



## **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud  
Instituto Mexicano del Seguro Social. Centro Médico Nacional Siglo XXI

Factores pronósticos de la recuperación postquirúrgica de la falla ventricular derecha,  
en pacientes con cardiopatía congénita. Propuesta y validación de una escala

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS

Presenta:

**Dr. Horacio Márquez González**

Director de tesis

**Dr. Mario Humberto Vargas Becerra**

*Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI*

Comité Tutorial

**Dra. Gabriela Borrayo Sánchez**

*Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI*

**Dr. Arturo Orea Tejeda**

*Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Cosío Villegas"*

**Dr. Juan Garduño Espinosa**

*Hospital Infantil de México Federico Gómez*

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Noviembre 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA **02/12/2014**

**DRA. LUCELLI YAÑEZ GUTIERREZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Factores pronósticos de la recuperación postquirúrgica de la falla ventricular derecha, en pacientes con cardiopatía congénita. Propuesta y validación de una escala.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
-------------------------

<b>R-2014-3601-208</b>
------------------------

ATENTAMENTE



**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

## Contenido

<b>Glosario de términos .....</b>	<b>6</b>
Planteamiento del Problema .....	17
Pregunta de investigación.....	18
Hipótesis.....	19
Justificación .....	19
Objetivo .....	19
Pacientes y Métodos .....	21
Descripción del estudio de la cohorte de creación .....	25
Descripción del estudio de la cohorte de validación .....	26
Métodos de la segunda fase .....	26
Imputación de los datos perdidos .....	27
Cálculo del tamaño de muestra .....	33
Análisis estadístico.....	34
<b>Tareas del Investigador.....</b>	<b>35</b>
Consideraciones éticas.....	35
Resultados.....	37
<b>Discusión.....</b>	<b>41</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>44</b>
Bibliografía .....	47

## Resumen estructurado

**Antecedentes:** La disfunción del ventrículo derecho (DVD) es uno de los predictores más importantes de mortalidad y morbilidad en pacientes con cardiopatías congénitas (CC). Como parte de la fisiopatología, algunas de estas cardiopatías se acompañan de hipertensión arterial pulmonar, incluso adquirida después de los procedimientos quirúrgicos. La sobrevivencia de los pacientes con CC ha incrementado de manera considerable en los últimos años, sin embargo la DVD sigue siendo una de las complicaciones más frecuentes.

**Objetivo:** 1) Determinar la capacidad de las siguientes variables: tipo de cardiopatía, tiempo de evolución al momento del tratamiento quirúrgico, hallazgos ecocardiográficos, marcadores bioquímicos y presencia de lesiones residuales, para predecir la recuperación de la función ventricular derecha dos años después de la cirugía, en pacientes con CC con DVD al momento del diagnóstico. 2) Calcular la validez de una escala pronóstica, construida a partir de los factores mencionados en el objetivo anterior, para predecir recuperación de la función del VD dos años después del tratamiento quirúrgico, en pacientes con CC con DVD al momento del diagnóstico.

**Métodos:** El estudio se realizó en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el Servicio de Cardiopatías Congénitas, en pacientes con los siguientes criterios de inclusión: pacientes con alguna de las siguientes CC: comunicación interatrial, comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, Tetralogía de Fallot o anomalía de Ebstein, que tienen DVD demostrada por variables clínicas y ecocardiográficas, y que ingresan al hospital para tratamiento quirúrgico de la CC, ya sea por cirugía a cielo abierto o por cateterismo intervencionista. El estudio se dividió en dos fases:

- Primera fase: Estudio de cohorte retrospectiva donde se midieron los posibles factores pronósticos asociados a la recuperación de la función del ventrículo derecho.
- Segunda fase: Estudio de cohorte prospectiva para la validación de la escala pronóstica.

El tiempo inicial de ambas cohortes fue el día que se realizó el procedimiento quirúrgico. El seguimiento de la variable dependiente (función del ventrículo derecho) se realizó cada 6 meses hasta completar dos años.

**Análisis estadístico:** *Primera fase:* Pruebas de normalidad, medidas de dispersión y tendencia central, chi cuadrada y razón de momios. Análisis de regresión logística para determinar cuáles son las variables independientes asociadas con el desenlace (persistencia de la DVD) y con ellas

construir un modelo matemático de predicción. La capacidad diagnóstica del modelo se evaluó mediante curvas ROC. *Segunda fase:* Esta fase se encuentra todavía en proceso, y en ella se busca validar prospectivamente el modelo construido en la fase anterior.

**Resultados:** *Primera fase:* De 5300 expedientes de pacientes postoperados por alguna de las CC incluidas, 1670 presentaron DVD, de los cuales 720 reunieron todos los criterios de selección, conformando la muestra final. De esta población, 389 (54%) pacientes fueron mujeres y la mediana de edad general fue de 11 años (6-22 años). El 65% de la población se encontraba en la edad pediátrica. La DVD diastólica se presentó en 383 (53%) casos, la sistólica en 273 (38%) y el resto presentó ambos tipos. En el análisis multivariado las variables asociadas a la persistencia de la DVD diastólica fueron: cirugía en la etapa adulta, cirugía a cielo abierto, fibrilación auricular, ausencia del descenso de la presión pulmonar en 25 mmHg, pro-BNP >100 pg/ml. Las más asociadas a la persistencia de la DVD sistólica fueron: cirugía a los 6 años de edad o más, TAPSE <16 mm, lesiones valvulares residuales, defectos residuales, anomalía de Ebstein, estancia en terapia >30 días. Ambas con área bajo la curva mayor a 0.90 *Segunda fase:* Se ha terminado el reclutamiento programado de los 110 pacientes con CC y DVD sometidos a reparación quirúrgica. Hasta el momento actual aproximadamente el 20% de los pacientes ya cumplieron los dos años de seguimiento y se espera que para enero de 2018 todos los pacientes terminarán dicho seguimiento, con lo cual podremos comenzar el análisis de los datos.

**Conclusiones:** En la primera fase retrospectiva se obtuvieron dos modelos matemáticos para predecir la probabilidad de continuar con la DVD sistólica o diastólica, respectivamente. Ambos modelos serán validados en una cohorte prospectiva cuyo reclutamiento está en proceso.

## **Glosario de términos**

CIA= comunicación interatrial

CIV= comunicación interventricular

DVD= disfunción ventricular derecha

FEVI= Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo

PCA= persistencia del conducto arterioso

TF= Tetralogía de Fallot

AP+CIV= atresia pulmonar con comunicación interventricular

Tei= índice de despemño miocárdico

TAPSE= desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo

VD= Ventrículo derecho

## Marco Teórico

Las cardiopatías congénitas (CC) representan la quinta causa de morbilidad en la etapa neonatal. Se estima que hasta 1 de cada 10,000 personas en todo el mundo tiene algún tipo de malformación cardiaca. En Estados Unidos de América, entre 1940 y 2002 se reportaron 1.2 millones de niños con CC.<sup>1</sup> En nuestro país, México, no se tiene con precisión la prevalencia real de las CC, pero se sabe que en menores de 1 año constituye la segunda causa de mortalidad y en el grupo de 1 a 4 años son la tercera causa de muerte<sup>2,3</sup>.

### Alteraciones en las CC

En condiciones patológicas como la isquemia coronaria derecha la lesión súbita del VD ocasiona disfunción aguda que se traduce en dilatación y una insuficiencia para poder derivar el flujo hacia el lecho pulmonar, consecuentemente el VI disfunciona por reducción de la precarga<sup>4</sup>.

En el particular caso de las CC, el mecanismo de lesión está establecido desde el momento del nacimiento y esta mecánica anormal ocasiona una serie de cambios morfológicos y funcionales en el interior del VD que obligan a este tipo de pacientes a ser analizados de forma totalmente distinta al paciente isquémico. Para su entendimiento, y basado en el tipo de alteración impresa por cada cardiopatía, decidimos dividir la disfunción ventricular derecha (DVD) en las CC en dos tipos<sup>5</sup>:

- Disfunción sistólica. Es ocasionada por aumento de presión, secundaria a la obstrucción del tracto de salida del VD en cardiopatías como la tetralogía de Fallot (TF), atresia pulmonar con defecto septal interventricular, estenosis pulmonar valvular o infundibular y anomalía de Ebstein. Todas estas CC condicionan incremento de la poscarga del VD y la elevada resistencia que debe ser vencida ocasiona hipertrofia concéntrica del ventrículo<sup>6</sup>.
- Disfunción diastólica. Es debida a sobrecarga de volumen y las enfermedades que la ocasionan son aquellas en las que un cortocircuito de izquierda a derecha deriva mayor volumen hacia el VD, como la comunicación interatrial, comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso, fístulas coronarias hacia el VD o la conexión venosa anómala de venas pulmonares. Habitualmente dichas CC presentarán incremento del lecho pulmonar con una consecuente hipertensión arterial pulmonar (HAP), y el ventrículo progresivamente presentará incremento de la presión diastólica<sup>7</sup>.



Debe aclararse que ambos principios mecánicos no son mutuamente excluyentes y durante la evolución de la enfermedad pueden coexistir en el mismo corazón. También se decidió no incluir a los corazones univentriculares debido a que las alteraciones anatómicas, funcionales y hemodinámicas dificultan su clasificación dentro de ambas modalidades.

### Necesidad de una definición

En 1963 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la claudicación o falla del VD como una hipertrofia que resulta de enfermedades que afectan la estructura y función del pulmón y recientemente se ha añadido a esta definición el término de dilatación del VD<sup>8</sup>.

La DVD es todavía un terreno poco explorado, especialmente en las CC en donde depende de los dos mecanismos antes descritos.

La estadificación de la clase funcional tiene una relación directamente proporcional a la claudicación ventricular derecha e izquierda. Vizzardi y col., para su estudio de asociación de factores ecocardiográficos con DVD, definieron la DVD exclusivamente con base a clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) mayor a II y episodios de descompensación hemodinámica en un lapso mayor a 6 meses, así como la necesidad de tratamiento diurético<sup>9</sup>.

En la tabla 1 se demuestran algunas de las definiciones empleadas por autores para analizar la DVD en distintas enfermedades, como puede verse son variadas e incitan a la reflexión de estandarizar un solo concepto que permita identificarla de forma universal. En el servicio del Hospital se realizó un estudio preliminar para construir un definición de DVD, como se muestra en el anexo 1.

Tabla 1: Definiciones de DVD.

Autor	Definición	Población.
Vizzardi E	Clase funcional mayor a II por la NYHA y descompensación hemodinámica meritoria de diurético.	Isquemia del VD.
Bañuelos A	La velocidad del tracto de salida del CV, FE del VD para disfunción sistólica; para	Pacientes oncológicos en terapia cardiotóxica.

	diastólica el área auricular y ventricular derecha en diástole y el movimiento lateral de la pared libre del VD mediante la medición del TAPSE o la onda media tricúspide.	
Cowger M	1) requerimiento de inotrópicos > de 14 días; 2) requerimiento de óxido nítrico, 3) requerimiento de soporte circulatorio derecho por membrana extracorpórea, o 4) requerimiento en bolo de algún inotrópico positivo	Pacientes con isquemia izquierda que requieren soporte ventricular.
Clifford R	Presión en cuña de la pulmonar mayor de 12 mm Hg, con edema, hepatomegalia e ingurgitación yugular.	Adultos en condición de posoperados o con isquemia de coronaria derecha.
Grifoni S	En ecocardiografía (4c) diámetro diastólico del VD >30mm, movimiento septal paradójico, presión estimada de la arteria pulmonar por IT >30 mm Hg y pared libre del VD >7mm en diástole	Tromboembolia pulmonar.
Alpendurada F	Moderada: Fracción de expulsión del VD <50%, TAPSE <10 mm Grave: Fracción de expulsión del VD <30%, TAPSE <10 mm	Adultos en terapia de resincronización.

