edad, con disfagia mecánica a sólidos de dos años de evolución, debido a compresión del esófago, ocasionada por severa dilatación de aurícula izquierda aneurismática (área de 183 cm² y diámetro transversal de 12 cm), inicialmente sugerida por la radiografía de tórax y confirmada mediante estudio ecocardiográfico. Ante la alta sospecha de que la causa principal de su disfagia fuese la importante dilatación auricular que presentaba, y debido a la edad avanzada, así como la situación de dependencia del paciente se decidió no completar estudio con otras técnicas diagnósticas tipo estudio de tránsito intestinal o tomografía computarizada.

El crecimiento de la aurícula izquierda se asocia a deterioro de la función ventricular, valvulopatías y fibrilación auricular como reflejo de una situación crónica de sobrecarga de volumen y presión. La edad avanzada se relaciona con el aumento del tamaño auricular, tanto en varones como en mujeres, atribuido a las alteraciones que el envejecimiento genera en la estructura del miocardio auricular¹. Se considera que el volumen de la aurícula refleja los efectos acumulativos de las presiones de llenado de VI². La AI posee mecanismos de reservorio, conducto y de bomba que pueden verse afectados por dichas presiones de llenado, así por ejemplo la alteración de la relajación se encuentra asociada a disminución de la función de conducto y a un aumento de las fases de reservorio y contracción debido al descenso del gradiente aurículo-ventricular durante la protodiástole². La alteración de estos mecanismos ocasiona que la estructura miocárdica auricular se vea sometida a una sobrecarga de presión y de volumen que genera finalmente un crecimiento y dilatación progresiva de su estructura, con el aumento posterior de los eventos patológicos consecuentes tipo insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y eventos neurológicos, así como signos clínicos por compresión mecánica como en nuestro caso la disfagia.

La disfagia es un síndrome prevalente en el paciente de edad avanzada, que puede asociar importantes complicaciones como el déficit nutricional o riesgo de neumonías por aspiración. La demencia, el parkinson y la enfermedad cerebrovascular predisponen y presentan una alta prevalencia de disfagia principalmente de origen orofaríngeo, siendo ésta la causa más frecuente del paciente anciano. Por otro lado, la disfagia esofágica, aunque menos frecuente, es importante descartar causas intrínsecas o extrínsecas compresivas, generalmente

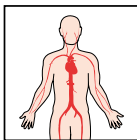


Figura 1: Severa dilatación de aurícula izquierda ocasionando compresión esofágica.



Figura 2: Aurícula izquierda severamente dilatada. Área de 183 cm².

neoplásicas, y entre estas últimas descartar causas compresivas vasculares como las malformaciones vasculares, aneurisma de aorta, y como en nuestro caso la dilatación de cavidades cardíacas³.

PALABRAS CLAVES

Aurícula izquierda, disfagia, compresión esofágica

KEY WORDS

Left atrium, dysphagia, esophageal compression.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pavón-Jiménez R, García-Medina D y Villagómez-Villegas D. Should we always measure the size of the left atrium in patients with auricular fibrillation? How? Why? *Cardio-core*. 2010; 45:93–95
2. Pinto M. Aurícula Izquierda. Tamaño y Función Revisitados. *Rev Chil Cardiol* 2009; 28: 97-101
3. Ruiz-Serrato A, Pérez-Velasco MA, Guerrero-León M y García-Ordoñez MA. *Rev Esp GeriatrGerontol*. 2015;50:200–205

BOLETÍN

NORMAS DE PUBLICACIÓN

Los originales y trabajos científicos que se remitan a la Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología de cara a su publicación en la misma deberán dirigirse a:

SOCIEDAD ARAGONESA DE CARDIOLOGÍA

Centro Empresarial Business Center
C/. Eduardo Ibarra nº6, 50009, Zaragoza

o por e-mail: **editorrevistasac@gmail.com**

Y ajustarse a las siguientes normas:

Se enviarán dos originales con el texto de los artículos, con el siguiente orden en su estructura:

PORTADA

En la que haga constar:

- Firma de los autores solicitando su publicación en la Revista Aragonesa de Cardiología y expresando el no haber sido enviado, el artículo, para su evaluación ni publicado en otras revistas. (No será admitido ningún artículo que no aporte este condicionante).
- Sección de la Revista a la que se propone para su publicación (Artículo Original, Artículo de Revisión, Caso Clínico, Cardiología y Atención Primaria, Electrocardiograma, Imagen).
- Título.
- Autores (Nombre y Apellidos completos) y en el orden que se deseen que consten.
- Centro de Trabajo y Dirección del mismo.
- Dirección y persona a la que se dirigirse para la correspondencia. Aportando un correo electrónico al que poder dirigir las notificaciones del Editor.
- Resumen en Español e Inglés.

TEXTO DE TRABAJO

- Remitirse en folios de tamaño DIN/A4 escritos a doble espacio con márgenes de 2,5 cm y numerados correlativamente. Debiendo tener una extensión máxima de 6000 palabras, excluyendo tablas y pies de figuras.
- Copia del original en soporte informático en forma de archivo de programas de texto de uso habitual.
- En las secciones de "imagen" o ECG el texto será un breve comentario, inferior en todo caso a dos folios.

BIBLIOGRAFÍA

- Ajustarse a normas internacionales, y añadir referencias con superíndice.

- De Revista Médica. Lista de Autores. Si el número de autores es superior a seis, se incluirán los seis primeros, añadiendo la partícula latina et al.

FIGURAS

- Tamaño máximo de 10x15 cm, debiendo ser de calidad suficiente para permitir su reproducción, especialmente las imágenes de radiografías, ECG, Ecocardiográficas,...
- Al dorso de cada Figura se hará constar el trabajo, primer autor y el número de la figura.
- Los pies de las figuras se remitirán en una hoja o archivo de texto aparte.
- Se aconseja, si fuera posible, su presentación en soporte informático con escaneado de buena calidad a 300 ppp en formato no comprimido JPEG o TIFF. Y de modo que en el título del archivo se muestre la identificación inequívoca de la figura.
- Se aceptarán figuras a color, pero en el momento de su publicación las figuras de más de dos colores pueden no ajustarse al original, según criterios editoriales.

TABLAS

- Se presentará cada una en hojas independientes, debiendo ir numeradas siguiendo el orden de aparición en el texto.

OTRAS PAUTAS

- Se podrán remitir Cartas al Editor, con extensión inferior a 2 folios, reservándose el Comité Editorial el derecho de publicarlas y/o resumirlas.
- Ante cualquier duda de presentación se deben seguir las mismas indicaciones que se realizan como normas de publicación que se realizan como normas de publicación para la Sociedad Española de Cardiología (www.revespcardiol.org/normas.htm).
- El comité editorial revisará los originales y podrá sugerir a los autores las modificaciones que estime oportunas, estando facultados para aceptar o rechazar los trabajos según su adecuación a los objetivos de la publicación.
- Una vez recibido el original será evaluado de forma diligente, remitiendo contestación a su autor en un plazo inferior a 60 días en el que se le informará de si ha sido aceptado o rechazado para su publicación.
- Posteriormente se informará del número de la revista y en la fecha en que será publicado, y nuevamente cuando la publicación haya sido realizada.
- Dicha información se llevará a cabo a través de mail de forma preferente, por lo que se solicita que los autores indiquen en la dirección de correspondencia un correo electrónico actualizado al que se les pueda remitir la misma.

