



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA CLINICA

TÍTULO:

**DETERMINACIÓN DE CALCIO CORONARIO POR TOMOGRAFÍA
COMPUTADA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE EISENMENGER**

PRESENTA:
DR. KEVIN TIJERINA FLORES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. JUAN VERDEJO PARIS

ASESOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO CASTILLO CASTELLON

CIUDAD DE MEXICO

DICIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ASESOR DE TESIS
DR. FRANCISCO CASTILLO CASTELLÓN



DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JUAN VERDEJO PARIS



DR. KEY N TIJERINA FLORES

DETERMINACIÓN DE CALCIO CORONARIO POR TOMOGRAFÍA COMPUTADA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE EISENMENGER

Contenido

1. Introducción.....	1
2. Marco teórico	5
a. Antecedentes.....	5
b. Planteamiento del problema.....	13
3. Justificación.....	16
4. Objetivos.....	17
5. Hipótesis.....	17
6. Material y métodos.....	18
a. Diseño de investigación.....	18
b. Población y muestra.....	18
c. Criterios de inclusión.....	18
c. Procedimientos.....	19
7. Variables.....	20
8. Análisis estadístico.....	21
9. Resultados.....	22
10. Discusión.....	26
11. Conclusión.....	29

12. Referencias.....	31
----------------------	----

1. INTRODUCCIÓN.

Las malformaciones congénitas más frecuentes son las cardíacas. La prevalencia reportada a nivel mundial va de 2.1 a 12.3 por 1,000 recién nacidos (1). Las cardiopatías congénitas (CC) tienen algunas diferencias regionales en cuanto a su incidencia, pero en lo esencial, son muy similares en países europeos, Estados Unidos, Canadá y países latinoamericanos. En México, se desconoce su prevalencia real sin embargo se estima un promedio teórico derivado de la información mundial de 8 por 1,000 nacidos vivos y cada año nacen de 18 a 21 mil niños con algún tipo de malformación cardíaca (1). En general, las CC no cianógenas (CCNC) son las más frecuentes al representar el 83% del total de CC, mientras que las CC cianógenas (CCC) agrupan el 17% del total (2,3). El número de adultos CC operados y no operados aumenta rápidamente y en nuestro país existen aproximadamente 300,000 adultos en esta categoría (1). En EE.UU., el incremento anual de adultos con CC es de 5% por año por millón de habitantes (2). El aumento en esta población implica la generación de nuevas necesidades asistenciales y conlleva a una mayor utilización de los servicios de salud.

A principios del siglo XX la mayoría de los niños nacidos con CC grave morían en los primeros meses de vida, sin embargo, con el desarrollo de técnicas quirúrgicas, primero paliativas y después correctivas, la supervivencia fue mejorando progresivamente. En la actualidad, la supervivencia global de los recién nacidos con

CC se sitúa alrededor del 85% y el número total de pacientes adultos con CC es ahora mayor que el de casos pediátricos (4). En México, aproximadamente el 50% de las CC están representadas por la persistencia del conducto arterioso (PCA), la comunicación interventricular (CIV) y la comunicación interauricular (CIA) (1). Un análisis de 2,257 pacientes con CC realizado en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI mostró que la PCA representó el 20% de los casos, la CIA 16.8%, la CIV 11%, la tetralogía de Fallot y atresia pulmonar con CIV 9.3%, coartación aórtica y estenosis pulmonar 3.6% y conexión anómala total de venas pulmonares 3% (5).

Las CC del adulto no son una mera continuación de las cardiopatías en la infancia, los patrones de muchas de las lesiones varían; las arritmias son más frecuentes y tienen un carácter diferente, las cavidades cardiacas suelen dilatarse y los ventrículos tienden a desarrollar disfunción sistólica. Casi todos los pacientes con CC que sobreviven a la edad adulta presentan lesiones residuales, secuelas o complicaciones que pueden tener un carácter evolutivo durante la vida adulta. El estudio y manejo terapéutico de las CC en esta población involucra el conocimiento de las intervenciones quirúrgicas correctivas o paliativas, los efectos de tales intervenciones sobre los patrones de supervivencia y la importancia de las secuelas postquirúrgicas. A lo anterior debe agregarse el estudio de las enfermedades adquiridas, el aspecto genético, el manejo del embarazo y la atención psicológica. Es importante destacar el problema social que esta población representa al tener un acceso limitado a la seguridad social y fuentes de trabajo. En un análisis

publicado en el *American Journal of Cardiology* se demostró que padecer una CC se asocia a un menor nivel educativo en hombres y mujeres menores de 40 años, mayores tasas de desempleo, menores probabilidades de crear relaciones interpersonales y menores ingresos económicos (6).

Conforme esta población sobrevive a la edad adulta y alcanza la sexta y séptima décadas de la vida las enfermedades adquiridas como hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad arterial coronaria obstructiva (EAC) se agregan a la patología cardíaca de base y complican el manejo de estos enfermos. La evidencia actual demuestra que el sedentarismo, la obesidad, la DM2 y las enfermedades cardiovasculares son tan prevalentes (o inclusive mayor en algunas cohortes) en pacientes adultos con CC como en la población general. En el periodo de 1998 al 2005 se demostró un aumento en el número de hospitalizaciones por EAC en pacientes adultos con CC (7). Más del 80% de los pacientes adultos con CC presentan más de un factor de riesgo cardiovascular, siendo los más frecuentes HAS y dislipidemia (8). La etiología de las enfermedades cardiovasculares en los adultos con CC es multifactorial y los mecanismos fisiopatológicos pueden estar directamente relacionados con el tipo de CC o indirectamente por asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Por otra parte, las CC se pueden presentar en el contexto de un síndrome genético que aumente el riesgo cardiovascular (por ejemplo síndrome de Marfán, síndrome de Turner o síndrome de Williams).