IT= insuficiencia tricuspídea.

### **Modificaciones de la DVD en el paciente CC reparado.**

Las nuevas técnicas quirúrgicas han permitido incrementar la supervivencia de estos enfermos, la modificación de la lesión primaria de cada una de las CC permite que los ventrículos puedan adaptarse y recobrar una condición cercana a la fisiológica. Si bien existen

estudios de investigación básica que han demostrado que las modificaciones de la fibra miocárdica secundarias a la lesión son irreversibles, también es cierto que existe una adecuación de la fibra muscular que puede regresarla a un estado semejante al “basal”.

Además, este tipo de pacientes tienen comorbilidades asociadas a los procedimientos quirúrgicos como defectos residuales, bloqueo atrioventricular, lesiones valvulares o fístulas que pueden mermar la dinámica del VD.

### *Cardiopatía Congénita y Falla ventricular derecha (FVD).*

La frecuencia de FVD en el paciente con CC mencionadas, va de 20 a 72% dependiendo del tipo de la cardiopatía. Puede estar presente antes, durante o después de la cirugía correctiva. En el servicio de Cardiopatías Congénitas del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, tiene frecuencia observada al año del evento posquirúrgico de aproximadamente 20%.

La FVD es todavía un terreno poco explorado, especialmente en las CC en donde depende de los dos mecanismos antes descritos que ocasionan la falla sistólica (CC con obstrucción del tracto de salida del VD) y diastólica (por aumento de la presión por volumen), o ambas.

Para la evaluación de la disnea se utiliza la clasificación de la clase funcional de la New York Heart Association (NYHA), que la divide en IV grados (I, sin limitaciones; II, ligeras limitaciones, fatiga, disnea, palpitaciones o angina; III, marcadas limitaciones, actividad física leve provoca disnea y/o palpitaciones; IV, Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad sin molestias) y su modificación para el paciente pediátrico, según la escala de Ross, que toma en cuenta la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, sudoración y limitaciones para el juego o la alimentación. Otras manifestaciones relevantes de FVD son el edema maleolar (especificidad del 70%), presencia de tercer ruido (especificidad del 99%) e ingurgitación yugular (especificidad de 98%).

### *Implicaciones de la FVD*

Es una de la mayores causas de morbi-mortalidad en pacientes que tienen falla ventricular izquierda; cuando ésta se presenta, la mortalidad puede incrementar del 19 a 43% en pacientes que han sobrevivido a un trasplante cardíaco. Debido a las nuevas técnicas quirúrgicas y manejos médicos, las CC tienen mayor sobrevida en las últimas décadas; consecuentemente la presencia de FVD es diagnosticada con mayor frecuencia.

En 2010 se publicaron las Guías Internacionales para la Evaluación del VD en Adultos, que la divide en tres formas de análisis<sup>10</sup> :

## PASAR A ANEXOS

### 1. Dimensiones de la cámara ventricular derecha:

Variable	Unidad	Valor Normal
Diámetro basal	cm	< 4.2
Pared libre del VD	cm	< 0.5
Diámetro distal	cm	<2.7
Diámetro proximal	cm	<3.3
Diámetro mayor de aurícula derecha	cm	<5.3
Diámetro menor de aurícula derecha	Cm	<4.4
Área de aurícula derecha al final de la sístole	cm <sup>2</sup>	<18

### 2. Función Sistólica

Variable	Unidad	Valor Normal
TAPSE	cm	>1.6
Velocidad máxima del anillo tricuspídeo en Doppler pulsado	cm/s	>10
Índice de desempeño miocárdico en Doppler pulsado	Sin unidad	<0.40
Índice de desempeño miocárdico en Doppler tisular	Sin unidad	<0.55
Fracción de acortamiento	Porcentaje(%)	>35

### 3. Función diastólica

Variable	Unidad	Valor Normal
Radio E/A	Sin unidad	Entre 0.8 y 2.1

<b>Radio E/E'</b>	Sin unidad	<6
<b>Tiempo de desaceleración</b>	Metro/segundo(m/s)	>120

### *Factores asociados a FVD.*

No existen estudios que aborden factores pronósticos de la FVD en cualquier momento de la evolución de las CC con y sin tratamiento quirúrgico. Se considera que el tratamiento quirúrgico (en cualquier modalidad elegida) que modifique exitosamente el defecto primario es el mayormente implicado en el pronóstico funcional del VD. Sin embargo, dada la complejidad de cada una de las patologías, la historia natural de la enfermedad puede verse detenida, retrasada o incluso puede continuar. No existen estudios que analicen el desenlace la función ventricular derecha una vez establecido el tratamiento quirúrgico<sup>11</sup>.

### *FACTORES ASOCIADOS A LA FALLA VENTRICULAR DERECHA Y SUS COMPLICACIONES MÁS GRAVES.*

#### **Variables clínicas**

Cowger y cols. realizaron la construcción de una escala para predecir FVD en pacientes candidatos a colocación de dispositivo de asistencia VI en donde se midieron factores pronósticos en 197 pacientes candidatos a soporte ventricular izquierdo, definiendo FVD en etapa posquirúrgica como: 1) requerimiento de inotrópicos por más de 14 días; 2) requerimiento de óxido nítrico, 3) requerimiento de soporte circulatorio derecho por membrana extracorpórea, o 4) requerimiento en bolo de algún inotrópico positivo. Las variables clínicas asociadas fueron la taquicardia persistente con una razón de momios (RM) igual a 2.09 (IC-95%, 1.07-4.1), antecedentes de maniobras de reanimación con RM igual a 4.20 (IC 95%, 2.21-7.9)<sup>12</sup>.

En un estudio asiático multicéntrico representado por 543,694 participantes en el que se asoció factores predictores para falla cardíaca crónica izquierda o derecha encontrándose como variables de riesgo el IMC (kg/m<sup>2</sup>) con una tasa de riesgo (HR) de 1.68 (1.34-2.11), e IMC mayor a 30 con un HR de 1.69 (1.17-2.43); sexo femenino con un HR (1.02-1.89)<sup>12</sup>.

### **Factores ecocardiográficos.**

Muchas de las variables medidas por esta útil herramienta son intercurrentes con la presentación de la FVD y la presencia de alteraciones en estos índices se ha asociado estadísticamente con su pronóstico<sup>13</sup>. Como es el caso de las siguientes: Disminución de la fracción de expulsión del VD Dilatación del VD, relación entre el VD y VI, disminución entre la velocidad de excursión del anillo tricuspídeo (TAPSE), insuficiencia tricuspídea y dilatación de VD<sup>14</sup>.

El estudio de Cowger y cols. reportó como variables ecocardiográficas predictoras para falla VD la insuficiencia tricuspídea con un riesgo de 1.25 (1.1-1.6); en el modelo predictivo final se encontró que la dilatación ventricular, el gradiente transpulmonar y la hipertensión arterial pulmonar como variables estadísticamente independientes<sup>12</sup>.

### **Hipertensión arterial pulmonar (HAP) y Cardiopatía Congénita**

La HAP asociada a CC se presenta por diversos mecanismos como son el hiperflujo pulmonar, aumento de la presión del VD, de la arteria pulmonar por defecto de trayecto de salida, circulación colateral, hipoxia , etc. El registro Francés, informa que la CC es la causa del 11.3% de todos sus casos de HAP<sup>15</sup>.

Se define como aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) media > 25 mmHg en reposo medida por el cateterismo cardiaco derecho (CCD) y puede ser calculada mediante ecocardiografía. Que se clasifica de acuerdo a la presión pulmonar en: leve de 20-24mmHg, leve-moderada: 25-44mmHg y severa >45mmHg<sup>16</sup>.

La HAP se define clínicamente como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y la muerte precoz. El pronóstico está condicionado por las interacciones fisiopatológicas complejas entre la tasa de progresión (o regresión) de los cambios obstructivos en la microcirculación pulmonar y la respuesta del VD sobrecargado. Los principales factores pronósticos conocidos en esta enfermedad son expresión de la FVD (hemodinámicos, clínicos y bioquímicos), que puede estar presente en el paciente postoperado de CC.

La sobrevivida global de los pacientes con HAP y CC puede drecementar hasta 67%. Se asocia directamente con una disminución de la clase funcional y desarrollo de falla renal y hepática. Se asocian a FVD pacientes con HAP con alteraciones ecocardiográfica en el tamaño auricular, insuficiencia tricuspídea y TAPSE.

### **Los péptidos natriuréticos (PNC)**

Son sustancias peptídicas de estructura similar pero genéticamente distintas, se han identificado 4 tipos: auricular (ANP) y cerebral (BNP) son de origen cardíaco, el péptido tipo C (CNP) es de origen endotelial y el péptido tipo D aislado recientemente en serpientes. Los más útiles desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP.

Una característica de las CC *per se* es la *limitación al esfuerzo*, relacionada al síndrome de insuficiencia cardíaca, (CC cianógenas y especialmente pacientes con circulación tipo Fontan) que provocarán grados mayores de limitación al esfuerzo y de activación neurohormonal .

Law y cols demostraron que los valores de BNP fueron mayores en pacientes con cirugía de Fontan con aumento en las presiones de llenado (ventrículo derecho y/o izquierdo) y con mayor severidad de la enfermedad según un puntaje que considera la presencia de disnea con actividad rutinaria, necesidad de hospitalización y necesidad de uso de drogas vasoactivas endovenosas o diuréticos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Aplicando un nivel de corte de 40 pg/mL, la sensibilidad de los niveles de BNP para detectar enfermedad cardíaca asociada con disfunción ventricular fue del 85%, con una especificidad del 81%, un valor predictivo positivo del 92% y un valor predictivo negativo del 68%.

### **Trastornos eléctricos**

Las cardiopatías que durante su evolución o su corrección presentan hipervolemia en las cavidades derechas con dilatación, ocasionan anomalías eléctricas como fibrilación auricular, taquicardia y extrasístoles ventriculares. Estas disminuyen el área contráctil del ventrículo derecho lo que origina su disfunción.

### **Lesiones residuales :**

La corrección de los defectos primarios puede tener como consecuencias lesiones secundarias que pueden inferir directamente en el comportamiento del VD y en la evolución. Habitualmente estas son producto de la manipulación mecánica y la consecuente respuesta. Son distintas dependiendo del tipo de procedimiento: Correcciones por hemodinamia: Defectos residuales, Migración del dispositivo, Pericarditis, Embolismos, Endocarditis. Correcciones

quirúrgicas: Defectos residuales, Lesiones valvulares tipo estenosis, insuficiencia, Desgarros septales, Trombosis de las fístulas.

