

11206

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

2



CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.

INDICACIONES DE REEMPLAZO VALVULAR AORTICO
EN INSUFICIENCIA AORTICA CRONICA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN
CIRUGIA CARDIOVASCULAR
P R E S E N T A
DR. CARLOS ZEPEDA PEREZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1998

A

2003



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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

**INDICACIONES DE REEMPLAZO VALVULAR AORTICO EN
INSUFICIENCIA AORTICA-CRONICA**

Dr. Carlos Zepeda Pérez
CIRUGIA CARDIOVASCULAR
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

DR. CARLOS ZEPEDA PEREZ

CIRUGIA CARDIOVASCULAR

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

B

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DR. ABEL ARCHUNDIA

ASESOR DE TESIS

DR. CARLOS ZEPEDA PEREZ

AUTOR

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

DR. HUMBERTO HURTADO ANDRADE
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

DR. RAUL GUTIERREZ GUTIERREZ
COORDINADOR DE INVESTIGACION

DR. ABEL ARCHUNDIA GARCIA

JEFE DE SERVICIO DE CIRUGIA CARDIOVASCULAR
ASESOR DE TESIS

DR. GERMAN OROPEZA MARTINEZ

PROFR. TITULAR DEL CURSO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2

SUBDIRECCION DE ESPECIALIZACION
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

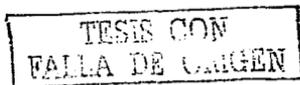
INTRODUCCION.

Los pacientes con insuficiencia valvular aórtica severa tienden a empeorar la función del ventrículo izquierdo, antes que se presenten los síntomas causados por falla cardíaca, haciendose irreversible el daño miocárdico, así de la importancia crítica de conocer los cambios en pacientes con estado clínico y hemodinámico.

La detección de estos factores de riesgo, permiten una selección racional en estos pacientes asintomáticos y sintomáticos para la cirugía.(1)

El reemplazo valvular aórtico ha mejorado la función ventricular izquierda en pacientes con regurgitación aórtica. Ross ha atribuido el mejoramiento a la corrección de bomba o a la precarga que al mejoramiento de la contractilidad miocárdica después de la cirugía. Determinandose que la función sistólica ventricular izquierda es un importante factor en el pronóstico a largo plazo. (2)

Es controversial el tiempo de operación en pacientes asintomáticos, sin embargo es claro que es indicativo de cirugía antes de la depresión miocárdica irreversible. Los índices de función ventricular izquierda determinan en la



evaluación inicial los cambios en la función sistólica, identifican a los pacientes que desarrollan síntomas y requieren cirugía. El tiempo de la cirugía se justifica antes que los daños sean irreversibles al ventrículo izquierdo, los criterios de cirugía son controversiales. En 1980 Henry y cols. reportaron datos preoperatorios ecocardiográficos que pueden usarse como predictores de probabilidad de buenos o malos resultados postoperatorios, dimensión sistólica final de ventrículo izquierdo mayor de 55mmHg y fracción de acortamiento de 25% o menos antes de la cirugía, identifican al grupo de alto riesgo, muerte tardía o temprana, falla cardíaca después de la cirugía. (3)

El óptimo manejo de pacientes con insuficiencia aórtica severa se mantiene en debate, especialmente en pacientes asintomáticos o con síntomas mínimos. El ecocardiograma, es una técnica no invasiva que provee ayuda en la detección de la insuficiencia valvular. (4)

Los pacientes asintomáticos con regurgitación aórtica severa presentan dificultad en su manejo, porque el volumen ventricular izquierdo sobre la carga

puede ser tolerado, clinicamente el chorro degenerativo y los cambios miocárdicos pueden ocurrir en la asociación fisiológica y de volumen de carga. (5)

En general, las valoraciones de la regurgitación por ecocardiografía ofrece más problemas que las de los problemas obstructivos, sin embargo, la insuficiencia aórtica se puede valorar adecuadamente.