En EEUU diversos grupos de trabajo de los institutos nacionales de salud (NIH) apoyan la investigación en áreas poco desarrolladas en la población de adultos con CC. Lo anterior incluye el descubrimiento de nuevos conocimientos acerca del tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares en esta población. La observación de que los pacientes con CCC tienden a desarrollar menos aterosclerosis coronaria ha generado interés por descubrir posibles mecanismos anti-aterogénicos presentes en esta población.

2. MARCO TEÓRICO.

ANTECEDENTES

En la población de adultos con CC se pueden identificar dos grupos de pacientes. Un primer grupo de enfermos quienes fueron diagnosticados y tratados (quirúrgicamente o mediante intervencionismo) durante la infancia y un segundo grupo en quienes no se detectó la enfermedad y presentan cambios evolutivos de la cardiopatía. Actualmente los pacientes con antecedente de cirugía cardiaca representan el grupo más numeroso. El segundo grupo de pacientes que nunca fueron diagnosticados o intervenidos se pueden presentar en dos contextos; 1) aquellos en los que la CC no se detectó y 2) aquellos en los que un pequeño defecto (p. ej. CIA o CIV pequeños) fue identificado propiamente, sin embargo, presentó repercusiones clínicas tardías. Las manifestaciones clínicas, la evolución de la enfermedad y las posibilidades de tratamiento de las CC dependen en gran medida del estado de la circulación pulmonar. A pesar de los avances en el tratamiento médico y quirúrgico de las CC en la infancia aproximadamente un 5% de los adultos con CC sufre desaturación crónica de oxígeno en sangre arterial causada por un cortocircuito derecha a izquierda (9).

Todos los pacientes con CCC presentan eritrocitosis secundaria como una respuesta fisiológica a la hipoxia tisular. Esta adaptación consigue una oxigenación tisular suficiente para alcanzar un nuevo equilibrio con un hematocrito superior. No obstante, este mecanismo de adaptación puede fracasar si la viscosidad de la

sangre aumenta hasta el punto de que dificulta la distribución del oxígeno (3). El síndrome hipoxémico crónico representa una verdadera enfermedad multisistémica que afecta la circulación coronaria, la viscosidad de la sangre, los órganos hematopoyéticos, el sistema de coagulación, la dinámica respiratoria, la fisiología del ejercicio, el sistema nervioso central, la función renal, el metabolismo del ácido úrico, la función endotelial, la secreción biliar de bilirrubina y el sistema musculoesquelético (9).

Las CCC son un grupo de enfermedades heterogéneas con distintas fisiopatologías y lesiones anatómicas. Los principales tipos de CCC en el adulto son el síndrome de Eisenmenger (SE) y las CC graves no corregidas con obstrucción de la vía de salida del corazón derecho. No hay datos fiables acerca de la prevalencia de las CCC en el adulto. Los datos varían dependiendo de la serie estudiada y de los criterios de definición. Habitualmente se incluyen dentro de las CCC a los pacientes con un cortocircuito congénito y saturación arterial de O₂ menor de 90% en condiciones basales y respirando al aire ambiente. Utilizando esta definición, Dimopoulos *et al* encontraron una prevalencia de 17% de CCC entre 1,102 adultos consecutivos con CC. En este estudio, de un total de 187 pacientes cianóticos, el 45% tenía fisiología de Eisenmenger; 30% una cardiopatía compleja en situación de Fallot; 10% cirugía de Fontan y 2% anomalía de Ebstein o transposición congénitamente corregida de grandes vasos. El resto se repartía entre diversas cardiopatías todas ellas con una incidencia menor del 2% de los casos (10).

Aunque la prevalencia de CCC es relativamente baja su morbimortalidad es la más elevada de todas las CC. Los pacientes con CCC representan una población de alto riesgo, particularmente cuando ingresan a los servicios de urgencias o se presentan con un embarazo. El manejo de estos pacientes precisa un abordaje multidisciplinario y debe ser individualizado. En el *Euro Heart Survey on Adult Congenital Heart Disease*, la incidencia de muerte de los pacientes con CCC fue 30 por 1,000 pacientes-año, comparado con 17 por 1,000 pacientes-año en el grupo con cirugía de Fontan y de 1 a 5 por 1,000 pacientes-año en el resto de los grupos (CIA, CIV, coartación aórtica, transposición de grandes vasos y síndrome de Marfán) (11). La elevada morbimortalidad en esta población exige que estos pacientes reciban un seguimiento a largo plazo en clínicas especializadas en cardiopatías congénitas del adulto.

Conforme aumenta la población de adultos con CC se espera que la prevalencia de enfermedades crónicas (por ejemplo DM2, HAS, obesidad) y EAC incremente de manera concomitante. En un análisis de factores de riesgo cardiovascular en adultos con CC realizado por Ju Ryoung Moon *et al* se compararon poblaciones de pacientes con CC corregida quirúrgicamente, CCC (no corregidos) y grupos control (12). Este estudio encontró que los pacientes con CC corregidos quirúrgicamente presentaban mayores índices de dislipidemia y obesidad además de mayor riesgo de desarrollar HAS y DM2 así como menores niveles de ejercicio en comparación con los pacientes con CCC y grupos control. En Bélgica, otro estudio realizado con 1,976 adultos con CC encontró una prevalencia de 13% de HAS, 10% de obesidad

y 30% de sobrepeso (13). Una cohorte de pacientes mayores de 65 años con CC demostró una prevalencia de HAS de 47%. Este mismo estudio estima que alrededor de 25% de adultos con CC no realiza actividad física regular aún y cuando diversos estudios han demostrado que el ejercicio es seguro e incluso mejora la capacidad funcional en estos enfermos (14).