La frecuencia depende en gran medida de la experiencia del centro hospitalario pero se estima que pueden presentarse hasta en un 20 al 30% de todos los procedimientos.

En cirugías de reparación como la TF es frecuente encontrar insuficiencia pulmonar, que progresivamente condiciona sobrecarga diastólica del VD y que representa un reto para los cardiólogos pediatra para tomar la decisión de someter al enfermo a la colocación de prótesis o plastia de la válvula pulmonar nativa; con frecuencia la disfunción del VD es el criterio más importante para dicha elección.

### *Recuperación de la Falla ventricular.*

Si el estudio de la falla ventricular es complicado, lo es más el mecanismo de recuperación de la función. No existe una definición universal, se infiere por la mejoría de las variables, clínicas, hemodinámicas y ecocardiográficas.

El miocardio tiene la capacidad de remodelarse y adecuarse al volumen, una vez corregidos los factores que desencadenaron su falla. Durante la insuficiencia cardíaca crónica se describen mecanismos de remodelación: Hipertrofia celular, cambios en la excitación-contracción en el miocito, pérdida de miofilamentos (miocitolisis), desensibilización  $\beta$  adrenérgica, metabolismo anormal del miocardio secundario a las alteraciones mitocondriales y pérdida del citoesqueleto. Las teorías actuales apoyan que la terapéutica oportuna en el caso de la lesión causada por isquemia y el tratamiento antihipertensivo y descongestivo pulmonar favorecen que la célula miocárdica se adecue a la lesión y pueda “recobrar” su estado normal.

No hay estudios que evalúen remodelación cardíaca posquirúrgica en CC. Un estudio asiático analizó la recuperación de la falla ventricular izquierda posterior al infarto agudo con medición de factores pronósticos al momento del evento, dos semanas y 6 meses posteriores. Encontrando que los factores más asociados en el análisis multivariado a la recuperación fueron: la fracción de expulsión del VI, la disminución de la insuficiencia mitral, el diámetro ventricular diastólico del VI y la dosis de betabloqueadores. Consideramos que estas variables pueden ser utilizadas para la evaluación de recuperación de falla ventricular en CC.





### **Planteamiento del Problema**

Las CC, dependiendo de la gravedad de su presentación son diagnosticadas en etapas tempranas de la vida. Habitualmente las que son acianógenas de flujo pulmonar incrementado o normal se detectan en etapas más tardías de la vida, al presentar deterioro de la clase funcional, infecciones de repetición, retraso en el desarrollo pondoestatural o como hallazgo de soplo en una consulta médica o revisión de rutina.

Desde el momento en que se establece el diagnóstico hasta que se inicia el tratamiento (médico, quirúrgico o ambos) se presentan una serie de factores que pueden influir directamente en la evolución de la enfermedad.

El escenario terapéutico del paciente depende de los siguientes factores:

- Tipo de cardiopatía.
- Edad al momento del diagnóstico.
- Deterioro de la función del VD y VI.
- Presencia de lesión vascular pulmonar.

La FVD es una consecuencia directa de: la obstrucción del tracto de salida e hipervolemia; y se encuentra presente al momento del diagnóstico hasta en un 30-50% de los casos y se asocia a una elevada morbimortalidad. La corrección de los defectos primarios son la principal causa de su remisión. Sin embargo existe un número no determinado de individuos que a pesar del tratamiento no recuperan la función del VD.

Los factores conocidos asociados a FVD no han sido ponderados en conjunto ni en forma independiente.

No existen estudios de pronóstico de la función del VD una vez que la cardiopatía ha recibido algún tratamiento.

Si bien, hay escalas predictoras de mortalidad prequirúrgicas en pacientes con CC, no existen escalas pronóstica de falla ventricular derecha en pacientes con CC que serán de gran utilidad para ofrecer pronóstico y la toma de decisiones para la elección y/o modificación de tratamientos.

### **Pregunta de investigación**

1. ¿Cuál de los siguientes factores pronostican la recuperación posquirúrgica de la falla ventricular derecha a dos años en pacientes con CC: tipo de cardiopatía, tiempo de evolución al momento del diagnóstico, tipo de tratamiento quirúrgico, parámetros ecocardiográficos, bioquímicos, y presencia o ausencia de lesiones residuales?

Dependiendo de los resultados se elaborará una escala pronóstica de recuperación ventricular posquirúrgica en CC y la pregunta a contestar será:

2. ¿Cuál será la validez de una escala pronóstica construida con los factores independientes para predecir recuperación de la función ventricular derecha a dos años posterior al tratamiento, en pacientes con CC con falla ventricular derecha?

De acuerdo al acrónimo FINER se justificó la relevancia de las preguntas de investigación de la siguiente manera:

F(factible)= Se contaron con los datos y la población, debido a que el centro hospitalario sede del protocolo corresponde a una Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) monotemática para las enfermedades del corazón, que atiende a la población derechohabiente del suroeste del país.

I(Interesante)= para este tema, no existen estudios de pronóstico que hasta ahora la contesten.

N (novedoso)= se adecua a las recomendaciones de la declaración de TRIPOD para el reporte transparente de la realización de modelos de pronóstico. El desenlace estudiado es poco abordado.

E (ético)= para ambas fases del protocolo, la intervención del investigación fue observacional.

R (relevante)= los resultados finales pueden justificar el cambio de conducta en beneficio de la población de estudio.

### **Hipótesis**

1. La enfermedad de Ebstein de grado severo , el TAPSE menor de 16mm, la presencia de HAP severa persistencia de la HAP posquirúrgica, la presencia de lesiones valvulares residuales posquirúrgicas; tendrán un riesgo independiente mayor a 2.5 asociado a la persistencia de la FVD a dos años del tratamiento en pacientes con CC.
2. La escala propuesta a partir de los factores independientes para predecir recuperación de la función ventricular derecha en pacientes con CC con FVD al diagnóstico tendrá un área bajo la curva  $>0.8$  y una sensibilidad y valor predictivo positivo mayor al 85%.

### **Justificación**

Con frecuencia, el tratamiento médico y quirúrgico ocasionan recuperación de la función del VD en los primeros meses de su inicio. Sin embargo, en la historia natural de las CC corregida existen factores asociados que disminuyen la respuesta esperada de recuperación de la función ventricular derecha, estos factores no han sido analizados conjuntamente. La FVD puede continuar y consecuentemente disminuir la sobrevida de estos pacientes, incrementando la morbilidad, con internamientos frecuentes, incremento en los costos y una reducción en la vida laboral y calidad de vida.

La identificación de factores pronósticos y la conjunción de los mismos para el constructo de una escala pronóstica de respuesta al tratamiento, puede ser una herramienta útil en la práctica clínica para la toma de decisiones de los médicos que ofrecen servicio a estos pacientes.

### **Objetivo**

1. Determinar la independencia de las siguientes variables: tipo de cardiopatía, tiempo de evolución al momento del diagnóstico, tipo de tratamiento quirúrgico, ecocardiográficos, bioquímicas, y presencia o ausencia de lesiones residuales; para predecir la recuperación de la función ventricular derecha a dos años, en pacientes con CC con falla del ventrículo derecho.

2. Calcular la validez de una escala pronóstica construida a partir de factores independientes para predecir recuperación de la función ventricular derecha a dos años posterior al tratamiento quirúrgico, en pacientes con CC con falla ventricular derecha.

**Objetivos alternos:**

- Determinar la frecuencia de FVD al diagnóstico de cada una de las CC estudiadas.
- Determinar el riesgo que tiene cada cardiopatía para recuperar función ventricular derecha.
- Calcular la frecuencia de recuperación de función ventricular derecha al segundo año del tratamiento.
- Estimar la probabilidad de recobrar la función del VD a dos años por tipo de cardiopatía.

## Pacientes y Métodos

Lugar del estudio: Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, centro de referencia para la atención de pacientes con CC de la zona centro y suroeste del país a partir de los 4 años.

**Población de estudio:** Pacientes mayores de 4 años con CC y falla ventricular derecha con tratamiento quirúrgico.

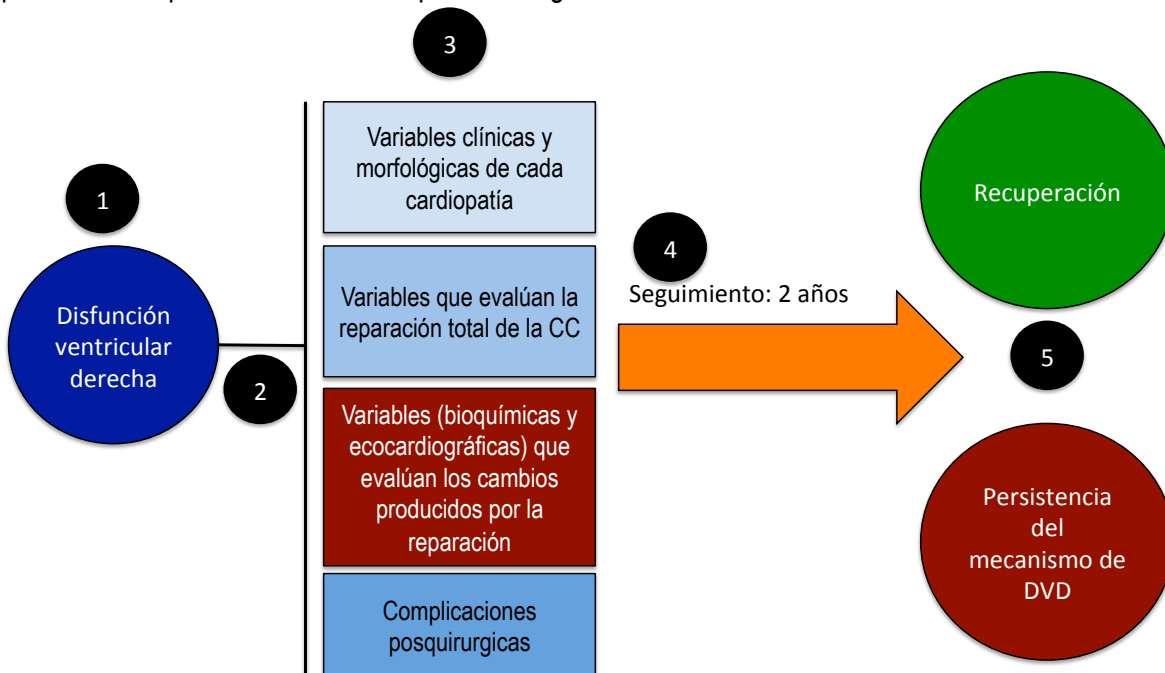
Se realizó dos fases; una fase de inceptión o creación del modelo pronóstico y otra de validación de la escala.

**Primera Fase:** cohorte retrospectivo (creación).

**Segunda Fase:** cohorte prospectivo (validación).

En ambas cohortes se mantendrá el diseño clásico de cohorte como se explica en la siguiente figura:

**Figura 2:** Características del diseño de cohorte para evaluar las variables pronósticas asociadas a la persistencia de mecanismo de disfunción ventricular derecha en pacientes reparados de Cardiopatía Congénita



Círculos negros: 1) características de la cohorte, 2) tiempo 0, 3) variables de exposición, 4) seguimiento, 5) desenlace

## Definición de la cohorte

Para seleccionar a los sujetos de investigación según la condición de interés se realizó un constructo con base en manifestaciones clínicas, morfológicas (ecocardiográficas) y funcionales, con el fin de agrupar el mecanismo en dos tipos: diastólico y sistólico.