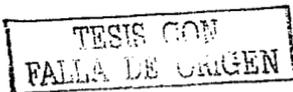
Estudios previos demostraron que algunos pacientes con regurgitación aórtica tienen alargado el curso clínico asintomático, a pesar de un marcado desorden hemodinámico, de modo que empeora su función ventricular izquierda, antes que aparezcan los síntomas de falla cardíaca congestiva. (6)

La historia natural de la insuficiencia aórtica revela que los pacientes asintomáticos por muchos años, que desarrollan síntomas; su pronóstico es malo. Es bueno establecer también que los resultados quirúrgicos son pobres, presentando síntomas severos y disfunción ventricular izquierda, el tratamiento quirúrgico es recomendable en pacientes asintomáticos aunque el tiempo óptimo de cirugía está en debate. (7)

Las indicaciones para reemplazo valvular, pronóstico postoperatorio tienen pocas evaluaciones ecocardiográficas predictivas, valorando cambios en el tamaño ventricular izquierdo y función asociado con deterioro sintomático. (8)

En pacientes con enfermedad valvular, la función ventricular izquierda, frecuentemente se evalúa determinando la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia aórtica, sin embargo la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo no refleja adecuadamente la depresión y contractilidad del miocardio, porque la impedancia aórtica disminuye en la insuficiencia aórtica, bajo estas condiciones la fracción de expulsión puede sobreestimar la función del ventrículo izquierdo. (9)

El determinante del tiempo óptimo de tratamiento quirúrgico, la insuficiencia aórtica crónica ha confundido por muchos años a los cardiólogos. A pesar del volúmen de carga del ventrículo izquierdo, los pacientes con insuficiencia aórtica pueden permanecer asintomáticos por períodos prolongados, sin embargo una vez que los síntomas de disnea, angina, presíncope, síncope se presentan en el curso de los pacientes no operados, es completamente rápido y el

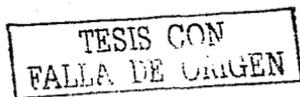


tiempo medio de sobrevida es de 3 a 5 años. Por lo tanto la severidad de los síntomas no es indicativo de reemplazo valvular y su manejo es un dilema. El reemplazo valvular es adecuado en pacientes sintomáticos con los riesgos inherentes de la cirugía y de la válvula protésica, los síntomas severos se han utilizado como indicación quirúrgica. (10)

En pacientes con insuficiencia aórtica crónica, la disfunción ventricular izquierda es irreversible, algunas guías tienen presente el tiempo de reemplazo valvular aórtico en relación con los resultados quirúrgicos. La corrección quirúrgica se realiza antes que la disfunción ventricular izquierda se haga irreversible. (11)

En los pacientes con insuficiencia aórtica crónica, el reemplazo valvular aórtico resulta sustancialmente reversible de dilatación de ventrículo izquierdo, de síntomas y sobrevida la función sistólica de ventrículo izquierdo es el más importante determinante en el pronóstico a largo plazo. (12)

En la mayoría de pacientes con insuficiencia aórtica y reemplazo valvular, la dilatación es reversible en los primeros meses de la cirugía. (13)

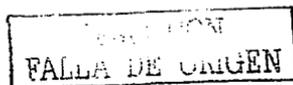


MATERIAL Y METODOS

De enero de 1993 a enero de 1997, en el servicio de Cirugía Cardiovascular, del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E., se operaron 328 pacientes con valvulopatias, de estos 16 presentaron insuficiencia aórtica crónica a los cuales se sustituyó la válvula aórtica por una protésica en 14 hombres y 2 mujeres, con edades que fluctuaban entre 24 y 58 años con una media de 41 años.

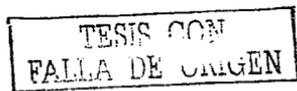
Los pacientes fueron estudiados antes de la cirugía y mediante ecocardiograma, cateterismo y clínicamente, todos los pacientes tenían insuficiencia aórtica de moderada a severa, encontrándose asintomáticos en su mayoría; 3 pacientes en clase funcional I (18.7%), 12 pacientes en clase II (75%), un paciente en clase III (6.2%), ninguno en clase funcional IV.

De los 16 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca 2 (12.5%), el resto 14 pacientes (87.5%) sin insuficiencia cardíaca. Todas las cirugías se realizaron mediante esternotomía media, colocándose válvulas protésicas en 15 pacientes y solo una válvula biológica; no se presentaron complicaciones en el postoperatorio inmediato ni de funciones.



13 pacientes, 81% tomaban digital, manifestando así que los pacientes se trataron con terapia farmacológica antes de la cirugía. Se analizaron parámetros reportados en el ecocardiograma (fracción de acortamiento, fracción de expulsión, dilatación izquierda), cateterismo (fracción de expulsión, presiones telesistólica y telediastólica), clínicamente (clase funcional y sintomatología).