La asociación de factores de riesgo cardiovascular adquiridos y factores de riesgo propios de la cardiopatía de base convierten a estos pacientes en una población particularmente vulnerable. Por ejemplo, la asociación que existe entre la obesidad y la disfunción diastólica e hipertrofia ventricular complica aún más el manejo de estos enfermos quienes ya se encuentran en un riesgo elevado de disfunción ventricular, arritmias y falla cardíaca. Al intentar establecer una relación entre el tipo de CC y la presencia o el desarrollo de EAC se debe considerar el hecho de que una gran proporción de adolescentes con CC ingresan a la edad adulta con factores de riesgo cardiovascular (algunos presentes desde la infancia).

Las lesiones coronarias que se observan en pacientes con CC (cianógenas y no cianógenas) involucran diferentes mecanismos fisiopatológicos; pueden ser directos o indirectos, adquiridos o iatrogénicos, dependiendo en parte del tipo de defecto y/o intervención quirúrgica. Por ejemplo, la presencia de anomalías coronarias congénitas, fistulas coronarias o compresiones coronarias extrínsecas pueden provocar isquemia e infarto del miocardio. En términos generales, la presentación

clínica de la EAC aterosclerótica en pacientes con CC es similar a la de la población general; la mayoría tiene factores de riesgo cardiovascular y son diagnosticados en la edad adulta. En EEUU un análisis de población geriátrica con CC reportó una prevalencia de 10% de EAC y demostró que el antecedente de infarto del miocardio es un factor predictor de mortalidad más importante que el tipo de CC (15). Giannakoulas *et al* reportaron los hallazgos de las coronariografías de 250 pacientes adultos con CC realizadas de manera electiva; 14% tuvieron evidencia de EAC (edad media de 66.2 ± 11.3) y 9% obstrucciones coronarias significativas (16). Este estudio no incluyó pacientes con SE por lo cual se desconoce el comportamiento de la EAC en este grupo de pacientes.

Un estudio retrospectivo que incluyó 12,124 adultos con CC encontró EAC (documentada mediante coronariografía) en 141 pacientes (edad media de 62 ± 10). De los pacientes con EAC 20% presentaron aterosclerosis prematura (antes de los 40 años) y la mayoría (82%) presentaban factores de riesgo cardiovascular, siendo los más prevalentes HAS y dislipidemia en 53% y 25% respectivamente. Solo el 18% de los pacientes con EAC no presentaban factores de riesgo cardiovascular (17). Los diagnósticos más prevalentes fueron CIA, aorta bivalva, tetralogía de Fallot y coartación aórtica. En esta cohorte los resultados demostraron una mayor frecuencia de EAC en pacientes con CIA (tipo *ostium secundum*) y aorta bivalva lo cual posiblemente se deba a la mayor prevalencia y sobrevida de esta CC. De los pacientes con SE y EAC todos tenían factores de riesgo cardiovascular. Este estudio consideró que la menor prevalencia de EAC en pacientes con CC complejas

(por ej., fisiología univentricular o transposición de grandes arterias con cirugía de 'switch' atrial) fue secundaria a la presencia de otras causas de mortalidad prematura y al menor grupo de edad de estos enfermos.

Dependiendo del tipo de CC y el tiempo de corrección de la cardiopatía (incluyendo aquellos pacientes en los que se logra una reparación total) existe un riesgo potencial de desarrollar hipertensión pulmonar (HP). La exposición crónica de la vasculatura pulmonar a un mayor flujo sanguíneo a través de un defecto de pared (como en la CIV o CIA) provoca la remodelación del lecho vascular pulmonar y secundariamente un incremento de las resistencias pulmonares. A nivel de la microcirculación pulmonar la sobrecarga crónica de volumen genera los cambios estructurales patognomónicos de la hipertensión pulmonar; proliferación y fibrosis de la íntima, hipertrofia de la capa media y oclusión capilar y arteriolar (18). La consecuencia final de estos cambios es el establecimiento de un cortocircuito con flujo derecha a izquierda. Dicho cortocircuito se encuentra invariablemente presente en el síndrome de Eisenmenger (SE). Este síndrome representa la forma más severa de hipertensión pulmonar y puede ser ocasionado por diferentes tipos de CC. Las CC que pueden condicionar SE abarcan desde aquellas con defectos simples como el defecto del septum interauricular y/o interventricular o persistencia del conducto arterioso o por CC complejas tales como el defecto del canal AV, tronco arterioso, ventana aortopulmonar y corazón con fisiología univentricular (19). El riesgo de desarrollar SE varía según el tipo de cardiopatía; en pacientes con CIA no corregida es de un 10-17%, se eleva a un 50% en pacientes con CIV y alcanza

hasta un 90% en aquellos con defecto de la tabicación atrioventricular (20). La historia natural del síndrome es variable y aunque es causa importante de morbilidad muchos pacientes con SE sobreviven 30 años o más después del inicio de la enfermedad (19). Las principales causas de muerte en esta población son muerte súbita (30%), insuficiencia cardiaca congestiva (25%) y hemorragia pulmonar (15%) (3). Las guías europeas actuales sobre HP, clasifican a la HP asociada a CC en 4 grupos; 1) síndrome de Eisenmenger, 2) HP asociada un cortocircuito sistémico-pulmonar (corregible o no corregible), 3) HP asociada con defectos pequeños y 4) HP persistente después de corrección. La información epidemiológica sobre HP en CC es escasa y no se conoce con exactitud su prevalencia sin embargo se han reportado cifras de 5 a 10% en algunas cohortes europeas (20).