<b>Tabla 2: Definición operacional de la disfunción ventricular derecha</b>			
<b>Alteraciones clínicas</b>	<b>Alteraciones morfológicas</b>	<b>Ecocardiográficas (diastólica)</b>	<b>Ecocardiográficas (sistólica)</b>
1) Pacientes con clase funcional igual o mayor a II, o deterioro de la misma en el último año. 2) Presencia de edema de extremidades inferiores, hepatomegalia, ingurgitación yugular y evidencia de derrame pericárdico	1) Diámetro basal del VD < 24mm o > 42mm; y en paciente pediátrico menor del percentil 25 o mayor del percentil 75 por SC. 2) Diámetro mayor de aurícula derecha < 34mm o > 53mm; y en paciente pediátrico por debajo de la percentil 25 por SC.	1) Radio E/A < 0.8. 2) Tiempo de relajación isovolumétrica < 23m/s .	1) Velocidad pico del anillo tricuspídeo en Doppler pulsado < 10m/s 2) Fracción de acortamiento < 35%. 3) Índice de Tei < 0.45. 4) Onda S tricuspídea < 0.15m/s
Para cumplir la definición se deben contar con los criterios clínicos y morfológicos, más las características ecocardiográficas según el mecanismo hemodinámico de la falla			
2	2	2	3 o más
		<b>Diastólica</b>	<b>Sistólica</b>
		<b>ambas</b>	

## Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 4 años de edad de cualquier sexo postoperados por alguna de las siguientes CC:
  - Tetralogía de Fallot parcialmente corregida
  - Persistencia del conducto arterioso.
  - Comunicación interauricular
  - Comunicación interventricular.
  - Enfermedad de Ebstein moderado o severo con insuficiencia de la válvula tricuspídea o pulmonar.
- Con Falla ventricular derecha antes del tratamiento quirúrgico.
- Que cuenten con todas las variables propuestas en el estudio durante los tiempos especificados en el mismo.
- Que cuente con documento oficial de sesión médico quirúrgica.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que durante su evolución se hayan complicado con: colocación de dispositivo de soporte ventricular izquierda; neumonía complicada meritoria de lobectomía y decorticación pulmonar.
- Pacientes sometidos a trasplante cardiaco.
- Que no hayan tenido seguimiento en el HC CMN SXXI por un mínimo de 2 años.
- Pacientes con cerclaje de la arteria pulmonar mayor de 4 semanas.
- Pacientes con hallazgo de conexión anómala parcial o total de drenaje venoso anómalo.
- Pacientes que hayan desarrollado cardiopatía isquémica que involucre el VD durante su evolución.

### **Criterios de eliminación.**

- Pacientes con hipertensión arterial pulmonar primaria.
- Tratados quirúrgicamente en otro hospital fuera del Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Pacientes con enfermedad de Eisenmenger previo a tratamiento quirúrgico
- Con tumoraciones intracardiacas.
- Neoplasias que se encuentren en tratamiento con quimioterapias que se consideren cardiotoxicas.
- Pacientes con antecedente de infarto de coronaria derecha o izquierda.

### **El tiempo 0**

Una vez que los sujetos de investigación cumplieron los criterios de selección y fueron reparados (por cateterismo intervencionista o quirúrgicamente) según la decisión del servicio de Cardiopatías Congénitas, el tiempo a partir del cual se inició el seguimiento fue al ser egresado con vida del evento terapéutico y **a partir de que haber sido evaluado en consulta a los seis meses.**

### **La exposición**

Las variables de interés a partir de las cuales se propuso la creación de los modelos pronósticos se agruparon en:

- a) **Características clínicas y morfológicas de las CC:** en estas se incluyen el tipo de cardiopatía, el mecanismo hemodinámico de DVD que condicionan y las variables antropométricas al momento de que fueron intervenidos.
- b) **Procedimiento empleado para la reparación:** Agrupado en dos grandes grupos, el quirúrgico y el cateterismo intervencionista.



- c) **Diferencias entre las mediciones basales y al sexto mes:** con base en la evidencia previamente reportada, se consideró que la mejor manera de definir el cambio asociado a la reparación fue ponderando el cambio inducido a partir de la diferencia entre el estado basal y el sexto mes del evento quirúrgico, para lo cual se utilizó el siguiente índice:

$$\Delta (\text{de la variable de interés}) = \frac{\text{Valor del mes 6} - \text{basal}}{\text{Valor normal de la variable-basal}}$$

Con este resultado se pretende demostrar en **unidades de cambio**, la diferencia entre el resultado posquirúrgico con respecto del basal y además considerando cuánto se aleja este con respecto al resultado ideal.

- d) **Complicaciones posquirúrgicas:** en este rubro se determinaron las que fueron directamente asociadas al procedimiento quirúrgico (insuficiencia pulmonar, bloqueo atrioventricular completo) y al tiempo de evolución (fibrilación auricular, persistencia de la obstrucción o hipertensión pulmonar)

## Seguimiento

La variable de desenlace fue medida a los 6, 12, 18 y 24 meses después de haber sido incluidos, también se registraron en este punto las pérdidas de seguimiento por abandono o defunción.

## Desenlace

Fue medido en los tiempos previamente descritos y con base en el constructo previamente citado, se consideró como recuperación de la DVD a quien reuniera los siguientes criterios:

Tabla 3: Definición operacional de la recuperación de la DVD			
Alteraciones clínicas	Alteraciones morfológicas	Ecocardiográficas (diastólica)	Ecocardiográficas (sistólica)
1) Pacientes con clase funcional igual o mayor a II, o deterioro de la misma en el último año. 2) Presencia de edema de extremidades inferiores, hepatomegalia, ingurgitación yugular y evidencia de derrame pericárdico	1) Diámetro basal del VD < 24mm o > 42mm; y en paciente pediátrico menor del percentil 25 o mayor del percentil 75 por SC. 2) Diámetro mayor de aurícula derecha < 34mm o > 53mm; y en paciente pediátrico por debajo de la percentil 25 por SC.	1) Radio E/A < 0.8 o por debajo de la percentil 25 por SC en pacientes pediátricos 2) Tiempo de relajación isovolumétrica < 23m/s o por debajo de la percentil 25 por SC en pacientes pediátricos	1) Velocidad pico del anillo tricuspídeo en Doppler pulsado < 10m/s 2) Fracción de acortamiento < 35%. 3) Índice de Tei 0.45. 4) Onda S tricuspídea < 0.15m/s
Se debieron de cumplir la totalidad de los criterios clínicos, morfológicos y ecocardiográfico (según el mecanismo)			
Recuperación en los dos puntos	Recuperación de los dos puntos	Recuperación de un punto	Recuperación de dos o más puntos
		Diastólica	Sistólica
		ambas	

### Descripción del estudio de la cohorte de creación

1. De los registros diarios llevados en el servicio de CC del 2009 al 2014, se detectaron a los pacientes con las cardiopatías con criterios de elegibilidad para ser posibles sujetos de investigación, obteniendo el nombre y el número de seguridad social. Con estos datos se buscó la información en las siguientes fuentes primarias:

- a) Expediente electrónico de consulta oficial de IMSS (*Antes SICEH, ahora ECE*): datos sobre variables antropométricas, clínicas, complicaciones y ecocardiográficas del sexto mes posquirúrgico.
- b) Expediente electrónico IMSS vista (expediente del Hospital de Cardiología donde se registran notas de evolución): se obtuvieron datos sobre la hospitalización, específicamente la presencia de bloqueo AV completo y días de estancia en la terapia posquirúrgica.
- c) Expediente físico: variables demográficas (sexo, edad al momento del diagnóstico y cirugía), antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal), saturaciones periféricas. Resultados de Holter (para evidencia de eventos de FA paroxística o persistente).
- d) Expediente electrónico INTRACARD: plataforma digital desde la cuál es posible acceder a todos el historial de laboratorio (gasometrías, química sanguínea, BNP) y radiológico (radiografías de tórax para medir índice cardiorácico, estudios ecocardiográficos, cateterismos y tomografías).
- e) Expediente del servicio de cardiopatías congénitas: todos los pacientes que son sesionados para ser tratados por algún método invasivo se genera un expediente interno, llamado *sesión médico quirúrgica* y que contiene la siguiente información: descripción oficial de la cardiopatía (integrada por todos los cardiólogos pediatras adscritos al servicio) según el sistema secuencial segmentario, la clasificación correspondiente de la cardiopatía, historial quirúrgico, ecocardiograma oficial del servicio (grabado en formato DICOM para evaluación posterior), conclusión, propuesta quirúrgica, decisión final por el servicio de cirugía cardiaca y la fecha quirúrgica. Además de datos de identificación como dirección, teléfonos y correo electrónico para poder ser contactados en caso necesario.

2. Todos los pacientes intervenidos son seguidos rutinariamente durante los primeros dos meses, 6, 12, 18 y 24 meses del posquirúrgico, en las cuales se realiza ecocardiograma que es grabado y registrado en el expediente de la consulta externa, y a partir del cual se infirió el seguimiento de la variable dependiente.

Para recabar los datos se utilizaron las recomendaciones de Feinstein para selección de información en cohortes (retrolectivas)<sup>1, 2, 3</sup>:

- Cuando existe más de un dato de la misma variable, en el mismo tiempo, será seleccionada aquella que halla sido medida o reportada por el médico más experto, que contenga su rúbrica (por ejemplo: exploración física, medidas ecocardiográficas, etc).
- Cuando exista más de un dato del laboratorio para el mismo tiempo, se registrará el promedio de ambos, siempre y cuando el más elevado no haya sido empleado para el diagnóstico de alguna comorbilidad (por ejemplo: crisis de hipoxia, sepsis, choque) y halla motivado la realización de alguna maniobra.
- Si al momento de capturar los datos se presentase la ausencia de alguna información de laboratorio o medida de exploración, siempre y cuando no sea mayor al 10% de la información podrá codificarse en vez de datos perdidos la media o la mediana de los resultados ya registrados a fin de no desviar el comportamiento de la curva de distribución.

#### **Descripción del estudio de la cohorte de validación**

Estructuralmente mantuvo el diseño clínico de cohorte, con la diferencia de que los datos fueron recolectados de forma prospectiva. Las variaciones fueron las siguientes:

- **Población de estudio:** La cohorte fue integrada según un muestreo por conveniencia de casos consecutivos del cumplimiento de los criterios de selección.
- **Tiempo 0:** el mismo que la cohorte de creación.
- **Seguimiento:** conforme al seguimiento establecido en la cohorte previa.
- **Desenlace:** el mismo.

#### **Métodos de la segunda fase**

Una vez determinados los factores de riesgo que se validaron los modelos pronósticos de acuerdo al análisis propuesto.

A todos los pacientes que ingresaron al servicio a partir de que la primera fase haya sido completada se midieron las variables y se calificaron de acuerdo a la fórmula de la regresión logística

El tiempo 0 de la cohorte fue el mismo que el de la cohorte de construcción de los modelos pronósticos: en la primera consulta de CC donde se determine la presencia de la FVD.