Se excluyeron pacientes sin estudio de cateterismo y ecocardiograma. La incidencia en el servicio de Cirugía Cardiovascular de Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E., fue de 4.8%.



RESULTADOS

Un total de 16 pacientes, con insuficiencia aórtica severa, fueron diagnosticados; con una media de 41 años, 14 hombres y 2 mujeres a los cuales se les realizó cirugía programada, se valoró la función ventricular izquierda mediante cateterismo, ecocardiograma en los 16 pacientes.

Los resultados reportados por ecocardiograma demostraron que la fracción de acortamiento en un 56 % de los pacientes se sitúa entre 14 y 18 %. La fracción de expulsión en 50% de los pacientes con un 30 a 34%. Por cateterismo la fracción de expulsión se encontró en el 50% de los pacientes, entre 51% y más. Las presiones telediastólicas en el 43.7% entre 8 y 10 mmHg. Las presiones telesistólicas en el 43.7% se encontraron entre 120 y 130mmHg; explicándose por el deterioro de la contractilidad miocárdica y deterioro de la función de bomba, reflejándose en la función ventricular izquierda.

La clase funcional mediante clasificación de NYHA se presentó con predominio en la clase II, en 12 pacientes (75%), no hubo muertes en el postoperatorio inmediato, se mostró un marcado predominio en cuanto al sexo masculino 14 pacientes (87.5%) con predominio entre la cuarta y quinta década de vida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13 Pacientes (81.2%) se encontraron bajo tratamiento farmacológico (digital), manteniéndose en la mayoría asintomáticos (87.5%).

Se realizó un seguimiento vía telefónica encontrando una mortalidad nula, todos los pacientes estaban en clase funcional I y II de la NYHA.

Se realizó ecocardiograma postoperatorio en 9 pacientes con 55%, encontrando una mejoría en la función ventricular izquierda demostrada por incremento de la fracción de acortamiento y fracción de expulsión, determinándose función ventricular izquierda conservada .

Con una media de fracción de Acortamiento preoperatoria de 21.5 y postoperatoria de 36.5; fracción de Expulsión media preoperatoria de 39.1 y postoperatoria de 54.8, demostrándose que el reemplazo válvula aórtico ha mejorado la función del ventrículo izquierdo, por la corrección de bomba y mejoramiento de la contractilidad miocárdica después de la cirugía.

TESIS COM
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION.

Los 16 pacientes con Insuficiencia Aòrtica severa fueron diagnosticados mediante ecocardiograma y cateterismo, se ha discutido el óptimo manejo de estos pacientes y su diagnóstico mediante ecocardiograma. Para identificar a la población de riesgo, la determinación de la función ventricular izquierda, así como la clase funcional, la cual se encontró discordante pues el 75% de los pacientes se encontraron en clase funcional II NYHA y los parámetros hemodinámicos con un deterioro marcado. Estudios previos demostraron que algunos pacientes con regurgitación aòrtica tienen alargado el curso clínico asintomático, a pesar de desorden hemodinámico, de modo que empeora su función ventricular izquierda antes que aparezcan los síntomas de falla cardíaca congestiva.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados requieren que los estudios paraclínicos (ecocardiograma, cateterismo) demuestran el estado de la función ventricular izquierda y que los parámetros tales como Fracción de Expulsión, Fracción de Acortamiento, Presión Telesistólica y Telediastólica son predictores postoperatorios.

El tratamiento quirúrgico es recomendable en pacientes asintomáticos y aunque el tiempo óptimo de cirugía está en debate más grupos quirúrgicos recomiendan cirugía antes que se presenten los síntomas o empeoren; en el 75% de los pacientes estudiados se encontraron en clase funcional II de la NYHA.

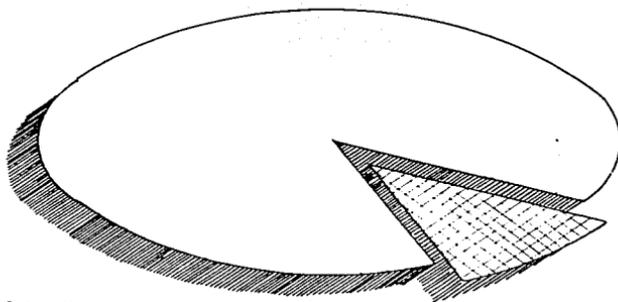
Se realizó un seguimiento por vía telefónica con una mortalidad nula realizándose ecocardiograma postoperatorio y demostrando una mejoría en los parámetros hemodinámicos.