Las arterias coronarias de los pacientes con CCC se encuentran dilatadas, ectásicas y tortuosas. Histológicamente presentan rotura de la lámina elástica interna, incremento de colágeno en la capa media, hiperplasia fibrointimal e incremento de la matriz extracelular (21). La dilatación de las arterias coronarias epicárdicas es secundaria a la elaboración de sustancias vasodilatadoras endoteliales elaboradas en respuesta al estrés de cizallamiento producido por el flujo sanguíneo eritrocítico (flujo hipoxémico) y a las anomalías estructurales presentes en la capa media arterial (21). En la población general la principal causa de ectasia coronaria es la aterosclerosis, sin embargo, los pacientes con CCC presentan menos aterosclerosis coronaria y la incidencia de cardiopatía isquémica

es baja a pesar de tener disfunción endotelial (falta de respuesta vasodilatadora al óxido nítrico) y mayores complicaciones trombóticas (9). Las arterias coronarias de los pacientes con CCC están perfundidas por un flujo sanguíneo hipoxémico por lo cual se cree que la hipoxia *per se* puede provocar un aumento en la producción de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) de las células de musculo liso y una regulación a la alta de sus receptores en las células endoteliales (22).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los cambios en la microcirculación coronaria y en otros parámetros serológicos observados en los pacientes con CCC se han asociado a una menor incidencia de EAC en estos pacientes. No se ha establecido si existe una asociación entre la hipoxemia crónica de las CCC y el desarrollo de EAC. Los estudios realizados en poblaciones habitantes de grandes altitudes demuestran que existe un marcado incremento en el número de ramificaciones secundarias de las arterias coronarias principales (23). Estas poblaciones están expuestas a un ambiente de hipoxia hipobárica y presentan menores índices de mortalidad por EAC. De hecho, se ha demostrado que a mayor altitud del lugar de residencia menor es la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (24). Se ha descubierto que existe un extenso crecimiento capilar miocárdico en modelos animales hipoxémicos, fenómeno similar a lo observado en la circulación coronaria de habitantes de grandes altitudes.

En el 2005 Perloff *et al* postularon a través de un estudio prospectivo y comparativo que los cambios demostrados en las arterias coronarias de adultos con CCC podrían ser similares a los encontrados en habitantes de grandes altitudes. Los autores del mencionado estudio realizaron un análisis en donde compararon 279 adultos portadores de CCC vs. grupos control. En los adultos con CCC no se encontraron lesiones coronarias obstructivas. Este hallazgo se consideró que pudiera estar asociado a otros cambios encontrados en el mismo grupo tales como hipocolesterolemia, hiperbilirrubinemia y menores conteos plaquetarios, así como a

las propiedades antiaterogénicas del óxido nítrico. Además se encontraron cambios cuantitativos y cualitativos en las lipoproteínas de los pacientes con CCC (25). Un estudio publicado en la revista *Circulation* en el 2006 demostró que el remodelamiento de la microcirculación coronaria en pacientes con CCC es un mecanismo clave en la preservación del flujo de reserva coronario en estos pacientes. Este trabajo estudió la respuesta de la microcirculación coronaria a la hipoxia crónica en corazones de necropsias de pacientes con SE. Incluyeron corazones sanos y corazones hipertróficos con y sin cardiopatía estructural a los cuales se les calculó la longitud arteriolar y el volumen y la densidad capilar. En el grupo de pacientes con SE se encontraron mayores diámetros arteriulares. En este mismo grupo se encontraron menores longitudes y densidades capilares (22).

Considerando los cambios anatómicos y fisiológicos observados en la circulación coronaria de adultos con CCC y en sujetos sanos habitantes de grandes altitudes se teoriza que existen posibles mecanismos antiaterogénicos asociados a la hipoxemia crónica. En la literatura revisada no se encontró un trabajo que demuestre asociación causal entre las CCC y la EAC aterosclerótica. Mediante estudios que demuestren una menor prevalencia de aterosclerosis coronaria en pacientes cianóticos se puede apoyar la hipótesis de que existe un factor protector en esta población. Los adultos con CCC han estado expuestos durante periodos prolongados a una condición de hipoxemia crónica y son portadores de los cambios coronarios y serológicos demostrados en diversos estudios anteriormente citados. Con el objetivo de estudiar la presencia de EAC aterosclerótica en pacientes con

hipoxemia crónica utilizamos una muestra de pacientes con SE. Se utilizó el puntaje de calcio coronario (PCa) valorado a través de tomografía computarizada (TC) como marcador de aterosclerosis coronaria. Las guías internacionales actuales para la valoración del riesgo cardiovascular en adultos asintomáticos recomiendan el uso del PCa mediante imágenes por tomografía computarizada (TC) no contrastada y sincronizada con electrocardiograma (ECG). La realización del PCa en estudios de TC no sincronizados con ECG se ha validado mediante estudios comparativos con el protocolo cardíaco específico con sincronización con ECG. En estos estudios se demostró que ambos protocolos tienen la misma exactitud y que existe buena concordancia entre ambas técnicas (26,27). En el presente trabajo se utilizaron estudios de TC no sincronizados con ECG basándonos en la evidencia de dichos estudios.