Los pacientes se seguirán cada 6 meses hasta un años con mediciones de las variables que conforman la escala. Determinándose por los criterios establecidos la recuperación o no de la falla ventricular derecha.

#### **Imputación de los datos perdidos**

- Para las variables independientes: si la unidad de medición fue cuantitativa y las pérdidas fueron menores del 10% de los datos se asumió la mediana poblacional; cuando la expresión de la variable fue cualitativa se decidió excluir.
- Para la variable dependiente: no se realizó estrategia de imputación de los datos, se registró como una pérdida de seguimiento.

**Tabla de variables**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición y codificación
Sexo	Lo que considera la definición de la reproducción sexual es la diferencia entre los gametos y la naturaleza binaria de la fertilización	Reportado en el expediente	Cualitativa Nominal	Hombre Mujer
Lugar de origen	Lugar donde se presenta la natalidad.	Reportado en la hoja de identificación	Cualitativa Nominal	Se les asignará un número por estado por orden alfabético: 1.Aguascalientes progresivamente hasta 32: Zacatecas
Clase funcional al momento del diagnóstico	<p><b>Clase funcional I</b> Sin limitación. Las actividades físicas habituales no causan disnea, cansancio ni palpitaciones.</p> <p><b>Clase funcional II</b> Ligera limitación de la actividad física. La actividad física habitual le produce disnea, angina, cansancio o palpitaciones</p> <p><b>Clase funcional III</b> Limitación marcada de la actividad física. Actividades menores le causan síntomas.</p> <p><b>Clase funcional IV</b> Incapacidad de realizar cualquier actividad sin síntomas. Los síntomas aparecen incluso en reposo.</p>	En adultos basado en prueba de esfuerzo y en niños con escala NYHS modificada.	Cualitativa Ordinal independiente	<p>1.Clase I</p> <p>2.Clase II</p> <p>3.Clase III</p> <p>4.Clase IV</p>
Comunicación interauricular	La comunicación interauricular (CIA) es una cardiopatía de origen congénito, consistente en una deficiencia del septum o tabique que separa las cavidades del corazón denominadas aurículas y que resulta en una libre comunicación entre el lado derecho e izquierdo de las aurículas.	Defecto corroborado en la nota de sesión medicoquirúrgica, para la cuál se requiere ecocardiograma completo y estudios complementarios como tomografía.	Cualitativa nominal Independiente	<p>0. ausente</p> <p>1. presente</p>

Comunicación interventricular	caracterizada por el cierre incompleto del tabique interventricular	Defecto corroborado en la nota de sesión medicoquirúrgica, para la cuál se requiere ecocardiograma completo y estudios complementarios como tomografía..	Cualitativa nominal Independiente	0. ausente 1. presente
Persistencia del conducto arterioso	Persistencia posterior a las dos semanas de un vaso arterial que comunica arteria pulmonar con aorta	Defecto corroborado en la nota de sesión medicoquirúrgica, para la cuál se requiere ecocardiograma completo y estudios complementarios como tomografía.	Cualitativa nominal Independiente	0. ausente 1. presente
Tetralogía de Fallot	Caracterizada: 1. Estenosis infundibular de la arteria pulmonar 2. comunicación interventricular 3. cabalgamiento de la aorta <40%. 4. hipertrofia de VD	Defecto corroborado en la nota de sesión medicoquirúrgica, para la cuál se requiere ecocardiograma completo y estudios complementarios como tomografía.	Cualitativa nominal Independiente	0. ausente 1. presente
Atresia pulmonar con CIV	Tamaño de la raíz aortica menor a 2 desviaciones estándar dependiente de comunicación interventricular	Defecto corroborado en la nota de sesión medicoquirúrgica, para la cuál se requiere ecocardiograma completo y estudios complementarios como tomografía.	Cualitativa nominal Independiente	0. ausente 1. presente
Anomalía de Ebstein	Atrialización del ventrículo derecho secundario a la inserción baja anómala de la válvula tricúspide	Defecto corroborado en la nota de sesión medicoquirúrgica, para la cuál se requiere ecocardiograma completo y estudios complementarios como tomografía.	Cualitativa Ordinal Independiente Dependiendo del grado de atrialización	0. ausente 1. presente
Edad al momento de la cirugía	Es un vocablo que permite hacer mención al tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Reportado a partir de la fecha de nacimiento y la nota quirúrgica.	Cuantitativa Intervalo	Años
Presión pulmonar por ecocardiograma	Medición estimada en eje apical cuatro cámaras determinando el trazo del gradiente de insuficiencia tricuspídea en modo Doppler continuo	Reporte por ecocardiograma realizado por experto	Cualitativa nominal Independiente	mm Hg
Tiempo de evolución en terapia posquirúrgica	Tiempo transcurrido entre la atención de un paciente y su egreso o fin de seguimiento.	Tiempo atendido en el hospital	Cuantitativa intervalo	días
Índice de Masa	Índice estimador de	El calculado con el	Cuantitativa	Kg/m <sup>2</sup>

Corporal (IMC)	adiposidad que se calcula con la fórmula kg/talla (m) al cuadrado.	documento de la sesión médico quirúrgica	continua	
$\Delta$ IMC	Diferencia entre un valor y otro, en este caso la diferencia entre el IMC del basal y del sexto mes posquirúrgico.	<u>Mes 6- basal</u> Normal-basal	Cuantiativa Continua independiente	Unidades de cambio
TAPSE	La medida de la excursión sistólica del anillo tricúspide, que conocemos por su acrónimo en inglés (TAPSE). Se mide con ecocardiografía en modo M.	Medido por ecocardiografía y reportado en la sesión médicoquirúrgica.	Cuantitativa Intervalo independiente	mm
$\Delta$ TAPSE	Diferencia entre un valor y otro, en este caso la diferencia entre el TAPSE del basal y del sexto mes posquirúrgico.	<u>Mes 6- basal</u> Normal-basal	Cuantiativa Continua independiente	Unidades de cambio
Onda S	Una excursión de la extremidad lateral del anillo medido con Doppler tisular.	Registrado en la sesión médicoquirúrgica y en el reporte oficial del ecocardiograma con el cuál se sesionó.	Cuantitativa continua Independiente	mm
$\Delta$ onda S	Diferencia entre un valor y otro, en este caso la diferencia entre el valor de la Onda S del basal y del sexto mes posquirúrgico.	<u>Mes 6- basal</u> Normal-basal	Cuantiativa Continua independiente	Unidades de cambio
Tei derecho	El intervalo (a) corresponde al intervalo entre el final y el inicio del flujo mitral sistole; que es igual a la suma del tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), el tiempo de eyección (TE) y el de relajación isovolumétrica (IRT)	Registrado en la sesión médicoquirúrgica y en el reporte oficial del ecocardiograma con el cuál se sesionó	Cuantitativa continua Independiente	unidades
$\Delta$ TEI	Diferencia entre un valor y otro, en este caso la diferencia entre el valor del índice de Tei del basal y del sexto mes posquirúrgico.	<u>Mes 6- basal</u> Normal-basal	Cuantiativa Continua independiente	Unidades de cambio
Cambio de área fraccional	El CFA bidimensional (expresado como porcentaje) brinda una estimación de la función sistólica del VD. Un CFA 2D menor al 35% indica disfunción sistólica del VD	Registrado en la sesión médicoquirúrgica y en el reporte oficial del ecocardiograma con el cuál se sesionó	Cuantitativa continua Independiente	Porcentaje
$\Delta$ CAF	Diferencia entre un valor y otro, en este caso la	<u>Mes 6- basal</u>	Cuantiativa Continua	Unidades de cambio

	diferencia entre el valor del cambio de área fraccional del basal y del sexto mes posquirúrgico.	Normal-basal	independiente	
Relación E/A	Estimación del patrón de llenado del VD, en modo Doppler a nivel de la pared lateral del anillo tricuspídeo se registra la onda E (positiva) y A(negativa) y se estima una relación.	Registrado en la sesión médicoquirúrgica y en el reporte oficial del ecocardiograma con el cuál se sesionó	Cuantitativa continua Independiente	Unidades de relación
$\Delta$ Relación E/A	Diferencia entre un valor y otro, en este caso la diferencia entre el valor de la la relación E/A basal y del sexto mes posquirúrgico.	<u>Mes 6- basal</u> Normal-basal	Cuantitativa Continua independiente	Unidades de cambio
TRIV	Registro con Doppler pulsado que muestra el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), los patrones de llenado ventricular desde un llenado normal y de relajación inadecuado, el patrón restrictivo y su relación con el ECG.	Registrado en la sesión médicoquirúrgica y en el reporte oficial del ecocardiograma con el cuál se sesionó	Cuantitativa continua Independiente	ms
$\Delta$ TRIV	Diferencia entre un valor y otro, en este caso la diferencia entre el valor del TRIV y del sexto mes posquirúrgico.	<u>Mes 6- basal</u> Normal-basal	Cuantitativa Continua independiente	Unidades de cambio
Péptido natriurético	es un polipéptido de 32 aminoácidos secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardíaco. El BNP fue llamado de este modo, debido a que fue inicialmente aislado de un extracto de cerebro porcino, sin embargo, en los humanos es producido principalmente en los ventrículos del corazón.	Reportado en el laboratorio al ingreso del paciente antes y después del procedimiento quirúrgico, al momento del diagnóstico y a las 72h del posquirúrgico y al sexto del posquirúrgico	Cuantitativa Intervalo independiente	pg/dL
$\Delta$ Peptido natriurético	Diferencia entre un valor y otro, en este caso la diferencia entre del péptido natriurético y del sexto mes posquirúrgico.	<u>Mes 6- basal</u> Normal-basal	Cuantitativa Continua independiente	Unidades de cambio
Bloqueo auriculoventricular	Incremento en la medición del PR en las derivación bipolares y unipolares del	Presencia o incremento del mismo al sexto mes de iniciado el tratamiento	Cualitativa nominal	1.Presente 2. ausente



	ECG .	y necesidad de marcapasos		
Defectos adquiridos por tratamiento de CC	Complicaciones esperadas secundarias a la realización de las técnicas quirúrgicas que corrigen las CC	Complicaciones secundarias directamente asociadas al tratamiento y no presentes al momento del diagnóstico, definidas por el médico tratante al sexto mes del manejo.	Cualitativa nominal	1.Defectos residuales 2.Insuficiencias valvulares. 3. Migración de dispositivos. 4. Trombosis cerebral. 5.Endocarditis.
Cardiomegalia	Incremento en el tamaño del corazón demostrado en la radiografía de tórax	Incremento de la silueta cardiaca y del índice cardiorácico al sexto mes del posquirúrgico.	Cualitativa Ordinal Independiente	Resultado en números absolutos.
<b>Variable dependiente</b>				
Recuperación de la FVD.	Remodelación anatómica y funcional del VD con repercusiones clínicas favorables.	1.Recuperación de un punto en la escala de clase funcional de la NYHA. 2. Disminución del edema referido por el paciente. 3. Mejoría de al menos el 15% de las dimensiones de la aurícula derecha y ventrículo derecho con respecto a las reportadas en el ECOTT del posquirúrgico inmediato. 4. Disminución de al menos una de las medidas que definen disfunción sistólica o diastólica del VD.	Cualitativa Nominal dependiente	0.ausente 1.presente

### Cálculo del tamaño de muestra

Para la primera fase se tomaron en cuenta la suma del tamaño de muestra por la fórmula de razón de proporciones para cada una de las cardiopatías, agregando diez pacientes por cada variable de riesgo propuesta y el 10% de pérdidas.

$$n = \frac{N Z^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

Donde:

p = proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia

q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1 - p).

La suma de la p y la q siempre debe dar 1. Por ejemplo, si p= 0.8 q= 0.2

Enfermedad	Referencia	Tamaño de muestra estimado
<b>Comunicación interauricular</b>	Se estimó una presentación del 20% de pacientes con dilatación del VD y alteraciones en la movilidad <sup>4</sup> en 120 pacientes.	81 pacientes
<b>Comunicación interventricular</b>	Se reportó una presentación del 20% de alteraciones en el patrón de contracción del VD <sup>5</sup> en 245 pacientes.	192 pacientes
<b>Persistencia del conducto arterioso</b>	En 14 autopsias se encontraron datos de dilatación ventricular y cambios anatómicos en un paciente	32 pacientes
<b>Tetralogía de Fallot</b>	Se estimó FVD (hipertrofia y disminución de la FEVI) en 16% de la 208 pacientes. <sup>6</sup>	88 pacientes
<b>Atresia pulmonar con CIV</b>	Se estima una FVD del 55% <sup>7</sup> En la base de datos se cuenta con 245 pacientes.	121 pacientes
<b>Defectos</b>	De una cohorte de 62 pacientes con	52 pacientes

---

<b>valvulares</b>	Ebstein 72% desarrollaron falla
<b>congénitos.</b>	sistólica del VD <sup>8</sup> .

<b>Total</b>	<b>566 pacientes</b>
--------------	----------------------

566 + 100 (por lo menos 10 pacientes por cada variable de interés) + 56 (10% de pérdidas)= 722 pacientes.

Los expedientes se seleccionaran por conveniencia en aquellas cardiopatías que son poco frecuentes, y en el caso de las cardiopatías de frecuente presentación que sobrepasen el tamaño de muestra estimado se seleccionará el peor y el mejor escenario.

### **Análisis estadístico**

El plan del análisis estadístico de la primera fase fue el siguiente:

1. Se detectaron mediante las funciones del programa los valores fuera de rango o no lógicos. Se corroborará la información con las hojas de recolección de datos de cada paciente.
2. Una vez depurada la base de datos, se llevó a cabo la fase descriptiva de la población. Se estimarán medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y dispersión (desviación estándar, valores mínimos y máximos, rangos intercuartílicos) y la estimación de proporciones para las variables categóricas.
3. Se estimará la incidencia acumulada de los pacientes que no recuperaron función ventricular derecha al año de seguimiento, en base a la siguiente fórmula:  
 $IA = I/N'o$  donde: IA= incidencia acumulada; I = número de casos que no recuperaron función ventricular derecha; N'o= número de pacientes que iniciaron la cohorte con falla ventricular derecha y que recuperaron la función al final del seguimiento.
4. Se estableció la diferencia de la presentación de las variables cualitativas del grupo que recuperó la función ventricular, comparado con aquellos que no la recuperaron mediante prueba de chi cuadrada o en caso de no cumplirse los supuestos con prueba exacta de Fisher.
5. Se utilizó prueba de t o de U de Mann Whitney para comparar las variables cuantitativas de los pacientes con recuperación de la falla ventricular derecha comparada con aquellos que no la recuperaron.
6. Se realizaron análisis de regresión logística para estimar la probabilidad de ser un paciente que **recuperó función ventricular derecha** al final del segundo año de iniciado el tratamiento controlado por variables potencialmente confusoras. Se utilizará la Razón de Riesgos (RR) ajustada a través del valor exponencial del coeficiente de regresión.

7. La escala se construirá a partir del resultado del modelo final donde el peso de cada variable se tomará de su valor representado en el coeficiente B y se sustituirá en la fórmula de la regresión logística,  $e^{(\text{logit})} / 1 + e^{(\text{logit})}$

El plan del análisis estadístico de la segunda fase será el siguiente:

1. Se realizarán las siguientes pruebas para validez de la escala:
  - a. **Validez de apariencia:** Al acudir a la consulta y realizar las pruebas que construyen la escala, el paciente percibirá que las maniobras son para evaluar su función ventricular.
  - b. **Validez de criterio:** se utilizará un criterio predictivo al comparar las variables antes del desenlace (será la variable de recuperación de función ventricular construida con criterios clínicos y ecocardiográficos)-
  - c. **Validez del constructo:** dependiendo del tipo de análisis se propone realizarlo de manera cuantitativa, al sumar la puntuación por riesgos ponderados y determinar el punto de cohorte con curva ROC; o cualitativa al realizar pruebas de exactitud.
  - d. Para controlar la contaminación de criterio: se tomarán las variables de la escala por otros médicos ajenos al investigador.
2. Se realizará análisis univariado de Actuarial de acuerdo a los estratos para observar la probabilidad de no recuperar función ventricular derecha al final de un año, posterior al tratamiento quirúrgico

#### Tareas del Investigador

- Para la primera fase, la selección y revisión de los expedientes.
- Para la segunda fase, seleccionará a los candidatos posterior al procedimiento quirúrgico y dará el seguimiento de las consultas.
- En la segunda fase solicitará a los médicos tratantes que se firme el consentimiento informado.

#### Consideraciones éticas

**Riesgo de la investigación:** Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio se considera **sin riesgo** para la primera fase, debido a que se trata de revisión de expedientes. Para la segunda fase se considera de **riesgo mínimo** por tratarse de procedimientos que forman parte de la atención de estos pacientes. (Artículo 17).

**Confidencialidad:** Se otorgará la seguridad a los familiares de los participantes de que no se revelará la identidad de los mismos según el Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud.

**Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado:** La carta de consentimiento informado se solicitará previo a la inclusión del participante al estudio, . Será solicitado por el investigador principal y colaboradores en el alta posterior al procedimiento quirúrgico. El participante tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).

## Resultados

### Características de la cohorte de desarrollo del modelo pronóstico

En el periodo estudiado (2009 a 2014) se atendieron en el Hospital de Cardiología 5,300 pacientes con CC, de los cuales 1,670 presentaron los criterios de elegibilidad de DVD (Imagen 1), de los cuales, 796 no fueron candidatos a reparación total por la complejidad de la cardiopatía o por el daño secundario de la misma. Del número restante, fueron 154 los excluidos por las siguientes razones: los expedientes presentaron datos o seguimiento incompletos, fueron enviados a otras unidades o tuvieron reintervención quirúrgica. La muestra finalmente incluida en el estudio fue de 721 pacientes con una mediana de 10 años (7.3-18.4) años y de los cuales 389 (54%) fueron mujeres. La cardiopatía acianótica más frecuente fue la CIV en 176 (24.4%) enfermos y del grupo de cardiopatías acianóticas la TF en 123 (71%) pacientes (Tabla 1 y 2).

Según el mecanismo hemodinámico, la DVD diastólica se presentó en 383 (53%) y sistólica en 273 (38%) sujetos, el resto presentaron ambos mecanismos. La incidencia acumulada de la recuperación de la DVD de mecanismo diastólico fue de 86 casos por cada 100 pacientes y del mecanismo sistólico de 72 por cada 100 pacientes reparados de CC.

### Análisis bivariado de las variables asociadas a la persistencia de la disfunción ventricular derecha

Para esta fase del análisis se compararon las variables según sus características cualitativas o cuantitativas entre los sujetos con recuperación y sin recuperación de la DVD a 24 meses de la siguiente manera:

#### *Estratificado para cada CC:*

- A) Persistencia del conducto arterioso (tabla 1),** 34(31%) casos que persistieron con el mecanismo de DVD y las variables que fueron estadísticamente diferentes fueron (los resultados con medianas correspondientes a peores rendimientos): edad al momento de la operación [16 años (10-27) del grupo con recuperación de la DVD vs 25 años (15-34) del grupo sin DVD], el  $\Delta$  del IMC,  $\Delta$  FAC,  $\Delta$  E/A,  $\Delta$  TRIV, los valores del BNP basal, 6 meses,  $\Delta$  BNP, la presencia de Bloqueo AV completo, desarrollo de FA, defecto residual y que la reparación haya sido quirúrgica.
- B) Comunicación interauricular (tabla 2),** fueron 12 (6.8%) los casos que persistieron con DVD, presentando diferencias en las siguientes variables: ser hombre [85 (51.8%) del grupo con recuperación de la DVD vs 8 (66.7%) del grupo sin DVD], la edad al momento de la reparación [9 años (7-13) del grupo con recuperación de la DVD vs 19 años (13-24) del grupo sin DVD], peso basal, peso a los seis meses, el  $\Delta$  de la onda S,  $\Delta$  onda E/A, BNP basal, BNP 6 meses, presencia de FA y que la reparación haya sido mediante cirugía.

- C) Comunicación interventricular (tabla 3)**, fueron 30 (33%) sujetos quienes persistieron con la DVD, y las variables con diferencias estadísticamente significativas fueron: edad al momento de la reparación [10 años (7-21) del grupo con recuperación de la DVD vs 23 años (17-29) del grupo sin DVD], IMC basal y al sexto mes,  $\Delta$  TRIV, BNP basal, BNP sexto mes,  $\Delta$  BNP,  $\Delta$  de la presión pulmonar estimada ecocardiográficamente por insuficiencia tricuspídea, la presencia de FA, el defecto residual y la reparación quirúrgica.
- D) Tetralogía de Fallot (Tabla 4)**, fueron 19 (15.4%) los enfermos con persistencia de la DVD, con las siguientes diferencias: IMC basal,  $\Delta$  E/A,  $\Delta$  TAPSE,  $\Delta$  saturación periférica, BNP basal y al sexto mes,  $\Delta$  presión del VD estimada por ecocardiografía, bloqueo AV completo posquirúrgico y la presencia del defecto residual.
- E) Atresia pulmonar con CIV (tabla 5)**, fueron 22 (21%) con persistencia de la DVD, con las siguientes diferencias: IMC basal,  $\Delta$  TAPSE, los días en terapia posquirúrgica,  $\Delta$  saturación periférica, BNP basal, BNP sexto mes, bloqueo AV posquirúrgico, presencia de FA y el defecto residual.
- F) Anomalia de Ebstein (tabla 6)**, en 53 (65%) de los casos la DVD persistió, y las variables con valor estadísticamente diferente fue: edad en años al momento de la reparación [16 años (6-9.5) del grupo con recuperación de la DVD vs 20 años (11-25) del grupo sin DVD], el IMC basal y al sexto mes,  $\Delta$  IMC,  $\Delta$  TAPSE,  $\Delta$  saturación periférica, BNP basal, BNP sexto mes, bloqueo AV, presencia de FA, defecto residual, bloqueo AV completo posquirúrgico, desarrollo de FA y el defecto residual.

#### *Estratificado por mecanismo de la disfunción ventricular derecha:*

Inicialmente se plantearon dos mecanismos de DVD, por sobrecarga de presión y sobrecarga de volumen, sin embargo, 9% de los pacientes presentaron inicialmente ambos mecanismos. A continuación se explica el análisis bivariado en cada uno de estas presentaciones, aplicando las pruebas estadísticas para comparar el grupo con y sin recuperación de la DVD.