Por lo que se concluye que el tratamiento quirúrgico se debe realizar antes que la disyunción ventricular se torne irreversible..

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES CON INSUFICIENCIA AORTICA

DE ACUERDO AL SEXO



GRAFICA No. 1

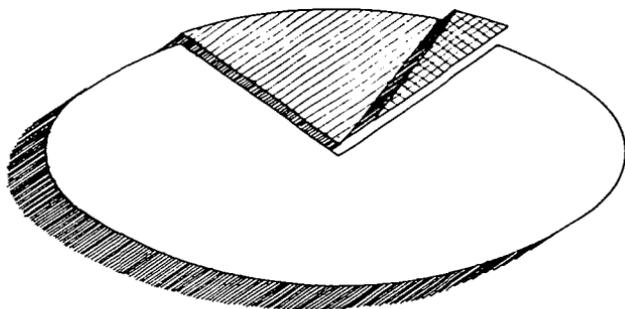
○ HOMBRES (14)

⊗ MUJERES (2)

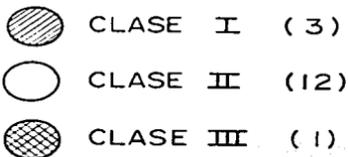
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES CON INSUFICIENCIA AORTICA

CLASE FUNCIONAL.



GRAFICA No. 2

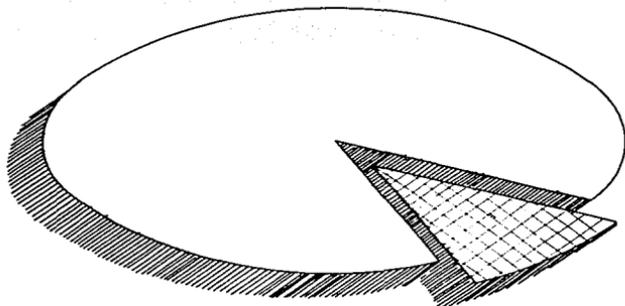


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES CON INSUFICIENCIA AORTICA

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

GRAFICA No. 3



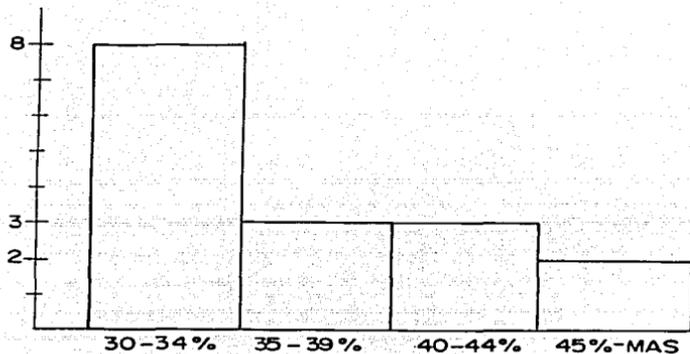
○ SIN I. C. C. (14)

▨ CON I. C. C. (2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DETERMINACION DE LA FRACCION DE
EXPULSION POR ECOCARDIOGRAMA