3. JUSTIFICACION

Conforme la población con CC sobrevive a la edad adulta se espera que la prevalencia de EAC aumente de manera concomitante. No existen estudios que comprueben un aumento en la incidencia de EAC en pacientes con CC cianógena (CCC). Actualmente existe un interés por descubrir los posibles mecanismos anti-aterogénicos asociados a la hipoxemia crónica presente en pacientes con CCC.

La presencia de calcio coronario es sinónimo de enfermedad aterosclerosa y se considera un excelente estimador de riesgo de infarto de miocardio y muerte por infarto (28). Determinar el PCa en pacientes con SE establecerá si estos pacientes presentan menor, igual o mayor aterosclerosis coronaria en comparación con una población control. El conocer la prevalencia de aterosclerosis coronaria en pacientes con SE contribuirá a determinar si existe una correlación entre hipoxemia crónica y aterosclerosis coronaria.

4. OBJETIVO

Objetivo general

Conocer la prevalencia de EAC medida por PCa en pacientes con síndrome de Eisenmenger.

5. HIPOTESIS

H1: El síndrome de Eisenmenger interviene como factor protector en el desarrollo de enfermedad arterial coronaria demostrada a través del PCa.

H0: El síndrome de Eisenmenger no interviene como factor protector en el desarrollo de enfermedad arterial coronaria demostrada a través del PCa.

6. MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO DE INVESTIGACION

Estudio retrospectivo, observacional, comparativo.

POBLACION Y MUESTRA

El universo corresponde a todos los pacientes adultos con diagnóstico de cardiopatía congénita codificado los archivos clínicos del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

La población corresponde a todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Eisenmenger codificado en los archivos clínicos del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez.”

La muestra corresponde a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que no cuenten con criterios de exclusión. Se utilizó una relación 2:1 ajustado a factores demográficos y de riesgo cardiovascular para el análisis comparativo entre la muestra y los grupos control.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mayores de 18 años de edad.

Pacientes con diagnóstico de síndrome de Eisenmenger.

Paciente que cuente con estudio de puntaje de calcio, angiotomografía coronaria o tomografía simple de tórax.

PROCEDIMIENTOS

Se realizó una revisión de registros en el departamento de epidemiología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” para obtener los datos de todos los pacientes adultos con diagnóstico de SE. Posteriormente se revisó la base de datos del servicio de tomografía de este mismo instituto para localizar a los pacientes con SE que tuvieran tomografías con los criterios de inclusión descritos, posteriormente se realizó una base de datos con las variables consideradas por el investigador y se procedió con el análisis de los datos obtenidos.

Se calculó el PCa en estudios de TC de pacientes con SE en el departamento de tomografía del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” por métodos descritos (Mylonas *et al* y Bastarrika G. *et al*).

Posteriormente se realizó un análisis comparativo de los resultados del PCa en los pacientes con SE y los puntajes del grupo control.

7. VARIABLES

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICION
Género	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino o femenino	
Edad	Cuantitativa	Continua intervalo	Edad cumplida al momento de la selección de la muestra	
Diagnostico	Cualitativa	Nominal	Diagnostico comentado en el expediente clínico	
DM2	Cualitativa	Nominal	Diagnostico comentado en el expediente clínico	mg/dl
HAS	Cualitativa	Nominal	Diagnostico comentado en el expediente clínico	mmHg
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico comentado en el expediente clínico	mg/dl
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal	Antecedente comentado en el expediente clínico	Indice tabaquico
Índice de masa corporal	Cuantitativa	Continua intervalo	IMC establecido en el expediente clínico	kg/mts
Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)	Cuantitativa	Continua	PSAP medida mediate ECOTT	mmHg
Puntaje de calcio coronario	Cuantitativa	Continua intervalo		Unidades Agatston

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el programa SPSS versión 22 para realizar el análisis comparativo.

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana y rangos intercuartiles de acuerdo a su distribución. Las variables nominales se reportaron en porcentaje. La comparación de las variables continuas entre los pacientes con SE y controles se realizó con la prueba de t student o U de Mann Whitney de acuerdo a su distribución. La comparación de las variables nominales se realizó con la prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Una $p < 0.05$ fue considerada con significación estadística.

Las variables se presentan en tablas y gráficas.

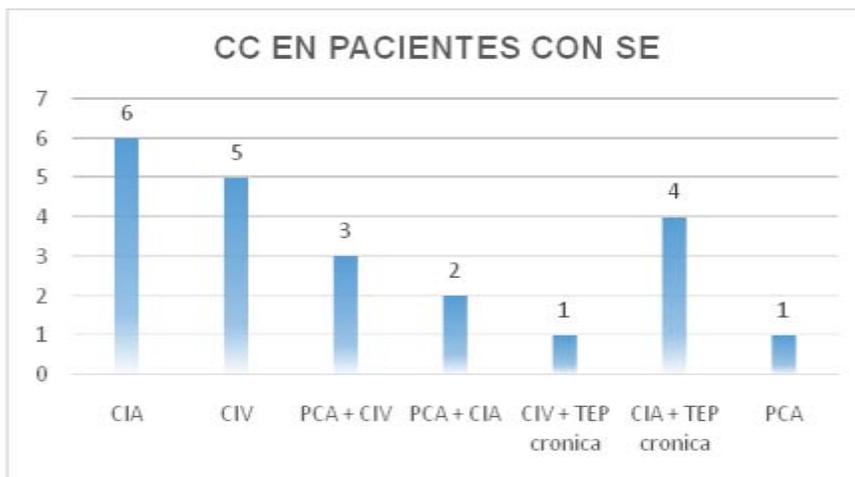
9. RESULTADOS.