- A) Mecanismo diastólico (tabla 7)**, en el cual fueron 393 pacientes que lo manifestaron y 72(18%) persistieron con la DVD secundaria a la sobrecarga de volumen, presentando diferencias en las siguientes variables: edad al momento de la reparación [11 años (7.7-22) del grupo con recuperación de la DVD vs 24 años (17-33) del grupo sin DVD], peso basal y al sexto mes, IMC al sexto mes,  $\Delta$  IMC,  $\Delta$  E/A,  $\Delta$  TRIV, BNP basal y al sexto mes,  $\Delta$  BNP,  $\Delta$  presión pulmonar estimada ecocardiográficamente por insuficiencia tricuspídea y la reparación quirúrgica de la cardiopatía.
- B) Mecanismo sistólico (tabla 8)**, en el cual fueron 273 pacientes que lo manifestaron y 70(25%) persistieron con la DVD secundaria a la sobrecarga de presión, presentando diferencias en las siguientes variables: edad al momento de la reparación [8 años (6-10) del grupo con recuperación de la DVD vs 10 años (4.5-16) del grupo sin DVD], IMC basal y al sexto mes,  $\Delta$  TAPSE, días en terapia

posquirúrgica,  $\Delta$  saturación, BNP basal y al sexto mes, la presencia de bloqueo posquirúrgico, desarrollo de FA y el defecto residual.

C) **Ambos mecanismos (tabla 9),**

*Construcción de modelos pronósticos*

Se construyeron diez modelos pronósticos (tabla 10), seis correspondientes a la predicción por cada cardiopatía, tres por cada mecanismo de disfunción ventricular derecha y uno que representó el total de la población. Los criterios para el ingreso de las variables fueron: el valor de  $p < 0.05$  y la plausibilidad biológica. Con los siguientes resultados:

- A) PCA: las variables finales fueron la edad en años,  $\Delta$  TRIV, BNP basal y la reparación quirúrgica, la probabilidad individual sumada presentó un AUC de 0.78 para explicar el desenlace.
- B) CIA: las variables finales fueron la edad en años,  $\Delta$  TRIV y el BNP basal, la probabilidad individual sumada presentó un AUC de 0.95 para explicar el desenlace.
- C) CIV, las variables representativas fueron la edad en años,  $\Delta$  TRIV y el BNP basal y el desarrollo de FA, el AUC de 0.91 para explicar el desenlace.
- D) TF, compuesto por IMC al sexto mes,  $\Delta$  TAPSE, bloqueo AV posquirúrgico y defecto residual, con el valor de AUC de 0.93
- E) AP+CIV: no se pudo realizar un modelo pronóstico debido a que el BNP basal  $> 151$ pg/dL explicó totalmente el desenlace.
- F) Anomalía de Ebstein compuesto por la edad al momento de la reparación y  $\Delta$  TAPSE, I, con el valor de AUC de 0.91.
- G) Mecanismo diastólico de la falla: para aquellas cardiopatías que lo presentaron, las variables incluidas fueron la edad,  $\Delta$  TAPSE y BNP basal, con valor de AUC de 0.87.
- H) Mecanismo sistólico de la falla: compuesto por la edad,  $\Delta$  TAPSE y la presencia de bloqueo AV completo posquirúrgico, con valor de AUC de 0.86.
- I) Ambos mecanismos de falla: para este caso la edad mayor de 12 años al momento de la reparación y el valor de BNP  $>$  mayor de 129pg/dL explicaron el desenlace.
- J) Modelo global (para cualquier tipo de cardiopatía congénita): compuesto por la edad, IMC basal,  $\Delta$  TRIV,  $\Delta$  TAPSE, BNP basal y  $\Delta$  presión sistólica el VD medido por insuficiencia tricuspídea, y el valor de AUC fue de 0.61.



### *Características de la cohorte de validación*

Se reunieron prospectivamente 138 sujetos de investigación, la mediana de edad fue de 10 (8-24) años, fueron 76 hombres (55%) que representaron 55.10%. La PCA fue la cardiopatía acianótica más frecuente en 26 (18.8%) casos y de las cianóticas la TF en 20(21.7%) casos. Al comparar las características generales de esta cohorte con la cohorte de creación (**Tabla 11**), no se demostraron diferencias entre el sexo, edad, tipo de CC, mecanismos de falla, sin embargo las variables que demostraron ser diferentes fueron (cohorte de creación vs cohorte de validación): fibrilación auricular (20.8% vs 10.9%),  $\Delta$  TRIV [5.6 (-6-11.2) vs 16.9 (0-22)],  $\Delta$  TAPSE [28 (0-60) vs -4.5 (22.5-13)], los días en terapia posquirúrgica [16 (11-24) vs 10 (4-15)],  $\Delta$  TAPSE [62 (36-88) vs -34.4 (0-55)], BNP basal [-0.45 (-0.91-0.31) vs -0.3 (-0.4-0.3)]. La persistencia de la DVD a dos años se presentó en la cohorte de creación en 23.5% vs 38.4% de la cohorte de validación (p=0.05).

### *Consistencia del los modelos pronósticos en la cohorte de validación*

Se calculó la probabilidad individual según la cardiopatía, mecanismo de falla y del modelo global y los modelos que presentaron un valor de AUC>0.75 fueron los de la CIV, AE, mecanismo sistólico de la falla y el global (**Tabla 12**).

## Discusión

Los resultados de este trabajo cumplieron los objetivos de construir y validar modelos matemáticos que pronosticaran la recuperación de la DVD en los pacientes reparados de cardiopatía congénita.

La cohorte de construcción (n=727) y la de validación (n=138) presentaron similitudes en relación a la distribución demográfica de las CC y los grupos de edad. En el caso de las CC con DVD con mecanismo sistólico fueron reparadas quirúrgicamente por la complejidad que implica la reconstrucción del tracto de salida del VD, en 30% de los sujetos de investigación fueron intervenidos quirúrgicamente en la etapa adulta, esta situación refleja la realidad del país en cuanto al diagnóstico tardío<sup>17</sup>.

Al inicio del proyecto de investigación fue clara la dificultad para definir operativamente la presencia de la DVD, aunque la RMN es el estudio de gabinete con mayor precisión para medir la función del VD, se trata de una herramienta que no es accesible en todos los centros hospitalarios, como lo describe el reporte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) de 2016 en el cuál se informó que en todo el territorio nacional existen en hospitales públicos de los tres niveles de atención 306 resonadores que son empleados para las enfermedades que representan una prioridad de atención en la Salud Pública. Esta limitante abarca inclusive el centro sede del estudio, por lo que se realizó un estudio de prueba diagnóstica para identificar las variables ecocardiográficas con mayor validez para identificar la DVD<sup>18</sup>, por esta razón las definiciones operativas para incluir a los sujetos según el mecanismo de la falla fueron construidas con base en mediciones ecocardiográficas.

En este trabajo, las CC acianóticas de flujo pulmonar incrementado representaron 53% de la población. El mecanismo de la disfunción ventricular por sobrecarga de volumen representó entonces la principal causa; además 9% de la población cumplió ambos criterios de DVD por lo que se clasificó como un grupo extra. El análisis bivariado demostró que la DVD condicionada por mecanismos de falla diastólica, sistólica y con ambos componentes presentaron características diferentes entre sí en las variables demográficas y en la presentación de la variable de interés, por lo que se consideró que el análisis debía realizarse por separado en función del efecto modificador de esta variable. La actualización de las guías de atención a los pacientes adultos con CC de 2019 explica en sus primeros apartados que suma del mecanismo lesivo y el tiempo transcurridos para su reparación influyen directamente en la morfología y función del VD condicionando modificaciones irreversibles.<sup>1</sup>

En el caso del modelo pronóstico construido para la TF: se compone de la variable de IMC basal, TAPSE, Bloqueo AV completo y la presencia del defecto residual. La primera es esperada porque la presentación clínica habitual de estos pacientes es con una manifiesta falla para crecer<sup>4</sup>; que el Delta TAPSE resultara como única variable ecocardiográfica puede ser consecuencia a que las mediciones empleadas para la definición del mecanismo sistólico de la falla incluyera todas las pruebas descritas en modo tisular, sin embargo, esta medición ha sido ya descrita en otros modelos pronósticos para la disfunción sistólica y diastólica del VD<sup>19</sup>. Las últimas dos variables incluidas en el modelo reflejan la dificultad quirúrgica debido a que el acceso y las características anatómicas del infundíbulo representan una verdadera complejidad para el cirujano. Se entiende entonces que la presencia del marcapasos puede perpetuar la mecánica contráctil del VD debido a que habitualmente estos quedan colocados en el epicardio y son altamente susceptibles de discincronía<sup>20</sup>; el defecto residual condiciona una carga diastólica extra al VD por lo que puede ser manifiesta en el periodo posquirúrgico debido a que el fenómeno de obstrucción ha sido resuelto y el cortocircuito se ve invertido<sup>19</sup>. En la cohorte de creación el valor de AUC del modelo pronóstico fue de 0.93 y en la de validación de 0.74 estas variaciones las consideramos como consecuencia a las posibles implicaciones que puede tener la recolección retrospectiva de los datos en el primer ejercicio de construcción.

En el caso del modelo representativo de la AE: las dos variables fueron la edad al momento de la cirugía y el TAPSE, la primera es trascendente debido a que los criterios de intervención para esta enfermedad son prácticamente consecuencia de la falla del VD<sup>19</sup> y la segunda se justifica porque existe una complejidad en la medición ecocardiográfica de las porciones del VD por la inserción de la valva<sup>21</sup>. Sin embargo este modelo presentó un AUC >0.90 para ambas cohortes, este hecho lo explicamos como una consecuencia a que esta cardiopatía habitualmente se opera en la etapa de adulto y fue la que presentó un mayor número de desenlaces.

En el caso de los modelos construidos para las cardiopatías PCA, CIA, CIV, fueron constante la presencia de las variables de edad y el BNP basal, esto se debe a que este biomarcador está asociado directamente con la presión pulmonar y con la distensibilidad de las cámaras cardíacas, por lo que es posible que la colinealidad de esta variable con otras condicione que otras esperadas no se encuentren en el modelo final<sup>21,22</sup>. Es particular que el modelo de la CIA incluye como variable si la reparación fue quirúrgica o por cateterismo intervencionista, este hecho es trascendental debido a que en la primera es necesaria la derivación extracorpórea, la ventriculotomía y morfológicamente

los defectos son de mayor tamaño y repercusión<sup>23</sup>. Mientras que la presencia de fibrilación auricular el modelo pronóstico de la CIV es un reflejo de que las cavidades se encuentran dilatadas a consecuencia de la sobrecarga de volumen, por la situación anatómica del defecto estas son intervenidas quirúrgicamente<sup>24</sup>.