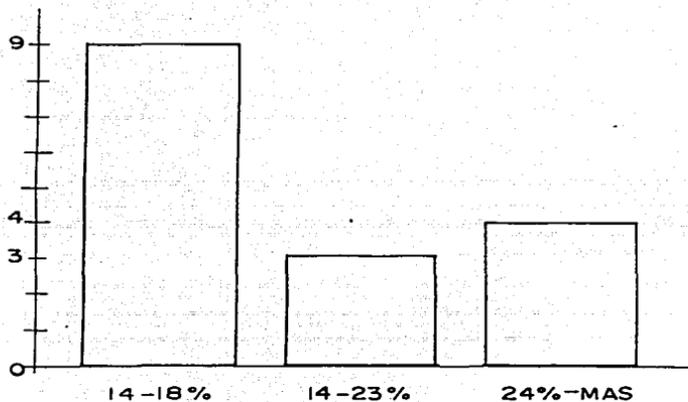
GRAFICA No. 4



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DETERMINACION DE FRACCION DE
ACORTAMIENTO POR ECOCARDIOGRAMA

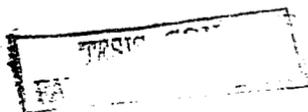
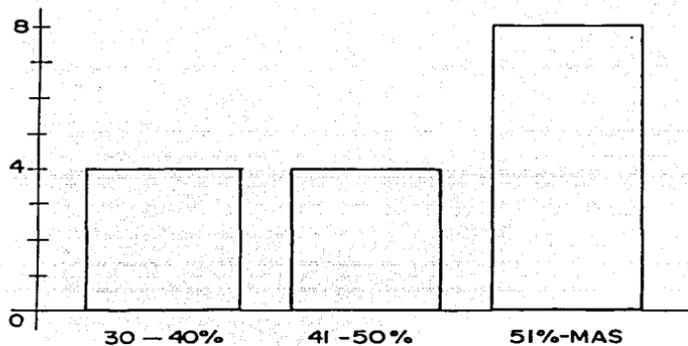
GRAFICA No. 5



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

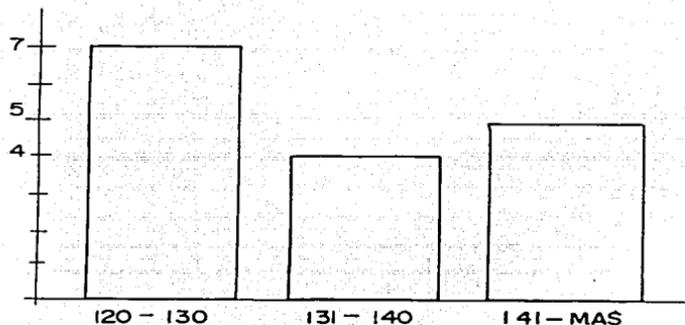
DETERMINACION DE FRACCION DE EXPULSION POR CATETERISMO

GRAFICA No. 6



DETERMINACION DE LA PRESION
TELESISTOLICA POR CATETERISMO
INSUFICIENCIA AORTICA

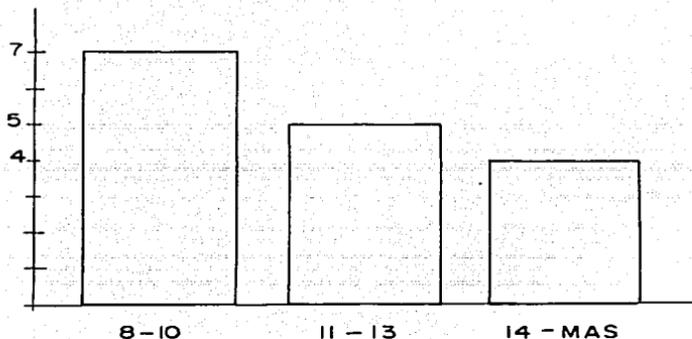
GRAFICA No. 7



TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

DETERMINACION DE LA PRESION
TELEDIASTOLICA POR CATETERISMO
INSUFICIENCIA AORTICA

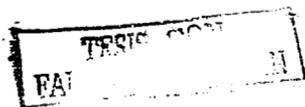
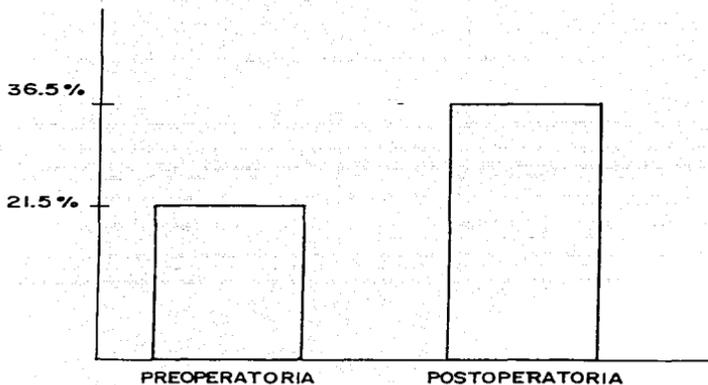
GRAFICA No. 8



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

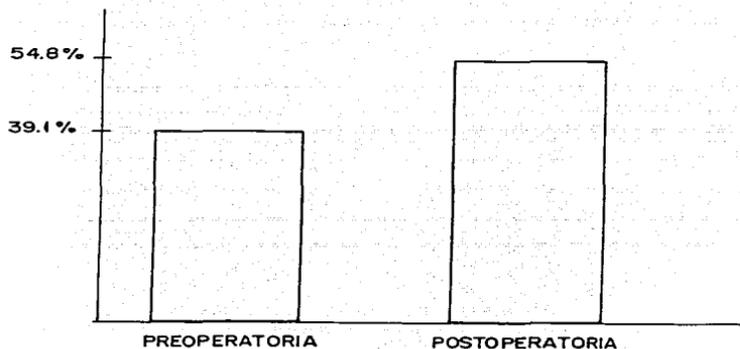
DETERMINACION DE LA FRACCION DE
ACORTAMIENTO POR ECOCARDIOGRAMA
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA AORTICA