La muestra comprendió 22 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Del total de la muestra el 68.2% fueron del género femenino y el 31.18% del género masculino. La distribución de la edad fue normal con una media de 44.7 ± 11.19 ($p > 0.05$), la edad máxima del grupo fue de 68 y la mínima de 25. La distribución del IMC fue normal con una media de 25.70 ± 4.53 ($p > 0.05$) y los valores de la PSAP (medida por ecocardiograma transtorácico) presentaron una distribución normal con una media de $125.44 \text{ mmHg} \pm 22.40$ ($p > 0.05$).

El grupo control se compuso de 44 pacientes; 68.2% del género femenino y 31.18% del género masculino. La distribución de la edad fue normal con una media de 44.7 ± 11.06 ($p > 0.05$). El IMC presentó una distribución normal con una media de 27.82 ± 4.9 ($p > 0.05$) y los valores de PSAP presentaron una distribución normal con una media de $46.16 \text{ mmHg} \pm 14.55$ ($p > 0.05$).

Los diagnósticos en los pacientes con SE se distribuyeron de la siguiente manera; CIA 27.27%, CIV 22.72%, PCA y CIV 13.63%, PCA y CIA 9.09%, CIV y tromboembolia pulmonar crónica (TEPC) 4.54%, CIA y TEPC 18.18% y PCA 4.54% (ver tabla 1).

Tabla 1. Distribucion de diagnosticos en pacientes con SE.



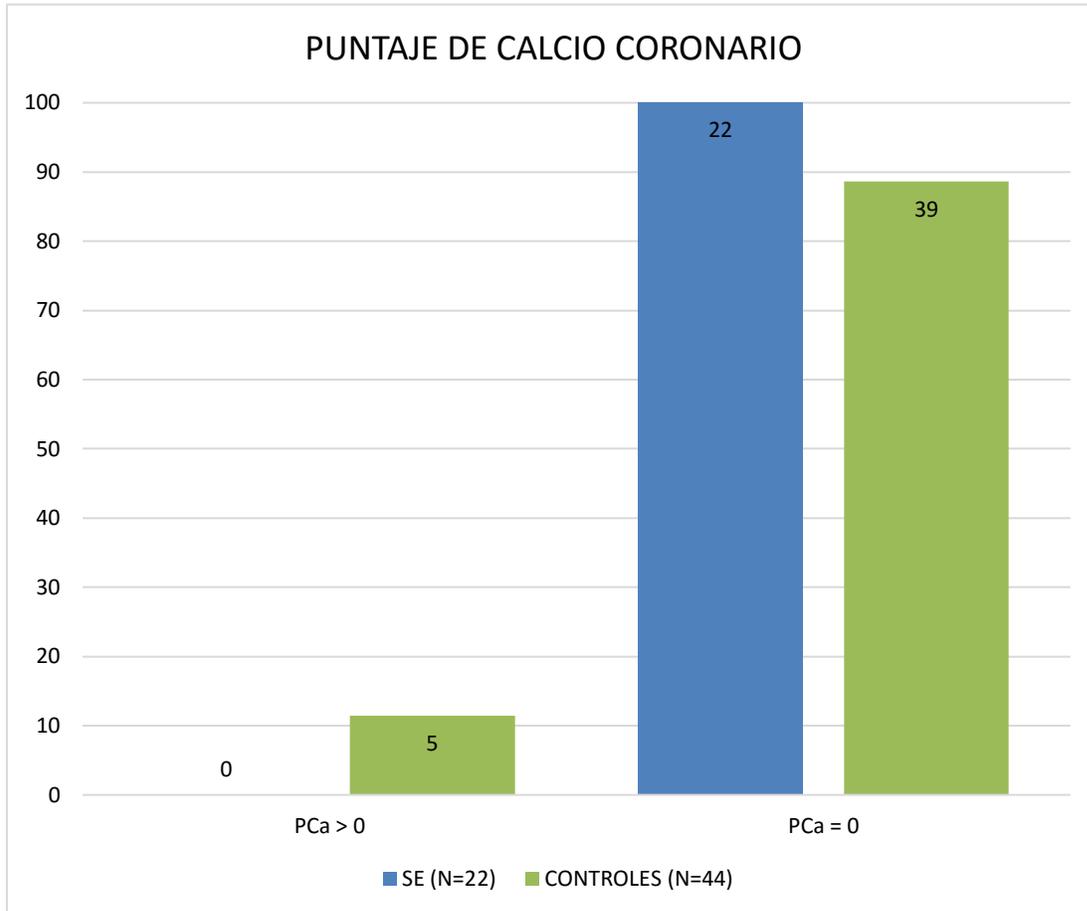
Los motivos de realización de estudio de TC en los pacientes con SE fueron principalmente disnea y dolor torácico en 59.1% y 27.3%, respectivamente. En el grupo control los principales motivos de estudio fueron por abordaje prequirúrgico en 36.6% y por estudio diagnóstico en 26.8%.

La tabla 2 muestra la comparación de las características demográficas, los factores de riesgo cardiovascular, la PSAP y el PCa entre los pacientes con SE y los controles. No se encontraron diferencias significativas en los factores de riesgo cardiovascular. La PSAP fue significativamente mayor en los pacientes con SE ($p < 0.001$). La mediana del calcio score en los controles fue de 0 (rangos 0-419 UA, $p = 0.1$). El puntaje de calcio fue cero en todos los pacientes con SE versus 88.6% de los controles ($p = 0.16$) (Figura 1).