Los modelos construidos para evaluar la posibilidad de persistencia de la DVD según el mecanismo del falla ventricular se compusieron de forma constante con la variable de la edad, y esto se debe a que habitualmente las CC cianóticas son intervenidas tempranamente por el manifiesto de los síntomas. Para el modelo de mecanismo sistólico además se encuentra la variable de TRIV, que si bien su resultado evalúa la función diastólica, es precisamente la coexistencia de defectos septales los que adicionan una sobrecarga en la diástole al momento de la reparación. Además como ya se comentó previamente la necesidad de marcapasos es una consecuencia de la dificultad técnica de la reparación y la discincronía posterior que esta puede condicionar a la dinámica ventricular.

En el modelo de defunción diastólica prevalece el efecto del BNP a consecuencia del hiperflujo pulmonar que es una consecuencia del incremento del gasto pulmonar por el cortocircuito. En la cohorte de validación las que tuvieron una mejor AUC fueron la falla sistólica.

Este trabajo constituye un esfuerzo que hasta ahora es novedoso y necesario, las variables resultantes en cada uno de los modelos pronósticos son medibles en los centros hospitalarios de México que intervienen CC, no existe hasta ahora un artículo que aborde un estudio de pronóstico para esta misma variable de resultado.

Existen sesgos potenciales que fueron difíciles de controlar, especialmente en la cohorte de construcción, por la recolección retrospectiva de los datos, pueden existir sesgos de mala clasificación o seguimiento. Existen otras variables ecocardiográficas que no fueron medidas como el *strain* que reflejan directamente la deformación de la fibra cardiaca.

La cohorte de validación tiene un número menor de sujetos por lo que es posible el error tipo 2, además de que al realizarlo en el mismo centro hospitalario no exenta que los resultados tengan validez interna.

La mayor debilidad radica en que la variable dependiente no fue medida con el estándar de oro, por lo que el sesgo de mala clasificación es inherente, sin embargo, para esta situación se realizó un estudio previo que validó los resultados.

## Conclusiones

- En la cohorte de inyección se construyeron ocho modelos pronósticos con AUC>0.85 (siete de ellos) para pronosticar la persistencia de la DVD.
- Se identificó un grupo de sujetos que presentaron ambos mecanismos de falla, que representó 9% de la población y representando una mayor incidencia acumulada para el desenlace.
- La cohorte de validación presentó valores de AUC menores que la inicial, sin embargo, se requiere incremento del tamaño de muestra.

Tabla 3 :Análisis bivariado de la cohorte de validación para las variables cualitativas							
	Total		Con recuperación		Sin recuperación		valor de p
	N	138	N	85	N	53	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
<b>Sexo</b>							
Mujer	62	44.90%	38	44.70%	24	45.30%	0.94
Hombre	76	55.10%	47	55.30%	29	54.70%	
<b>Tipo de CC</b>							
PCA	26	18.80%	25	29.40%	1	1.90%	0.0001
CIA	21	15.20%	16	18.80%	5	9.40%	
CIV	21	15.20%	13	15.30%	8	15.10%	
TF	30	21.70%	15	17.60%	15	28.30%	
AP+CIV	23	16.70%	10	11.80%	13	24.50%	
AE	17	12.30%	6	7.10%	11	20.80%	
<b>Tipo de falla</b>							
sistólica	67	48.60%	28	32.90%	39	73.60%	0.0001
diastólica	68	49.30%	54	63.50%	14	26.40%	
ambas	3	2.20%	3	3.50%	0	0.00%	
Bloqueo Av (sí)	18	13.00%	2	2.40%	16	30.20%	0.0001
Fibrilación auricular (sí)	15	10.90%	1	1.20%	14	26.40%	0.0001
Defecto residual (sí)	25	18.10%	2	2.40%	23	43.40%	0.0001
Insuficiencia pulmonar sí)	18	13.00%	2	2.40%	16	30.20%	0.0011
<b>Tipo de tratamiento</b>							
cateterismo	99	71.70%	79	92.90%	20	37.70%	0.0001
quirúrgico	39	28.30%	6	7.10%	33	62.30%	

Tabla 4: Análisis bivariado de las variables cuantitativas en la cohorte de validación							
Variables	recuperación			sin recuperación			U de MW
	Mediana	p25	p75	Mediana	p25	p75	
edad (años)	8	7	13	15	9	23	0.01
peso basal (kg)	38	33	42	45	37	55	0.01
peso 6m (kg)	42	37	47	46	39	56	0.05
Talla (cm)	143	136	150	158	140	167	0.001
IMC basal	19.23	17.36	20.12	18.18	16.76	21.53	0.6
IMC 6m	20.82	18.93	22.01	19.46	17.53	21.84	0.7
Δ IMC	0.07	0.06	0.09	0.01	0	0.06	0.01
FAC basal (%)	46	30	48	32	28	46	0.001
Onda S basal	10	6	14	8	6	10	0.05
Tei basal	0.33	0.28	0.49	0.47	0.34	0.5	0.0001
EA basal	0.7	0.4	0.9	1	0.8	1.2	0.04
TRIV basal	19	17	23	24	22	25	0.02
Δ FAC	0	-8.36	5.78	3.83	-19.33	11.56	0.001
Δ Onda S	0	-2.29	11	0.88	-0.67	2.29	0.0001
Δ Tei	0	-0.1	0.08	-0.05	-0.49	0.15	0.0001
Δ EA	0.36	0	0.7	-0.12	-0.93	0.47	0.0001
Δ TRIV	19.83	16	25.2	0	-33.75	9.14	0.0001
Δ TAPSE	-13.33	-26.67	14.67	2.4	-7.2	9.6	0.0001
TPQ (días)	6	2	11	20	12	27	0.0001
Sat inicial	91	85	92	81	78	89	0.0001
Sat 6m	92	91	93	90	80	92	0.0001
Δ Sat	45.5	0	55.61	25.14	0	55.06	0.0001
ICT basal	51	49	53	51	50	52	0.0001
ICT 6m	46	46	48	51	47	53	0.0001
Δ ICT	4.04	3.03	6.06	0	-1.01	3.03	0.0001
BNP basal	201	181	223	174	152	189	0.0001
BNP 6m	86	79	94	160	93	184	0.0001
Δ BNP	313.25	285.95	331.25	11.35	-52.27	307.64	0.0001
PSVD basal	52	49	56	60	52	77	0.0001
PSVD 6m	43	37	47	63	46	74	0.0001
Δ PSVD	-0.33	-0.5	-0.2	-0.07	-0.3	0.07	0.0001

prueba de U de Mann Whitney

Tabla 5:AUC de los modelos pronósticos en cohorte de validación		
Enfermedad	AUC	IC-95%
PCA	0.56	0.54-0.6
CIA	0.72	0.68-0.75
CIV	0.75	0.72-0.77
TF	0.74	0.73-0.78
AE	0.909	0.89-0.91
Mecanismo sistólico	0.858	0.83-0.87
Mecanismo diastólico	0.572	0.55-0.59
Global	0.747	0.73-0.75



## Bibliografía

1. Zaragoza-Macias E, Zaidi AN, Dendukuri N, Marelli A. Medical Therapy for Systemic Right Ventricles: A Systematic Review (Part 1) for the 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e801-e813.
2. Vazquez-Antona C, Alva-Espinosa C, Yanez-Gutierrez L, Marquez-Gonzalez H. [Las cardiopatías congénitas en el 2018]. *Gac Med Mex*. 2018;154(6):698-711.
3. Calderon-Colmenero J. La regionalización de la atención de cardiopatías congénitas: una meta pendiente. *Arch Cardiol Mex*. 2019;89(2):150-159.
4. Friedberg MK, Reddy S. Right ventricular failure in congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr*. 2019;10.1097/MOP.0000000000000804.
5. Wallen TJ, Fults M, Fariha NJ, Le M, Blenden R, Soto R. Failure to Rescue in Humanitarian Congenital Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2019;10.1016/j.athoracsur.2019.09.022.
6. Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Kohncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, et al. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(2):212-223.
7. Sharkey A, Mahmood F, Matyal R. Diastolic dysfunction - What an anesthesiologist needs to know? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2019;33(2):221-228.
8. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019;10.1093/eurheartj/ehz405.



9. Vizzardi E, D'Aloia A, Caretta G, Bordonali T, Bonadei I, Rovetta R, et al. Long-term prognostic value of longitudinal strain of right ventricle in patients with moderate heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2014;55(2):150-155.
10. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 786-688.
11. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med.* 2008;36(1 Suppl):S57-65.
12. Matthews JC, Koelling TM, Pagani FD, Aaronson KD. The right ventricular failure risk score a pre-operative tool for assessing the risk of right ventricular failure in left ventricular assist device candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(22):2163-2172.
13. Venkatachalam S, Wu G, Ahmad M. Echocardiographic assessment of the right ventricle in the current era: Application in clinical practice. *Echocardiography.* 2017;34(12):1930-1947.
14. Dandel M, Hetzer R. Evaluation of the right ventricle by echocardiography: particularities and major challenges. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2018;16(4):259-275.
15. Kjellstrom B, Nisell M, Kylhammar D, Bartfay SE, Ivarsson B, Radegran G, et al. Sex-specific differences and survival in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension 2008-2016. *ERJ Open Res.* 2019;5(3).
16. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant.* 2019;38(9):879-901.

17. Marquez-Gonzalez H, Yanez-Gutierrez L, Rivera-May JL, Lopez-Gallegos D, Almeida-Gutierrez E. [Demographic analysis of a congenital heart disease clinic of the Mexican Institute of Social Security, with special interest in the adult]. *Arch Cardiol Mex.* 2018;88(5):360-368.
18. Marquez-Gonzalez H, Vargas MH, Yanez-Gutierrez L, Almeida-Gutierrez E, Garduno-Espinosa J. Tei Index Is the Best Echocardiographic Parameter for Assessing Right Ventricle Function in Patients With Unrepaired Congenital Heart Diseases With Outflow Tract Obstruction. *Front Pediatr.* 2018;6:181.
19. Egbe AC, Pislaru SV, Kothapalli S, Jadav R, Masood M, Angirekula M, et al. The role of echocardiography for quantitative assessment of right ventricular size and function in adults with repaired tetralogy of Fallot. *Congenit Heart Dis.* 2019;10.1111/chd.12783.
20. Sideris S, Poulidakis E, Aggeli C, Gatzoulis K, Vlaseros I, Dilaveris P, et al. Upgrading pacemaker to cardiac resynchronization therapy: an option for patients with chronic right ventricular pacing and heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2014;55(1):17-23.
21. Diller GP, Lammers AE, Babu-Narayan S, Li W, Radke RM, Baumgartner H, et al. Denoising and artefact removal for transthoracic echocardiographic imaging in congenital heart disease: utility of diagnosis specific deep learning algorithms. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;10.1007/s10554-019-01671-0.
22. Bauer A, Khalil M, Ludemann M, Bauer J, Esmaeili A, De-Rosa R, et al. Creation of a restrictive atrial communication in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: effective palliation of left atrial hypertension and pulmonary congestion. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(9):845-857.
23. Mori S, Nishii T, Tretter JT, Spicer DE, Hirata KI, Anderson RH. Demonstration of living anatomy clarifies the morphology of interatrial communications. *Heart.* 2018;104(24):2003-2009.
24. Maatouk F, Ben Farhat M, Betbout F, Gamra H, Ben Hamda K, Jarrar M, et al. [Right ventricular dilatation and intraventricular septal motion after surgical closure of atrial septal defect]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001;94(3):204-210.

---