GRAFICA No. 9



DETERMINACION DE LA FRACCION DE
EXPULSION POR ECOCARDIOGRAMA
EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA AORTICA

GRAFICA No. 10



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICACIONES DE REEMPLAZO VALVULAR AORTICO EN INSUFICIENCIA AORTICA CRONICA

DR. CARLOS ZEPEDA PEREZ
CIRUGIA CARDIOVASCULAR
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.

CONTENIDO: La determinación de las indicaciones quirúrgicas, clínicas (insuficiencia cardíaca, clase funcional) y paraclínicos (cateterismo y ECO) para la decisión del reemplazo valvular aórtico antes del deterioro de la función ventricular izquierda es de gran importancia para el pronóstico.

OBJETIVOS: Determinación de criterios para la decisión de un reemplazo valvular aórtico mediante parámetros clínicos y paraclínicos, catalogando pacientes con criterios pronóstico mediante el tratamiento quirúrgico.

MATERIAL Y METODOS: Nosotros incluimos en el periodo comprendido entre enero de 1993 - enero de 1997; 328 pacientes con valvulopatías de los cuales 16 tenían insuficiencia valvular aórtica, 14 hombres y 2 mujeres con edades que oscilaron entre 24 y 58 años con una media de 41 años. Los pacientes fueron estudiados antes de la cirugía mediante aspectos clínicos, cateterismo y ecocardiograma. Se excluyeron pacientes sin ECO y cateterismo.

El 75% de ellos se encontraba en clase funcional II de la NYHA y bajo tratamiento farmacológico, 2 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca, todos los pacientes se abordaron mediante esternotomía media. Se colocaron 15 válvulas protésicas y una biológica no se presentaron complicaciones en el postoperatorio inmediato.

RESULTADOS: A los 16 pacientes se les realizó cirugía programada, la valoración clínica se llevo a cabo en todos los pacientes y se valoró la función del ventrículo izquierdo por ECO y cateterismo. No hubo muertes en el postoperatorio inmediato, se realizó un seguimiento por vía telefónica, los pacientes se encontraron en clase funcional I y II, no se encontró ECO ni cateterismo postoperatorio de control.

INDICATION OF SUBSTITUTE VALVE AORTIC IN
CHRONIC AORTIC REGURGITATION

DR. CARLOS ZEPEDA PEREZ
CIRUGIA CARDIOVASCULAR
CENTRO MEDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE " I.S.S.S.T.E.

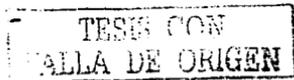
CONTENTS: The determination of indication surgical, clinic (regurgitation aortic, functional class) and toward clinic (echocardiography and angiographic) in order determination replacement valve aortic before from deterioration the function left ventricular is much importance from the prediction.

OBJETIVES: Criterion of determination for decision the replacement valve aortic, parameter intervening clinics, and toward clinics. Patients catalogue with criterion prediction treatment intervening surgery.

SUBJECTS AND METHODS: Were include in cycle understand between January 1993 to January 1997, 328 patients with disease valve of which 16, have chronic aortic regurgitation, 14 men and 2 women with age between 24 and 58 years. With middle of 41 years. The patients examine before of the surgery with clinics aspect echocardiography and angiographic.

The 75% they to encounter the NYHA functional class and under pharmacology treatment, two patients to present heart insufficiency, them patients intervening board half sternotomy to place 15 valves protésic and one biology, to present no complicate near postoperative.

RESULTS. The 16 patients to realize to program surgery, clinic valvulation to fulfill them patients and evaluate function left ventricular for echocardiographic and angiographic no present dead en near postoperative, to realize pursuit telephone way, the patients to encounter the NYHA functional class I and II, no control echocardiography and angiographic.



BIBLIOGRAFIA

1.- C. Ugartemendia, E. Esplugas.