Tabla 2. Características demográficas, factores de riesgo cardiovascular, PSAP y score de calcio coronario en la muestra y grupos control

	SE (n=22)	Controles (n=44)	p
Edad	44.7±11.06	44.7 ±11.06	0.79
Genero Femenino (%)	15 (68.2)	30 (68.2)	1
Masculino (%)	7 (31.2)	14 (31.2)	
IMC (kg/m²)	25.7±4.5	27.82 ±4.9	0.08
DM 2 (%)	1 (4.5)	3 (6.8)	1
Tabaquismo (%)	0	1 (2.3)	1
Dislipidemia (%)	4 (18.2)	5 (11.4)	0.46
HAS (%)	7 (31.8)	16 (36.4)	0.71
PSAP (mmHg)	125.4±22.4	46.1± 14.5	<0.001
Puntaje de calcio (UA)	0 (0-0)	5 (0-419)	0.10

Figura 1. PCa en pacientes con SE vs grupo control.



10. DISCUSIÓN

En este estudio se observó menor carga de aterosclerosis coronaria medida por PCa en el grupo de sujetos con SE en comparación con el grupo control sin embargo, esta tendencia no alcanzó significancia estadística. Existen ciertas condiciones que pudieran estar en relación a estos resultados. En primer lugar, la baja prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con SE pudiera explicar la ausencia de aterosclerosis coronaria, sin embargo en el grupo control también se observó una baja prevalencia de estos factores y en este grupo de pacientes si se observó aterosclerosis coronaria. Otra variable que pudiera influir en los resultados es el grupo de edad. Ambos grupos de pacientes son de una edad relativamente joven en donde se espera que exista una baja prevalencia de enfermedad aterosclerótica cardiovascular. En la literatura mundial el promedio de vida en pacientes con SE es de 37 años sin embargo existen enfermos que sobreviven más allá de los 60 años (29). En el presente estudio la media de edad para los pacientes con SE fue de 44 ± 11 años. Más aun, sabemos que en población de menor edad las placas aterosclerosas más prevalentes son las no calcificadas las cuales no son evaluables por PCa (30). Lo anterior se resolvería realizando estudios tomográficos con medio de contraste y con cuantificación total de la carga aterosclerosa coronaria tanto de placas calcificadas como de las no calcificadas en donde posiblemente se podría observar una diferencia aún mayor en poblaciones de menor edad como las del presente estudio.

Los motivos para solicitar un estudio de TC simple de tórax en la población general son muy variables. En el presente trabajo los motivos de realización del estudio de TC de tórax en el grupo de SE fueron principal

ente disnea y dolor torácico. Estos motivos están considerados dentro de las indicaciones apropiadas para la realización de TC en sospecha de cardiopatía isquémica. Sin embargo, la TC simple de tórax no se utiliza para la valoración anatómica de las arterias coronarias en el contexto de sospecha de cardiopatía isquémica. Por lo anterior, consideramos que realizar un PCa en estudios de TC simple de tórax solicitados por otros motivos (no sospecha de cardiopatía isquémica) nos brindaría información útil acerca del comportamiento de la EAC en esta población. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio en el cual se evalúa el grado de aterosclerosis coronaria medida por PCa por TC en sujetos con SE.

El hecho de que la tendencia hacia una menor afección coronaria aterosclerosa en los enfermos con SE no alcanzara significancia estadística puede estar en relación al tamaño relativamente pequeño de la muestra. Asimismo, el tipo de estudio realizado (retrospectivo y transversal) tiene limitaciones metodológicas inherentes en cuanto a la valoración del efecto de una variable de estudio a través del tiempo. Por lo anterior cual es necesario realizar estudios de carácter prospectivo.

Los pacientes con SE han estado expuestos por periodos prolongados a hipoxemia lo cual podría ser un mecanismo que explique porque estos pacientes presentan menos aterosclerosis. La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) fue la única variable significativamente diferente entre ambos grupos. Cabe mencionar que en los grupos control la PSAP se encontró discretamente por encima de los valores de referencia superiores lo cual posiblemente este en relación a otras condiciones presentes en estos pacientes (por ejemplo valvulopatía mitral). En la literatura mundial no existen estudios que estudien la asociación de HP con una mayor o menor prevalencia de aterosclerosis coronaria. En este trabajo se demuestra que pacientes con SE (HP suprasistémica) presentan menor aterosclerosis coronaria en comparación con aquellos con HP no suprasistémica. La presencia de hipoxemia crónica en los pacientes con SE fue la variable significativamente diferente entre ambos grupos por lo cual podríamos esperar que los resultados del análisis comparativo estarían en relación a este factor.

11. CONCLUSIONES

La relación que existe entre la HP asociada a CC y el desarrollo de aterosclerosis coronaria no se ha establecido por completo. Existe poca información en la literatura acerca de dicha relación y la evidencia al respecto proviene de estudios pequeños y observacionales. Lo reportado en la literatura mundial sobre enfermedades cardiovasculares en adultos con CCC permite pensar que existe una relación entre la hipoxemia crónica característica de estas cardiopatías y los cambios en la circulación coronaria observados en estos pacientes. Hace una década se estudió el remodelamiento de la microcirculación coronaria en adultos con CCC y se encontró similitud entre estos cambios y lo observado en los sujetos habitantes de grandes altitudes. Esta evidencia generó interés por descubrir posibles mecanismos antiaterogénicos asociados a la hipoxemia crónica. El estudiar la presencia de aterosclerosis coronaria en pacientes con HP asociada a CC y cianosis ofrecerá información adicional en esta línea de investigación.

En el presente trabajo estudiamos una población de pacientes con SE asociado a CCC como un modelo de sujetos expuestos a hipoxemia crónica. Los resultados obtenidos demuestran una tendencia a una menor carga aterosclerótica coronaria medido por PCa en estos pacientes. Es necesario realizar estudios de carácter prospectivo, con estudios tomográficos contrastados, así como con un mayor número de pacientes para establecer con mayor fuerza de asociación la relación entre hipoxemia crónica y aterosclerosis coronaria. Además, son necesarios

estudios a nivel celular y molecular acerca de los cambios endoteliales y serológicos presentes en esta población y como estos se relacionan con el comportamiento de la aterosclerosis coronaria.

12. REFERENCIAS.

(1) Calderón-Colmenero, Juan, Cervantes Salazar, Jorge Luis et al. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. Arch Cardiol Mex 2010; 80(2): pg 133-144

(2) Joseph K. Perloff, MD; Carole A. Warnes, MD. Challenges Posed by Adults With Repaired Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2001;103:2637-2643

(3) Webb Gary D., Smallhorn Jeffrey F. Congenital Heart Disease, DISEASES OF THE HEART PERICARDIUM AND PULMONARY VASCULATURE BED. PART VIII. BRAUNWALDS HEART DISEASE: A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE. Ch 65. Pg 1418

(4) George, J Lui,; Susan Fernandes et al. Management of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Congenital Heart Disease. Journal of the American Heart Association 2014; 3:e001076

(5) Teresita Vega Rivero et al. Morbilidad y mortalidad por cardiopatías congénitas en lactantes. Villa Clara 2006-2010. Acta Medica del Centro, Vol. 5, No. 4, 2011.

(6) Zomer A. Carla, Vaartjes Ilonca et al. Social burden and Lifestyle in Adults with congenital Heart Disease. Am J Cardiol 2012; 109:1657-1663).

(7) Opotowsky et al. Adult Congenital Heart Disease Hospitalizations. JACC Vol. 54, No. 5, 2009 July 28, 2009:460–7

(8) George K. Lui, MD; Susan Fernandes, LPD, PA-C; Doff B. McElhinney, MD. Management of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Congenital Heart Disease. J Am Heart Assoc. 2014

(9) Oliver Ruiz JM et al. Síndrome hipoxémico crónico. Rev Esp Cardiol Supl. 2009;9:13E-22E

(10) Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulou SA, Babu-Narayan SV, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. Circulation. 2008;117:2320-8.

(11) P. Engelfriet et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. European Heart Journal (2005) 26, 2325–2333 doi:10.1093/eurheartj/ehi396

(12) Moon JR. et al. Analysis of Cardiovascular Risk Factors in Adults with Congenital Heart Disease. Korean Circ J. 2015 Sep;45(5):416-23

(13) Moons P, Van Deyk K, Dedroog D, Troost E, Budts W. Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006;13:612–616

(14) Swan L, Hillis WS. Exercise prescription in adults with congenital heart disease: a long way to go. Heart. 2000;83:685–687

(15) Afilalo J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Iltu R, Martucci G, Marelli AJ. Geriatric congenital heart disease: burden of disease and predictors of mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:1509-1515.

(16) Georgios Giannakoulas et al. Burden of Coronary Artery Disease in Adults With Congenital Heart Disease and Its Relation to Congenital and Traditional Heart Risk Factors. *Congenital Heart Disease/Coronary Artery Disease in CHD*. *Am J Cardiol* 2009;103:1445–1450

(17) Yalonetsky S., Horlick Eric M. Et al. Clinical characteristics of coronary artery disease in adults with congenital heart defects. *International Journal of Cardiology* 164 (2013) 217-220.

(18) Griffin Brian P. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 4th edition. 2013. Cap 52 pg. 851-852.

(19) Beghetti M, Galié N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary artery hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:733-40.

(20) Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016 Feb;69(2):177.

(21) Perloff K. Joseph. Cyanotic Congenital Heart Disease The Coronary Arterial Circulation. *Current Cardiology Reviews*, 2012. Vol 8, No. 1.

(22) Dedkov Eduard I., Perloff Joseph K. The Coronary Microcirculation in Cyanotic Congenital Heart Disease. *Circulation*. 2006; 114:196-200.

(23) Arias-Stella J, Topilsky M. High Altitude Physiology: Cardiac and Respiratory Aspects. London Churchill-Livingston 1971

(24) Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M; Swiss National Cohort Study Group. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. Circulation 2009; 120: 495–501

(25) Fyfe A, Perloff K. Joserph et al. Cyanotic Congenital Heart Disease and Coronary Artery Atherogenesis. Am J Cardiol 2005; 96:283-290.

(26) G. Bastarrika et al. Cuantificacion de la calcificacion coronaria en tomografia computarizada toracica de baja dosis de radiacion sin sincronizacion cardiaca. Radiologia.2010;52(1):30–36

(27) Takx RA, Isgum I et al. Quantification of coronary artery calcium in nongated CT to predict cardiovascular events in male lung cancer screening participants: results of the NELSON study. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2015 Jan-Feb; 9(1):50-7

(28) AJ Taylor, M. Cerqueira et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NAASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate use criteria for cardiac computed tomography. J Cardiovasc Comput Tomogr. 4 (407) (2010) e401e433.

(29) Gerhard-Paul Diller et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case–control study. European Heart Journal (2006) 27, 1737–1742

(30) Indira Deepthi Kitulwatte, MBBS, DLM, MD, et al. A Comparative Study of Coronary Atherosclerosis in Young and Old. AmJForensicMedPathol • Volume36,Number4, December2015