Que paciente valvular requiere valoración invasiva. Servicio de Cardiología, Unidad Sanitaria y Universidad de Bellritge. Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Revista Española de Cardiología. Vol 48, Núm. 4 abril de 1995

2.- Gregory J. Dehmer, MD. Brian G. Firth MD. D. Phil MD. Alterations in left ventricular volumes and ejection fraction at rest and during exercise in patients with aortic regurgitation. Del Departamento de Medicina Interna (cardiología) y radiología

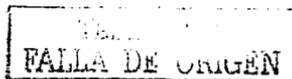
(Medicina Nuclear) de la Universidad de Texas, Centro de Ciencias de la Salud, Parkland Memorial Hospital Dallas Texas. The American Journal of Cardiology, vol. 48; jul. 1981, 17-27

3.- M. Pilar Tornos, MD. Montserrat Olona MD. Garetta Permanic Miralda MD: Clinical outcome of severe asymptomatic chronic aortic regurgitation: A long-term prospective follow-up study. Universidad Vall de Hebron American Heart Journal. Vol. 130; Núm. 2, 333-39

4.- Katsuhisa Ishii MD. Yuzo Hirota MD. Michihiro Suwa MD. Natural History and Left Ventricular response in chronic aortic regurgitation. Tercera división, Departamento de Medicina Interna, Colegio de Medicina Osaka, Japon. The American Journal of Cardiology, vol. 78, August 1, 1996 357-61

5.- Helmuth C. Mehmer, MD. Klaus V. Olshausen, MD. Gerhard Schuler MD. Estimation of left ventricular myocardial function by the ejection fraction in isolated, chronic, pure aortic regurgitation. De la Clinica III, Universidad de heindelberg, República de Alemania. American Journal Cardiology, 1984; 610 - 16

6.- Robert O. Bonow, MD. Douglas R. Rosing MD. Kenneth M. Kent MD, FACC. Timing of operation for chronic aortic regurgitation. Instituto Nacional de Corazón-Pulmón y Sanguíneo, Instituto Nacional de la Salud Bethesda The American Journal Cardiology, vol. 50; agosto 1982, 325-34



7.- Kazuhiro Taniguchi, MD Susumu Nakano MD. Hikara Matsuda MD: Timing of operation for aortic regurgitation: Relation to Postoperative Contractile State. Universidad de Osaka, Escuela de Medicina Fukushima, Osaka Japon
Ann thorac Surg. 1990; Vol 50, 779 - 85

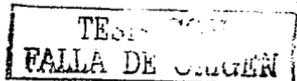
8.- Pietro Di Biasi, MD. Antonella Paje MD. Maurizio Salati MD. Surgical Timing in Aortic Regurgitation: left ventricular function analysis by Contractility Score. Dr. Di Biasi, División de Cardiocirugia, Ospedale Luigi Sacco Milan Italia.
Ann Thorac Surg 1994; 58: 509 - 15

9.- Robert O. Bonow, MD: Joseph T. Dodd MD. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after. Valve replacement for chronic aortic regurgitation. Instituto Nacional de Corazón - Pulmón y sanguíneo, Instituto Nacional de Salud, Bethesda, Maryland. Circulation 1988; 78: 1108-20

10.- Werner G. Daniel, MD William P. Hood Jr, MD. Chronic Aortic Regurgitation: reassessment of the prognostic value of preoperative left ventricular end - systolic dimension and fractional shortening. De la división de Cardiología, Departamento de Medicina Interna, Departamento de Cirugia Cardiovascular y Torácica. Hannover, Escuela de Medicina, Hannover, Alemania.
Circulation 71, Num. 4, 669-80, 1985

11.- Paolo Fioretti, MD. Jos Roelandt MD. Robert J. Bos MD. Echocardiography in chronic aortic insufficiency. Is Valve Replacement too late when left ventricular end-systolic dimension reaches 55mm?
Circulation vol. 67, No. 1 enero de 1983.
Centro de Tórax, Erasmus Universidad, Hospital Universitario, Rotterdam, Nueva Zelanda

12.- Takashi Akasaka, MD: Junichi Yoshikawa MD. Age-related Valvular Regurgitation: a study by pulsed Doppler Echocardiography. Del Departamento de Cardiología, Hospital General de Kobe, Japon
Circulation 76, Num. 2 agosto 1987.



13.- Charles A. Boucher MD. Richard A. Wilson Md. Exercise Testing in Asyntomatic or Minimally Symptomatic Aortic Regurgitation. De la Unidad Cardiaca y Pulmonar Massachusetts. Circulation 67, No.5, 1983.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN