



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA DR. IGNACIO CHAVEZ

TESIS DE POSGRADO

TITULO :

***LA DEFICIENCIA DE HIERRO SUBCLINICA SECUNDARIA A HEMOLISIS PREQUIRURGICA DE
LOS PACIENTES CON VALVULOPATIAS GRAVES ES UN INDICADOR DE RIESGO EN EL
POSQUIRURGICO MEDIATO E INMEDIATO DEL CAMBIO VALVULAR.***

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA CLINICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ EDUARDO GUTIÉRREZ AGUILAR
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CARDIOLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNANDEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. NYDIA AVILA VANZZINI

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

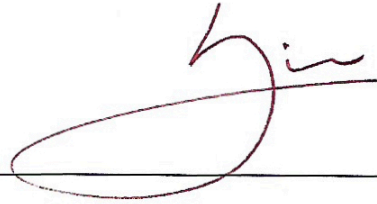
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA DR. IGNACIO CHAVEZ

AUTORIZACIONES:





DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ



DRA. NYDIA ÁVILA VANZZINI

ASESOR DE TESIS

ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE CONSULTA EXTERNA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ



DR. JOSÉ EDUARDO GUTIÉRREZ AGUILAR

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE CARDIOLOGIA CLINICA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| AGRADECIMIENTOS | 5 |
| ABREVIATURAS | 6 |
| RESUMEN | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 9 |
| MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES | 9 |
| JUSTIFICACIÓN | 18 |
| OBJETIVOS | 19 |
| OBJETIVO GENERAL | 19 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 19 |
| HIPÓTESIS | 20 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 21 |
| TIPO DE ESTUDIO | 21 |
| POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA | 21 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN | 21 |
| VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN | 22 |
| RECOLECCIÓN DE DATOS | 26 |
| ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS | 27 |
| IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO | 27 |
| RESULTADOS | 28 |
| DISCUSIÓN | 33 |
| CONCLUSIONES | 34 |
| REFERENCIAS | 35 |
| ANEXOS | 38 |

LISTA DE TABLAS

| | Pag |
|--|-----|
| Tabla 1.- Categorización por tipo de valvulopatía de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 28 |
| Tabla 2.- Caracterización y frecuencia de comorbilidades de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 29 |
| Tabla 3.- Tipo de lesión valvular por grupo de ingreso de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 29 |
| Tabla 4.- Características Bioquímicas de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 30 |
| Tabla 5.- Características de biometría hemática y cinética de hierro de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 31 |
| Tabla 6.- Desenlaces posquirúrgicos de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 31 |
| Tabla 7.- Caracterización, frecuencia de deficiencia de hierro y tipo de respuesta medular de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 32 |
| Tabla 8.- Comparación entre desenlaces posquirúrgicos y deficiencia de hierro de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 32 |

LISTA DE FIGURAS Y GRAFICOS

| | Pag |
|--|-----|
| Grafico 1.- Categorización por tipo de valvulopatía de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 28 |
| Grafico 2.- Caracterización y frecuencia de comorbilidades de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 29 |
| Grafico 3.- Tipo de lesión valvular por grupo de ingreso de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología..... | 30 |

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, hermanas y sobrinos quienes han tenido que padecer mis ausencias, ya que con su apoyo y dedicación incondicional hacia mi carrera me han impulsado a siempre superarme y llegar más alto; por estar ahí presente para levantarme cuando me he sentido derrotado a pesar de la enorme distancia, y enseñarme que un pequeño mal momento no es el fin del camino.

A mis amigos Daniela y Diego, con quienes inicié y terminé esta travesía de 3 años, sin su presencia y apoyo las cosas no serían igual de buenas como ahora.

A la familia Pérez Sámano, quienes me abrieron las puertas de su hogar y me hicieron prácticamente uno más de su familia. Sr. Daniel, Sra. Bárbara, Carlos y Edna, a ustedes mi eterno agradecimiento.

A mi familia putativa del hospital: Jorge Aceituno, Blanca Broca, Carlos Penagos, José Valdivia, Ricardo Pohls, Raúl Cruz y Juan Pablo Sánchez, con quienes desarrollé una especial amistad que sin duda permanecerá después del INC.

A la Dra. Nydia Ávila, mi tutor de tesis, quien desde la primera vez que me presente como su tutorado mostró interés por apoyarme en el desarrollo de esta idea durante estos 3 años.

A mis compañeros de generación, con quienes pasé momentos frustrantes y al mismo tiempo divertidos.

A la cuna de la Cardiología en el mundo, el Instituto Nacional de Cardiología, por quien tengo un enorme cariño, respeto y agradecimiento, quien a pesar de los años sigue manteniendo y enseñando su mística: estar para ayudar al enfermo, no solo la enfermedad.

ABREVIATURAS

IMC: Índice de masa corporal
BNP: péptido natriurético auricular
PT: Proteínas Totales
TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética
TGP: Transaminasa Glutámico-Pirúvica
LDH: Lactato Deshidrogenasa
FA: Fosfatasa alcalina
BT: Bilirrubina total,
BD: Bilirrubina directa,
BI: Bilirrubina indirecta
TP, Tiempo de Protrombina
INR, Índice internacional normalizado
TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada
LEU: Leucocitos totales
NEU: Neutrófilos totales
LINF: Linfocitos totales
MON: Monocitos totales
EOS: Eosinófilos totales
GR: Glóbulos rojos
Hgb: Hemoglobina
Hto: Hematocrito
VCM: Volumen corpuscular medio,
HCM: Hemoglobina corpuscular media,
CMHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular,
PLAQ: Plaquetas totales
NYHA: New York Heart Association
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
INC: Instituto Nacional de Cardiología
AI: aurícula izquierda
FEVI: función ventricular izquierda
TPQ: terapia intensiva posquirúrgica
CE: concentrados eritrocitarios
TPA: tiempo de pinzamiento aórtico
TCEC: tiempo de circulación extracorpórea.

RESUMEN

ANTECEDENTES. - La anemia hemolítica en el contexto de las valvulopatías ha sido ampliamente descrita en pacientes portadores de prótesis valvulares, en presencia de fugas paravalvulares y después de anuloplastías con anillos. Por otro lado, en pacientes con valvulopatía nativa principalmente mitral y aortica (tanto insuficiencia como estenosis), se ha visto que el incremento de las fuerzas de cizallamiento a consecuencia de jets de alta velocidad intracardiacos, son capaces de producir destrucción de la membrana eritrocitaria por el choque contra estructuras intracardiacas, resultando en hemolisis intravascular con deficiencia de hierro, que en muchos casos no es clínicamente manifiesta pero también puede aparecer una franca anemia hemolítica. En pacientes que son sometidos a cirugía cardiaca y que son portadores de anemia, se ha demostrado un incremento de los desenlaces adversos, por ejemplo: mayor tiempo de estancia hospitalaria, disminución de la sobrevivida e incremento de los requerimientos transfusionales peri y posquirúrgicos. La cardiopatía valvular grave es una enfermedad prevalente en nuestro medio y una indicación frecuente de cirugía cardiaca. Hasta el momento no se ha descrito a detalle si existe una relación entre la cardiopatía valvular grave, la presencia de hemolisis intravascular y el pronóstico inmediato y mediano postquirúrgico.

OBJETIVOS. - Evaluar el tipo de lesión valvular y su relación con la presencia de hemolisis intravascular. Como objetivo secundario evaluar el pronóstico de los pacientes con o sin hemolisis intravascular en el periodo postoperatorio inmediato y mediano de cirugía de cambio valvular.

METODOLOGIA. - Estudio de Cohorte, prospectivo, observacional, descriptivo, analítico, monocéntrico. Se reclutaron pacientes > 18 años con diagnóstico de cardiopatía valvular grave, con indicación quirúrgica. Se categorizaron en base al tipo de valvulopatía en 3 grupos: estenosis, insuficiencia o doble lesión, se dio seguimiento hasta el desenlace: alta hospitalaria o defunción.

RESULTADOS. - Durante el periodo de inclusión (enero a marzo 2020), 25 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar en el protocolo mediante la firma de consentimiento informado. Dos pacientes fueron excluidos por no contar con los parámetros bioquímicos completos. La edad media fue: 53.1 ± 17.3 años, 13 (56.5%) fueron del sexo masculino, 12 (52.2%) tuvieron hipertensión arterial sistémica. La doble lesión fue el tipo de lesión valvular más frecuente (69.5%), seguido por la insuficiencia (17.4%) y la estenosis (13%). Al comparar la media de LDH, Bilirrubinas y reticulocitos entre los grupos de interés no se encontró diferencia significativa, pero si en los días de estancia en terapia ($p= 0.006$), Concentrados eritrocitarios (CE) transfundidos ($p= 0.03$) y Tiempo de circulación extracorpórea (TCEC) ($p= 0.01$). Dieciséis sujetos (69.6%) cursaron con algún grado de deficiencia de hierro y el 78.3% (18 sujetos) tenía respuesta medular inadecuada. En los pacientes que cursaban con algún tipo de deficiencia de hierro se observó que la cantidad de concentrados eritrocitarios transfundidos fue significativamente mayor versus los que no (1.85 ± 1.62 vs 0.14 ± 0.37 , $p= 0.003$).

CONCLUSION. - Existe una elevada prevalencia de deficiencia de hierro entre los pacientes con valvulopatía nativa que fueron sometidos a cirugía cardiaca, la cual se relacionó con una mayor transfusión de concentrados eritrocitarios durante su estancia intrahospitalaria. El tipo de valvulopatía nativa se relacionó con los días de estancia en terapia intensiva posquirúrgica, tiempo de circulación

extracorpórea y cantidad de concentrados eritrocitarios transfundidos. Su relación con la presencia de hemolisis intravascular no pudo ser corroborada.

INTRODUCCION

Definición de anemia

La anemia se define como una condición en la cual el cuerpo humano tiene una cantidad disminuida de eritrocitos circulantes. Se puede definir también como la disminución de la concentración de hemoglobina o masa eritrocitaria comparada con controles pareados por edad. La organización mundial de la salud define anemia como una cifra de hemoglobina (Hgb) < 13 g/dL en hombres adultos y < 12 g/dL en mujeres adultas no embarazadas. (1)

Los valores de hemoglobina varían dependiendo de la región geográfica. En la población mexicana se han descrito intervalos de referencia en adultos > 20 años para eritrocitos (millones/uL) entre 3.87-5.44 para mujeres y 4.39-6.10 para hombres, así como valores de hemoglobina (g/dL) entre 11.7-16.3 para mujeres y 13.8-18.5 para hombres. (2)

Clasificación:

Existen 2 sistemas para clasificar la anemia. El primero la divide en base al tamaño del eritrocito (micro o normocítica). La segunda forma de clasificación se basa en el mecanismo subyacente que produce la anemia: incremento en la pérdida de glóbulos rojos o disminución en la producción de estos. El primer mecanismo se genera si la producción de glóbulos rojos se encuentra aumentada o disminuida, determinada por la cuenta de reticulocitos. Si se encuentra elevada, la hemólisis y pérdida sanguínea serán las principales causas; en cambio, si se encuentra disminuida, sugerirá que la producción de glóbulos rojos puede estar disminuida y se deberán considerar alteraciones en la producción medular. (3)

ANEMIA HEMOLITICA

Definición:

Las anemias hemolíticas son un grupo de trastornos en los que se produce una destrucción precoz del hematíe (hemólisis). El conjunto de manifestaciones derivadas de esta hemólisis es lo que se conoce como síndrome hemolítico. La intensidad del cuadro clínico será más, o menos grave en función del grado de hemólisis, que va desde cuadros leves en los que puede no haber anemia (hemólisis compensada o subclínica) hasta cuadros graves con requerimiento transfusional frecuente. En todos los casos se trata de anemias regenerativas, ya que la hemólisis provoca una respuesta medular que ocasiona un incremento de reticulocitos en la sangre periférica.⁽⁴⁾

Clasificación:

Las anemias hemolíticas se pueden clasificar en función del mecanismo de hemólisis, localización (intravascular-extravascular), fisiopatología (inmune/no inmune) o dependiendo de su velocidad de instauración (agudas/crónicas). Para efectos prácticos, las anemias hemolíticas se pueden clasificar en 2 grandes grupos⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾:

- a) **Hereditarias:** Engloban los trastornos producidos por defectos genéticos en la síntesis de alguna de las partes del hematíe: la hemoglobina (hemoglobinopatías); las proteínas de la membrana (membranopatías) y las enzimas del metabolismo eritrocitario (eritroenzimopatías).
- b) **Adquiridas:** Este grupo engloba las anemias extracorpúsculares (el daño al hematíe es debido a factores extrínsecos al mismo). A efectos prácticos podemos considerar 2 grandes grupos: las que tienen patogenia inmune (destrucción mediada por anticuerpos) y las que presentan daño por un mecanismo no inmune.

Hallazgos de laboratorio:

Además del descenso de la hemoglobina y hematocrito, los hallazgos laboratoriales consistentes con hemólisis incluyen varios parámetros, entre ellos, un conteo elevado de reticulocitos (formas jóvenes de eritrocitos) como un intento de la médula ósea para incrementar la cantidad de eritrocitos. Con la anemia, el porcentaje de reticulocitos puede estar incrementado, pero el número absoluto puede ser diferente, así que un valor más útil es el índice de reticulocitos (la relación entre la hemoglobina o hematocrito del paciente acorde a la edad y género). Otros parámetros útiles en la evaluación de las anemias hemolíticas son:⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾

- Lactato deshidrogenasa (LDH) elevada. La LDH es una enzima que cataliza la conversión de lactato a ácido pirúvico y es liberada al suero cuando las células se hemolizan rápidamente. Es útil en diferenciar hemólisis intravascular (mayor elevación) vs extravascular. Sirve además como parámetro para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que los niveles disminuyen al mismo tiempo que disminuye la hemólisis. La LDH no es específica de la hemólisis, ya que se puede elevar en otras condiciones tales como infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca,

hepatitis, esfuerzo extremo, neoplasias solidas o hematológicas, e incluso deficiencia de vitamina B12. De cualquier manera, en las circunstancias clínicas adecuadas, el incremento en la LDH orienta hacia la presencia de hemolisis.

- Hiperbilirrubinemia indirecta. Cuando los eritrocitos se destruyen rápidamente, se produce un exceso de bilirrubina por la gran cantidad de hemoglobina que es liberada. Dicha hemoglobina es convertida en bilirrubina no conjugada en el bazo y liberada hacia el hígado, el cual no es capaz de conjugar tales cantidades, lo que conlleva a hiperbilirrubinemia. Típicamente, a menos que exista alguna hepatopatía concomitante, la elevación de bilirrubina indirecta es leve y usualmente nunca > 4-5 mg/dL.
- Prueba de antiglobulina directa positiva (Prueba de Coombs). Es positivo en 90% de las anemias hemolíticas autoinmunes, sin embargo, también puede ser positiva en casos de mieloma múltiple, síndrome de inmunodeficiencias y enfermedad renal.
- Frotis de sangre periférica. Tiene un valor fundamental en determinar la causa exacta de la hemolisis, particularmente cuando existe trombocitopenia concomitante. La presencia de esquistocitos o esferocitos orientan hacia la presencia de hemolisis activa.
- Hemoglobinuria y hemosiderinuria. La hemosiderina es un depósito de hierro comúnmente encontrado en los macrófagos, y es un marcador de hemolisis intravascular debido a que se une al hierro a medida que el exceso de hemoglobina se filtra por el riñón. La hemosiderinuria es uno de los marcadores más evidentes de hemolisis intravascular grave.

HEMOLISIS EN VALVULOPATIAS.

Se ha reportado la presencia de hemolisis intravascular en pacientes con prótesis valvulares mecánicas, estenosis valvulares, miocardiopatía hipertrófica e hipertensión pulmonar. La hemolisis es una de las complicaciones potencialmente graves de las prótesis valvulares mecánicas. Su incidencia se ha ido modificando con el paso de los años y el desarrollo de nuevas prótesis valvulares, desde 5-15% en los años 70's hasta < 4% en los años 90's, siendo uno de los principales mecanismos para el desarrollo de hemolisis la fuga paravalvular posquirúrgica (3-6%), por otro lado, se han descrito otros factores que influyen en el desarrollo de fuga paravalvular, como son la endocarditis (hasta 53%), tejido anular friable (15%), infección y tejido anular friable (8%) y efecto de cizallamiento por las suturas (8%).⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

En otros escenarios la anemia hemolítica se ha documentado en casos de reparación mitral fallida, (señalando el papel crucial de las suturas quirúrgicas como material extraño en desarrollo de flujos turbulentos que generan la hemolisis); en endotelización deficiente de los anillos para anuloplastia utilizados para la reparación mitral (la cual es causada por jets de insuficiencia residual, lo cual predispone al desarrollo de hemolisis posoperatoria, siendo hasta 19% la causa de re intervención quirúrgica). Por ecocardiografía, los pacientes con hemolisis después de una reparación mitral tienen patrones hidrodinámicos de fragmentación, colisión y desaceleración rápida, los cuales causan fuerzas de cizallamiento importante. ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Aunque la hemolisis significativa relacionada con válvulas nativas es rara, los cardiólogos deben considerar la posibilidad de hemolisis intravascular en pacientes con enfermedad cardíaca valvular. Dicha hemolisis es causada por alteraciones de los flujos intracardiacos. En tales alteraciones los jets de alta velocidad incrementan las fuerzas de cizallamiento que destruyen la membrana eritrocitaria lo que resulta en la hemolisis intravascular, ya sea en eritrocitos propensos a hemolizarse (inmaduros), o si las fuerzas de los jets son lo suficientemente intensas, en eritrocitos normales. Jacobson et al⁽¹⁷⁾ reportaron en pacientes con estenosis aórtica, que la hemolisis intravascular se desarrolla cuando los gradientes de presión a través de la válvula aórtica son ≥ 50 mmHg., las fuerzas de cizallamiento pueden exceder las 4000 dynas/cm²; teóricamente, la fuerza de cizallamiento de más de 3000 dynas/cm² puede causar la fragmentación de los eritrocitos. Así mismo, Sugiura et al⁽¹⁸⁾ reportaron la presencia de hemolisis intravascular en pacientes con estenosis aórtica moderada a grave, y que la gravedad de la hemolisis estaba relacionada con la velocidad del flujo a través de la válvula aórtica.

Como se describió previamente, se han reportado casos de hemolisis intravascular en pacientes con reparación mitral incompleta, sin embargo, en pacientes con insuficiencia mitral nativa no ha sido

evaluado a detalle. Nuevamente el grupo de trabajo de Sugiura et al⁽¹⁹⁾ evaluó la presencia de hemolisis intravascular mediante la medición de la creatina eritrocitaria en 29 pacientes con insuficiencia mitral primaria de grado moderado a grave, encontrando que la hemolisis intravascular se asoció con la presencia de anemia subclínica en pacientes con jets excéntricos debido a la destrucción de los eritrocitos por el choque del jet contra la pared auricular.

ANEMIA Y CIRUGIA CARDIACA

La presencia de anemia se ha relacionado con desenlaces adversos en pacientes sometidos a implantes percutáneos valvulares, así como en pacientes sometidos a cirugías cardíacas, afectado tanto la sobrevida, como la estancia intrahospitalaria y los requerimientos transfusionales peri y postquirúrgicos⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾. Así mismo, se ha relacionado la presencia de anemia como un factor predictor de mejoría en el grado de insuficiencia (mayor plasticidad mitral) en pacientes con insuficiencia mitral de origen isquémico.⁽²⁴⁾

VALVULOPATIA MITRAL.

La válvula mitral (VM) es una estructura anatómica compuesta de dos velos, el anillo mitral, el aparato subvalvular y el ventrículo izquierdo (VI). Los velos anterior y posterior se unen al tejido fibromuscular del anillo y al aparato subvalvular mediante las cuerdas tendinosas.(25)(26)

Estenosis mitral

La estenosis mitral (EM) consiste en la restricción de la VM que produce una limitación significativa al flujo diastólico desde la AI al VI generando un gradiente de presión entre ambos. La principal causa de EM en países en vías de desarrollo es la fiebre reumática (FR). Es más frecuente en mujeres jóvenes. Su presentación puede ser aislada (25% de los casos), y en concomitancia con insuficiencia mitral (IM) (40%). El compromiso de otra válvula se da en el 38% de los pacientes (aórtica 35%; tricúspide 6%). Cuando el área de la VM es igual o menor de $1,5 \text{ cm}^2$ se considera EM significativa. La transmisión retrograda pasiva de las presiones elevadas en la EM condiciona cambios en la vasculatura pulmonar con hipertensión pulmonar, dilatación de cavidades derechas e hipertensión venosa sistémica.(25)

Las guías de manejo de la enfermedad valvular cardiaca de la sociedad americana del corazón y el colegio americano de cardiología (AHA/ACC) define estadios de estenosis mitral:(27)

- Estadio A “en riesgo” de estenosis mitral, donde la valvular mitral esta engrosada y en domo durante la diástole.
- Estadio B “EM progresiva”, en donde el área valvular es $>1.5 \text{ cm}^2$, sin compromiso hemodinámico.
- Estadio C “EM asintomática grave”, donde el área valvular es $< 1.5 \text{ cm}^2$.
- Estadio D “EM sintomática grave”, donde el área valvular es $< 1.5 \text{ cm}^2$.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) 2D es el método más preciso para diagnosticar y evaluar la morfología y las consecuencias hemodinámicas de la EM. Los hallazgos más característicos de la EM reumática son engrosamiento valvular, apertura de los velos en cúspide y fusión de las comisuras. Se considera EM severa si existe un área valvular menor de 1.5 cm^2 , un gradiente medio mayor de 10 mm Hg y una presión sistólica pulmonar superior a 50 mm Hg. Otras características importantes son la localización de la calcificación o la simetría de la fusión comisural.(25)(27)(28)

Insuficiencia mitral

La insuficiencia mitral (IM) se define como un flujo sistólico retrógrado desde el VI a la AI. El correcto funcionamiento de la VM depende de la perfecta función de la compleja interacción entre velos, aparato subvalvular mitral (cuerdas tendinosas y músculos papilares), anillo mitral y VI, de manera que cualquier alteración de estos componentes puede ser causa de insuficiencia de la válvula. Se considera que la IM es

orgánica o primaria cuando es debida a un daño estructural de algún componente de la válvula y que la IM es funcional o secundaria cuando la válvula es normal pero no cierra adecuadamente por desajuste entre las fuerzas de cierre y de tracción, habitualmente por disfunción del VI.⁽²⁵⁾ El aparato valvular mitra es una estructura compleja compuesta de varias partes que interaccionan en conjunto de forma altamente coordinada. El anillo mitral es una estructura fibromuscular con forma de silla de montar en el cual se unen los velos anterior y posterior. Las valvas tienen una superficie auricular lisa libre de fijaciones y una superficie ventricular en el cual los músculos papilares anterolateral y posteromedial se unen por medio de una serie de cuerdas tendinosas intrincadas.⁽²⁹⁾

Clasificación

La insuficiencia mitral se puede dividir en 2 categorías principales: primaria (u orgánica) y secundaria (o funcional) basados en la anomalía que produce la insuficiencia. En La insuficiencia mitral primaria la causa de la insuficiencia es una anomalía intrínseca de aparato valvular. En la insuficiencia mitral secundaria las valvas son normales, y la mala coaptación e insuficiencia resultan de la alteración de 1 o mas componentes del aparato mitral, principalmente secundario a remodelado ventricular o auricular.⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

Etiología

En la IM primaria u orgánica, el origen de la enfermedad tiene lugar en la válvula, siendo la causa más común la IM degenerativa (60%). Este es un espectro de enfermedad que va desde la degeneración mixomatosa hasta la deficiencia fibroelástica. Otras causas de IM incluyen la cardiopatía reumática (principal causa en países en desarrollo), la ruptura de un músculo papilar por infarto (hasta 25%); la calcificación del anillo o la endocarditis infecciosa. También se produce IM orgánica en enfermedades del tejido conectivo y ciertas anomalías congénitas (hendidura mitral).⁽²⁵⁾⁽²⁹⁾⁽³¹⁾

Fisiopatología

En las etapas iniciales de la insuficiencia mitral, el estrés parietal del ventrículo izquierdo es contrarrestado por el incremento del acortamiento fraccional debido a la vía de escape de baja resistencia hacia la aurícula. La insuficiencia mitral crónica genera una dilatación progresiva del VI. La pura dilatación progresiva del VI por se puede generar incremento de la insuficiencia debido a la alteración de la geometría ventricular y dilatación del anillo. Este desenlace conduce al incremento en las presiones telediastólicas y eventualmente a un estado de hipocontractilidad, con disminución de las miofibrillas e incremento en la fibrosis intersticial. De manera importante, la disfunción ventricular irreversible puede ocurrir antes del inicio de los síntomas.⁽³⁰⁾

Evaluación del grado de insuficiencia.

La ecocardiografía con Doppler es la modalidad mas sensible para la detección de la insuficiencia mitral. Dentro de las modalidades Doppler, el Doppler color es el método de escrutinio inicial, ya que localiza el origen y la dirección dentro de la aurícula izquierda, además que proporciona una evaluación a groso modo

de la severidad. Los índices por Doppler pulsado proporcionan información confirmatoria independientemente de la severidad de la insuficiencia (al evaluar el flujo en las venas pulmonares, volumen de afluencia mitral y flujos sistémicos). El registro del jet de insuficiencia con Doppler continuo permite evaluar el impacto hemodinámico de la insuficiencia mitral por medio de la representación de la diferencia de presiones instantánea entre el VI y la AI.⁽²⁹⁾

ESTENOSIS AORTICA

La estenosis aortica es una enfermedad progresiva en la que el estadio final se caracteriza por la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, lo que genera un gasto cardiaco inadecuado, disminución de la capacidad de ejercicio, insuficiencia cardiaca y muerte de causas cardiovasculares. La prevalencia de la estenosis aortica es de 0.2% en adultos entre las edades 50- 59 años, pero incrementa hasta 9.8% en los octogenarios, con una prevalencia general de 2.8% en adultos mayores de 75 años. Aunque la mortalidad no se encuentra incrementada cuando la estenosis aortica es asintomática, la tasa de muerte es mas del 50% a 2 años para los pacientes que desarrollan síntomas a menos que se realice el cambio valvular de manera oportuna. El espectro de la estenosis aórtica inicia con el riesgo de cambios en las valvas y progresa de lesiones tempranas a la obstrucción valvular, la cual es inicialmente leve a moderada, pero eventualmente se convierte en grave, con o sin síntomas clínicos. La gravedad de la estenosis aortica se caracteriza de mejor manera por la integración de información relacionada a la anatomía y hemodinámica de la válvula, síntomas, y la respuesta ventricular a la sobrecarga de presión.⁽³²⁾

El ecocardiograma es la herramienta diagnostica clave. Confirma la presencia de estenosis aortica, evalúa el grado de calcificación, la función ventricular izquierda y el grosos parietal; detecta la presencia de otras patologías valvulares o aorticas y proporciona información pronostica. La ecocardiografía Doppler es la técnica preferida para evaluar la gravedad de la estenosis aortica. Aunque el área valvular representa, desde una perspectiva teórica, la mediada ideal para evaluar la gravedad de la estenosis aórtica, tiene limitaciones técnicas en la practica clínica. Se debe considerar, para tomar decisiones clínicas, siempre en conjunto con la velocidad de flujo, el gradiente de presión media (la medición las solida), función ventricular, tamaño y grosos de la pared ventricular, grado de calcificación, presión sanguínea y la clase funcional. Los pacientes hipertensos descontrolados se deben de valorar cuando se encuentren en metas de presión arterial. En base a esto se pueden definir 4 categorías de la estenosis aortica:⁽²⁸⁾

- Estenosis aortica de alto gradiente: Área valvular < 1 cm, gradiente medio > 40 mmHg,
- Estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente con fracción de expulsión deprimida: Área valvular < 1 cm, gradiente medio < 40 mmHg, FEVI < 50%, volumen latido indexado < 35 ml/m². En estos casos es particularmente útil la evaluación de la reserva contráctil por medio de la ecocardiografía con estrés a dosis bajas de dobutamina, ya que la presencia de reserva contráctil mejora el pronostico posquirúrgico de estos pacientes. Así mismo es útil para descartar la presencia de pseudoestenosis aortica grave.
- Estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente con fracción de expulsión preservada: Área

valvular < 1 cm, gradiente medio < 40 mmHg, FEVI $> 50\%$, volumen latido indexado < 35 ml/m². Es particularmente de ayuda en este subgrupo de pacientes la búsqueda por otros medios (como la medición de calcio total valvular por tomografía) para corroborar el diagnóstico.

- Estenosis aortica de flujo normal y bajo gradiente Área valvular < 1 cm, gradiente medio < 40 mmHg, FEVI $> 50\%$, volumen latido indexado > 35 ml/m².

Indicaciones de tratamiento

Los desenlaces clínicos en pacientes con estenosis aortica están determinados principalmente por los síntomas clínicos, la gravedad de la obstrucción valvular y la respuesta ventricular a la obstrucción. La evaluación de estos pacientes y la toma de decisiones debe tener en cuenta estos 3 factores. La presencia o ausencia de síntomas es el elemento clave. Existe evidencia robusta que el remplazo valvular aórtico prolonga la vida de los pacientes sintomáticos, independientemente del tipo o gravedad de los síntomas o la respuesta a tratamiento médico. En un paciente con síntomas típicos, una velocidad máxima transvalvular de ≥ 4 m/seg, en conjunto con valvas calcificadas, confirma el diagnóstico de estenosis aortica grave. Los objetivos de la intervención en estenosis aortica son aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y calidad de vida, y prolongar la expectativa de vida. Algunos beneficios indirectos incluyen mejoría en la función ventricular y la regresión de la hipertrofia ventricular.⁽³²⁾

Esta indicada la intervención en pacientes sintomáticos con estenosis aortica grave de alto gradiente, así como en aquellos asintomáticos con bajo flujo-bajo gradiente con FEVI deprimida y reserva contráctil presente. Se debe considerar la intervención valvular en pacientes sintomáticos con estenosis aortica de bajo flujo-bajo gradiente con FEVI preservada una vez que se confirma la estenosis aortica grave. En aquellos pacientes que tengan FEVI deprimida sin reserva contráctil, se puede considerar el tratamiento si se corrobora la gravedad de la estenosis por otros métodos (como tomografía por ejemplo).⁽²⁸⁾⁽³³⁾

JUSTIFICACION

La presencia de anemia hemolítica grave en pacientes con prótesis valvulares es una indicación para someter al paciente a cirugía de recambio valvular, sin embargo, la presencia de hemolisis en pacientes con valvulopatía nativa no ha sido descrita a detalle. Se ha reportado que las valvulopatías aórtica y mitral graves se asocian a hemolisis intravascular subclínica, y la anemia resultante es un dato que deteriora el pronóstico de los pacientes que son sometidos a cambio valvular. Sin embargo, este tipo de hemolisis es poco diagnosticada y poco se sabe de su pronóstico en cirugía cardíaca, pero, además, no está claro si el tipo de lesión valvular (estenosis, insuficiencia o doble lesión) se asocian en mayor o menor grado con hemolisis intravascular. Mediante la realización de este estudio se pretende generar conocimiento acerca de la relación que existe entre la valvulopatía nativa de sujetos adultos con la presencia de hemolisis intravascular y su relación con el pronóstico posquirúrgico.

OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Evaluar el tipo de lesión valvular y su asociación con la presencia de hemolisis intravascular.

Objetivos Específicos:

1. Evaluar el pronóstico de los pacientes con hemolisis intravascular clínica o subclínica, en el periodo postoperatorio inmediato y mediato de cirugía de cambio valvular.

HIPOTESIS

La lesión valvular nativa grave con indicación quirúrgica se asocia con la presencia de hemólisis intravascular que puede tener manifestación clínica o ser subclínica, pero contribuye con un pronóstico posquirúrgico más adverso de los pacientes sometidos a cambio valvular.

MATERIAL Y METODOS

1. **Diseño del estudio:** Cohorte, prospectivo, observacional, descriptivo, analítico.
2. **Población de estudio**
 - a) **Población objetivo:** Pacientes de la clínica de cirugía electiva, con diagnóstico de valvulopatía aortica, mitral de etiología reumática o degenerativa, que fueron enviados para programación de cirugía cardiaca de reemplazo valvular.
 - b) **Población elegible:** Pacientes en el programa de cirugía electiva con lesión valvular que requieran cambio valvular con o sin anemia hemolítica y que cuenten con un ecocardiograma bidimensional completo para la evaluación de los jets.
3. **Criterios de inclusión:**

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión | Criterios de eliminación |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - >18 años, -Genero indistinto -Con expediente clínico del instituto -Con valvulopatía aortica, mitral o combinada de etiología primaria documentada por ecocardiografía Doppler/2D. | <ul style="list-style-type: none"> - Edad < 18 años - Diagnóstico previo de anemia hemolítica de cualquier etiología - Enfermedad de la medula ósea de cualquier tipo o afección de >2 líneas celulares en la BHC - Enfermedades autoinmunes confirmadas. - En tratamiento con agentes quimioterapéuticos o en sustitución de hierro. - Cáncer activo - Hemorragia activa o dentro de los 30 días previos. - Enfermedades tiroideas - Portador de prótesis cardiaca o dispositivos intracardiacos. - Cardiopatía congénita previa. - Tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min - Trastornos de malabsorción intestinal. - Hepatopatía en fases avanzadas (Child C) - Infarto de miocardio < 30 días. - Valvulopatía de origen infeccioso (endocarditis subaguda). - Valvulopatía mitral de etiología isquémica. | <ul style="list-style-type: none"> - Detección de cualquier enfermedad de los criterios de exclusión posterior a su inclusión en el estudio. - Deseo explicito del sujeto de abandonar el estudio. - Falta de información relevante para realizar el análisis. |

4. **Tamaño muestral:** Se calculo una N estimada de 53 sujetos por grupo de estudio para obtener un poder estadístico de 0.80, con tamaño de efecto 0.25 y probabilidad de error-alfa 0.05.

5. Especificación de variables (Operacionalización)

| <i>Variable de interés</i> | <i>Definición conceptual</i> | <i>Tipo de variable</i> | <i>Unidad de medida</i> |
|---|---|---------------------------------------|---|
| <i>Tipo de valvulopatía</i> | <i>Enfermedad aislada o combinada de las válvulas aórtica, mitral y tricuspídea</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Aórtica, mitral, multivalvular</i> |
| <i>Tipo de lesión valvular</i> | <i>Tipo de lesión de la(s) válvulas cardíacas</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Estenosis, insuficiencia, doble lesión</i> |
| <i>Mortalidad</i> | <i>Mortalidad por cualquier causa durante el internamiento</i> | <i>Cualitativa nominal dicotómica</i> | <i>Murió/ no murió</i> |
| <i>Días TPQ</i> | <i>Días de estancia en la terapia intensiva posquirúrgica</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>Días</i> |
| <i>Días EIH</i> | <i>Días de estancia intrahospitalaria</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>Días</i> |
| <i>CE transfundidos</i> | <i>Numero de concentrados eritrocitarios transfundidos durante su internamiento.</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>unidad</i> |
| <i>Tiempo de pinzamiento Aórtico</i> | <i>Tiempo de pinzamiento aórtico durante la cirugía de reemplazo valvular</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>Minutos</i> |
| <i>Tiempo de CEC</i> | <i>Tiempo de circulación extracorpórea total</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>Minutos</i> |
| <i>Velocidad máxima transvalvular</i> | <i>Velocidad máxima a través de la válvula medida por Doppler continuo</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>m/seg</i> |
| <i>Área Valvular</i> | <i>Área valvular</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>cm²</i> |
| <i>Vena contracta</i> | <i>Diámetro del flujo de insuficiencia valvular medido inmediatamente después del orificio regurgitante</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>mm</i> |
| <i>Volumen Regurgitante</i> | <i>Volumen de sangre regurgitante</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>ml</i> |
| <i>fracción Regurgitante</i> | <i>Porcentaje del volumen sanguíneo regurgitante</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>%</i> |
| <i>Presión sistólica de la Arteria Pulmonar</i> | <i>Presión en la arteria pulmonar durante la sístole medido por Doppler continuo</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>mmHg</i> |
| <i>Gradiente de presión medio</i> | <i>Diferencia de presión entre 2 cámaras cardíacas medido por Doppler continuo</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>mmHg</i> |
| <i>FEVI</i> | <i>fracción de expulsión del ventrículo izquierdo</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>%</i> |
| <i>Hemolisis subclínica</i> | <i>Presencia de marcadores bioquímicos de hemolisis sin descenso de la cifra de Hgb</i> | <i>Cualitativa nominal dicotómica</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Hemolisis clínica</i> | <i>Presencia de marcadores bioquímicos de hemolisis con descenso de la cifra de Hgb</i> | <i>Cualitativa nominal dicotómica</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Deficiencia Funcional de Fe⁺</i> | <i>Saturación de transferrina < 20% con ferritina > 100 ng/mL</i> | <i>Cualitativa nominal dicotómica</i> | <i>Si/No</i> |

| | | | |
|---|--|---------------------------------------|------------------------------------|
| <i>Deficiencia Absoluta de Fe+</i> | <i>Ferritina sérica < 100 ng/mL</i> | <i>Cualitativa nominal dicotómica</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Tipo de Jet</i> | <i>dirección del flujo de insuficiencia valvular</i> | <i>Cualitativa nominal dicotómica</i> | <i>Central, excéntrico</i> |
| <i>FEVI < 50%</i> | <i>FEVI < 50%</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Accidente quirúrgico</i> | <i>Desarrollo de alguna complicación intraoperatoria</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Uso de Custodiol</i> | <i>Uso de custodiol como cardiología</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Tipo de cardioplejia</i> | <i>Forma de administrar la cardioplejia</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Anterior, retrograda, mixta</i> |
| <i>Hemorragia mayor a lo habitual</i> | <i>hemorragia > 300 ml la primera hora después de la intervención, > 200 ml en la segunda hora y >100 ml de la tercera hora en adelante</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Endocarditis</i> | <i>Desarrollo de endocarditis desde el periodo posoperatorio y hasta su egreso hospitalario</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Mediastinitis</i> | <i>Desarrollo de mediastinitis desde el periodo posoperatorio y hasta su egreso hospitalario</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Neumonía</i> | <i>Desarrollo de neumonía desde el periodo posoperatorio y hasta su egreso hospitalario</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Reintervención por derrame pleural</i> | <i>Desarrollo de derrame pleural que requiera drenaje percutáneo/quirúrgico</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Reintervención por derrame pericárdico</i> | <i>Desarrollo de derrame pericárdico que requiera drenaje percutáneo/quirúrgico</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Elevación de enzimas Hepáticas</i> | <i>Elevación de TGO/TGP desde el periodo posoperatorio y hasta su egreso hospitalario</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Lesión renal aguda</i> | <i>Elevación de la cifra de creatinina sérica > 2 mg/dL o uresis < 500 ml/6 hr</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Disfunción de prótesis</i> | <i>Presencia de disfunción de la prótesis valvular desde el periodo posoperatorio y hasta su egreso hospitalario</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Hemorragia Mayor no quirúrgica</i> | <i>Desarrollo de hemorragia de causa no quirúrgica clínicamente significativa que requiera transfusión sanguínea.</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Choque postquirúrgico</i> | <i>Desarrollo de hipoperfusión tisular después de la cirugía de cambio valvular.</i> | <i>Cualitativa nominal</i> | <i>Si/No</i> |
| <i>Edad</i> | <i>Años de vida cumplidos al ingreso</i> | <i>Cuantitativa discontinua</i> | <i>Años</i> |

| | | | |
|-------------------------|--|--------------------------|---------------------------|
| Tensión arterial | Valor de presión sanguínea | Cuantitativa continua | mmHg |
| Frecuencia cardíaca | Numero de latidos cardiacos por minuto | Cuantitativa discontinua | Latidos/minuto |
| Frecuencia respiratoria | Numero de respiraciones por minuto | Cuantitativa discontinua | Respiraciones / minuto |
| Temperatura | Temperatura corporal | Cuantitativa continua | °C |
| Peso | Peso del paciente a su ingreso | Cuantitativa continua | Kg |
| Talla | Altura del paciente al ingreso | Cuantitativa continua | Metros |
| IMC | Relación del peso entre la talla al cuadrado | Cuantitativa continua | Kg/m2 |
| Glucosa | Valor sérico de glucosa | Cuantitativa continua | mg/dL |
| BUN | Valor de nitrógeno ureico plasmático | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Creatinina | Valor de creatinina plasmática | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Ácido Úrico | Valor de ácido úrico plasmático | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Proteínas totales | Valor sérico de proteínas plasmáticas | Cuantitativa continua | g/dL |
| Albumina | Valor sérico de albumina | Cuantitativa continua | g/dL |
| TGO | Valor sérico de transaminasa glutámico- oxalacética | Cuantitativa continua | UI/L |
| TGP | Valor sérico de transaminasa glutámico- pirúvica | Cuantitativa continua | UI/L |
| LDH | Valor sérico de lactato deshidrogenasa | Cuantitativa continua | UI/L |
| FA | Valor sérico de fosfatasa alcalina | Cuantitativa continua | UI/L |
| BT | Valor sérico de bilirrubina total | Cuantitativa continua | mg/dL |
| BD | Valor sérico de bilirrubina directa | Cuantitativa continua | mg/dL |
| BI | Valor sérico de bilirrubina indirecta | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Sodio | Valor sérico de sodio | Cuantitativa continua | mmol/L |
| Potasio | Valor sérico de potasio | Cuantitativa continua | mmol/L |
| Cloro | Valor sérico de cloro | Cuantitativa continua | mEq/L |
| Calcio | Valor sérico de calcio | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Fosforo | Valor sérico de fosforo | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Magnesio | Valor sérico de magnesio | Cuantitativa continua | mg/dL |
| TP | Tiempo de protrombina | Cuantitativa continua | segundos |
| INR | Relación del tiempo de protrombina y el tiempo control | Cuantitativa continua | |
| TTPa | Tiempo de tromboplastina parcial activado | Cuantitativa continua | segundos |
| Leucocitos | Valor plasmático de leucocitos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 / μ L |
| Neutrófilos totales | Valor plasmático de neutrófilos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 / μ L |
| Linfocitos totales | Valor plasmático de linfocitos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 / μ L |
| Monocitos totales | Valor plasmático de monocitos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 / μ L |
| Eosinófilos totales | Valor plasmático de Eosinófilos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 / μ L |
| Glóbulos rojos | Cifra plasmática de eritrocitos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^6 / μ L |
| Hemoglobina | Valor plasmático de hemoglobina | Cuantitativa continua | g/dL |
| Hematocrito | Porcentaje de glóbulos rojos plasmáticos | Cuantitativa continua | % |

| | | | |
|-------------------------------|--|---------------------------------|-----------------------------|
| <i>VCM</i> | <i>Volumen corpuscular medio</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>fL</i> |
| <i>HCM</i> | <i>Hemoglobina corpuscular medio</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>pg</i> |
| <i>CMHC</i> | <i>Concentración media de hemoglobina corpuscular</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>g/dL</i> |
| <i>Plaquetas</i> | <i>Cifra plasmática de plaquetas</i> | <i>Cuantitativa discontinua</i> | <i>1x10³ /uL</i> |
| <i>ADE</i> | <i>Ancho de distribución eritrocitaria</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>Número absoluto</i> |
| <i>Reticulocitos</i> | <i>Porcentaje de reticulocitos sanguíneos</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>%</i> |
| <i>Índice reticulocitario</i> | <i>Índice ajustado de reticulocitos en relación con el hematocrito</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>Numero absoluto</i> |
| <i>Ferritina</i> | <i>Valor plasmático de ferritina</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>ng/L</i> |
| <i>Fe+ sérico</i> | <i>Valor plasmático de Hierro total</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>g/dL</i> |
| <i>Fe+ saturación</i> | <i>Porcentaje de saturación de transferrina</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>%</i> |
| <i>TIBC</i> | <i>Capacidad de fijación total de hierro</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>mcg/dL</i> |
| <i>PCR</i> | <i>Valor de Proteína C reactiva sérica</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>mg/L</i> |
| <i>VSG</i> | <i>Velocidad de sedimentación globular</i> | <i>Cuantitativa continua</i> | <i>mm/hr</i> |

6. Evaluación de los desenlaces:

Se revisó la evolución de los pacientes durante la hospitalización, se tomaron en consideración los días de estancia intrahospitalaria, los días de la estancia en terapia, el número de paquetes globulares trasfundidos, el alta hospitalaria o la muerte.

7. Recolección de datos:

Se reclutó a todo sujeto con diagnóstico de valvulopatía aórtica, mitral y/o tricúspideas grave que estén en la clínica de cirugía electiva próximos a su cirugía y que autoricen su participación mediante la firma del consentimiento informado. Se revisó el expediente clínico de los sujetos incluidos para la recolección de datos generales, características antropométricas, bioquímicas y reporte de ecocardiograma transtorácico para obtener las variables de interés mediante el llenado del formato de recolección de datos (anexo 1). En caso de no contar con datos ecocardiográficos suficientes se realizará un ecocardiograma prequirúrgico complementario dirigido a la obtención de los jets y la velocidad de choque de estos contra las estructuras cercanas, además de su distribución en las cavidades. Una vez registrados los datos de interés y para fines del análisis se categorizaron a los sujetos de estudio de acuerdo con la valvulopatía identificada en 3 grupos: Aórtico, Mitral o multivalvular (cuando cursen con ≥ 2 válvulas con indicación de intervención). Se realizó al momento de su ingreso a la clínica de cirugía electiva la determinación de biometría hemática completa y marcadores séricos de hemólisis. En caso de documentarse alteraciones morfológicas que sugieran alguna etiología congénita de anemia hemolítica (no diagnosticada previamente) se excluirá del estudio y se realizará en caso necesario prueba de Coombs. En aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía de cambio valvular, se registraron los días de estancia en terapia intensiva, días de estancia intrahospitalaria, número de concentrados eritrocitarios transfundidos, morbilidad y mortalidad intrahospitalaria en caso de presentarse. Se definió la presencia de anemia hemolítica cuando la cifra de hemoglobina en promedio sea < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres que residan o provengan de sitios con una altitud > 1500 m sobre el nivel del mar y < 11 g/dL para hombres y < 10 g/dL para mujeres que residan a nivel del mar y hasta < 1500 m sobre el nivel del mar junto con evidencia bioquímica sugerente de hemólisis intravascular: índice reticulocitario > 2 , LDH > 270 U/L, o bilirrubina indirecta > 1 mg/dL. Se consideró hemólisis subclínica cuando únicamente exista evidencia bioquímica de hemólisis y la cifra de hemoglobina se encontró normal.

8. Análisis de resultados.

Se realizó estadística descriptiva para las variables de interés. Las variables cualitativas fueron expresadas en razones y proporciones, las variables cuantitativas fueron evaluadas para conocer su distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, posteriormente expresaron en media y desviación estándar o mediana y rangos según fuera necesario. Se implementarán pruebas paramétricas cuando la distribución de los datos sea normal y no paramétricas en el caso contrario. Se calculará el análisis de la varianza para relacionar el tipo de valvulopatía con los valores séricos de los marcadores de hemolisis. El análisis estadístico entre los grupos se realizará mediante el análisis de varianza unidireccional seguido de la prueba de Wilcoxon en caso de encontrarse diferencia significativa. Se realizará correlación de Pearson para las variables cuantitativas de interés y en caso necesario análisis mediante regresión lineal múltiple. Una vez obtenidas las frecuencias de morbilidad y mortalidad se relacionarán con la presencia de hemolisis, se consideró significativa una $p < 0.05$.

9.- Implicaciones Éticas del Estudio

La participación del sujeto de estudio será voluntaria y previa aceptación y firma de consentimiento informado, se realizará el reclutamiento de pacientes en el departamento de consulta externa siendo su participación libre. Una vez aceptada su participación se le realizará determinación de los marcadores séricos de interés mediante la obtención de muestras sanguíneas por punción en brazo, cuyos riesgos, aunque mínimos son prácticamente locales, como la punción venosa traumática y aparición de un hematoma y en menor frecuencia flebitis. Debido a que no se realizaran intervenciones procedimentales, farmacológicas ni modificaciones al tratamiento médico, no existe riesgo de afectar su evolución o respuesta al tratamiento por su participación en el estudio. Los datos obtenidos del paciente, familiar responsable y expediente clínico serán manejados totalmente de forma confidencial.

RESULTADOS:

Inclusión de sujetos

Se incluyeron 25 sujetos durante el periodo enero a marzo 2020, quienes cumplían los criterios de inclusión y aceptaron, mediante firma de consentimiento informado participar en el estudio. Se eliminaron a 2 sujetos por no contar con parámetros bioquímicos completos. Para los desenlaces posquirúrgicos se analizaron los datos de los 20 sujetos que fueron sometidos a cirugía (3 sujetos se encuentran en espera del procedimiento quirúrgico)

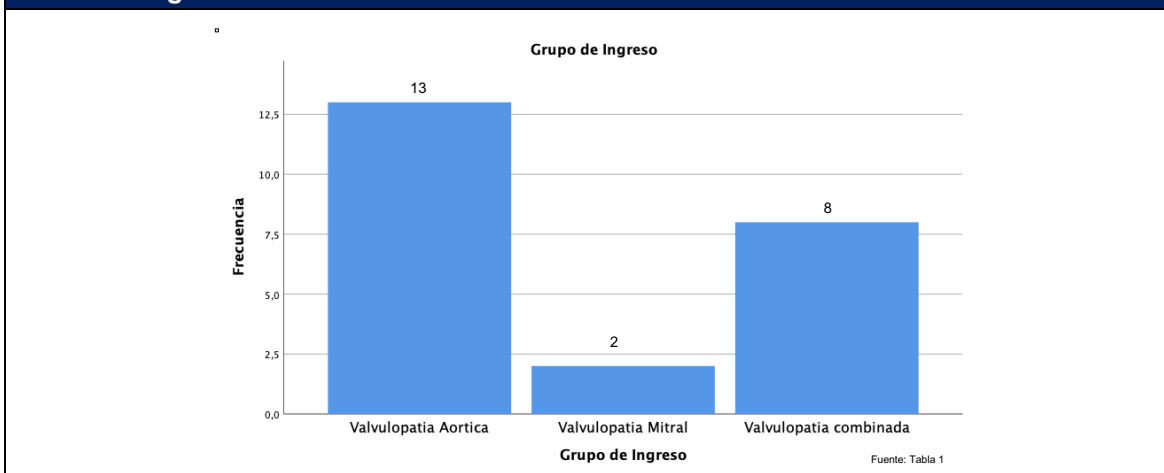
Características basales

Se seleccionaron 23 sujetos con diagnóstico de cardiopatía valvular grave con criterios de cirugía, los cuales fueron categorizados 3 grupos de acuerdo con el tipo de valvulopatía al momento de su inclusión al estudio.

Tabla 1.- Categorización por tipo de valvulopatía de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología.

| Grupo de ingreso | Variable | Frecuencia, (%) |
|------------------|------------------------|-----------------|
| | Valvulopatía Aortica | 13, (56.5) |
| | Valvulopatía Mitral | 2, (8.7) |
| | Valvulopatía combinada | 8, (34.8) |
| | Total | 23, (100.00) |

Grafico 1.- Categorización por tipo de valvulopatía de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología.

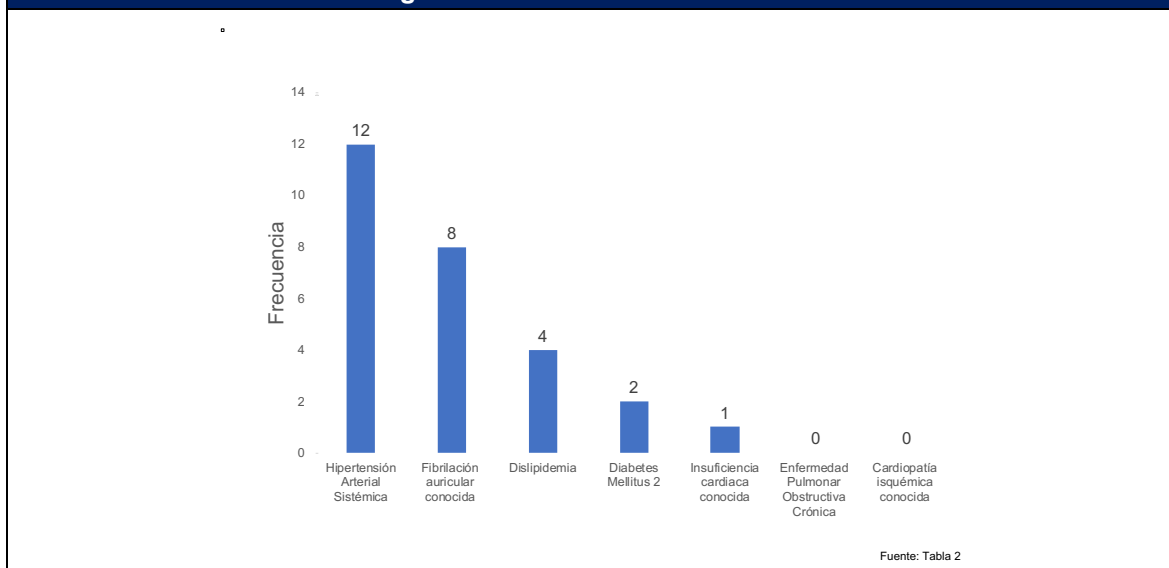


De ellos 13 casos (56.5%) correspondieron al sexo masculino, y 12 (52.5%) cursaban con hipertensión arterial sistémica. El resto de las características se muestra en la tabla 2.

Tabla 2.- Caracterización y frecuencia de comorbilidades de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología.

| Característica | Frecuencia |
|---|---------------|
| Edad, X años (DE) | 53.17 (17.39) |
| Genero, | |
| Hombre, frecuencia (%) | 13 (56.5) |
| Mujer, frecuencia (%) | 10 (43.5) |
| Comorbilidades, frecuencia (%) | |
| Hipertensión Arterial Sistémica | 12 (52.5) |
| Diabetes Mellitus 2 | 2 (8.70) |
| Dislipidemia | 4 (17.40) |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica | 0 (0.00) |
| Fibrilación auricular conocida | 8 (34.80) |
| Cardiopatía isquémica conocida | 0 (0.00) |
| Insuficiencia cardiaca conocida | 1 (4.30) |

Grafico 2.- Caracterización y frecuencia de comorbilidades de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología.

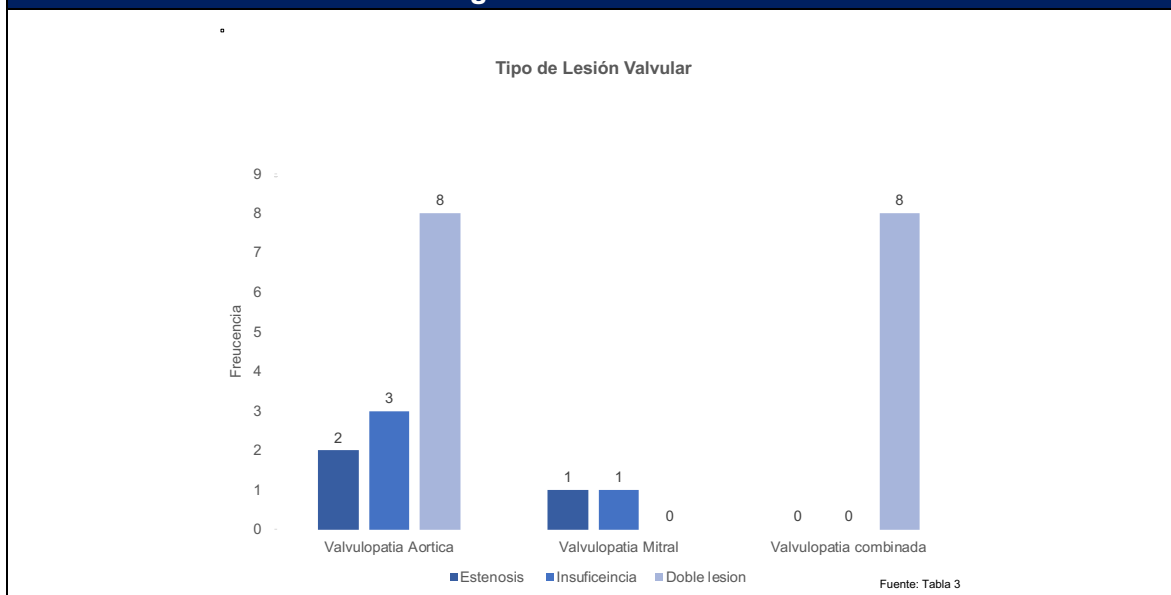


La doble lesión fue el tipo de lesión valvular mas frecuente (69.5%). El resto de las lesiones valvulares se muestran en la tabla 3.

Tabla 3.- Tipo de lesión valvular por grupo de ingreso de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología.

| Tipo de lesión valvular | Variable | Frecuencia, (%) |
|-------------------------|---------------|-----------------|
| | Doble lesión | 16, (69.56) |
| | Estenosis | 3, (13.04) |
| | Insuficiencia | 4, (17.40) |
| | Total | 23, (100.00) |

Grafico 3.- Tipo de lesión valvular por grupo de ingreso de los sujetos de estudio incluidos al programa de cirugía electiva en el periodo enero 2020 a marzo 2020 en el Instituto Nacional de Cardiología.



Las características bioquímicas, de citometría hemática y desenlaces posquirúrgicos se muestran en las tablas 4, 5 y 6 respectivamente.

Tabla 4.- Características Bioquímicas de los pacientes.

| CARACTERÍSTICA, X̄ (DE) | GRUPOS DE ESTUDIO | | | p |
|----------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| | ESTENOSIS N= 3 | INSUFICIENCIA N= 4 | DOBLE LESION N= 16 | |
| Glucosa, mg/dl | 103.96 (19.94) | 99.15 (11.23) | 102.37 (19.59) | 0.93 |
| BUN, mg/dl | 16,6 (6,63) | 18,96 (3,11) | 14,34 (2,78) | 0.046 |
| Creatinina, mg/dl | 0.99 (0.31) | 0.81 (0.25) | 0.82 (0.16) | 0.35 |
| Ácido úrico, mg/dl | 5.48 (1.60) | 6.91 (1.74) | 5.95 (1.04) | 0.24 |
| PT, g/dl | 7.34 (0.44) | 6.90 (0.48) | 7.29 (0.35) | 0.22 |
| Albumina, g/dl | 4.52 (0.50) | 4.30 (0.16) | 4.30 (0.25) | 0.38 |
| TGO, U/L | 16.33 (1.47) | 21.57 (2.31) | 21.93 (5.34) | 0.17 |
| TGP, U/L | 13.13 (2.75) | 29.57 (8.91) | 23.96 (12.06) | 0.12 |
| LDH, U/L | 180.50 (47.99) | 182.82 (16.16) | 184.61 (46.77) | 0.99 |
| FA, U/L | 85.26 (33.42) | 89.17 (40.62) | 97.47 (22.93) | 0.77 |
| BT, mg/dl | 0.92 (0.36) | 0.69 (0.40) | 0.79 (0.30) | 0.63 |
| BD, mg/dl | 0.15 (0.04) | 0.13 (0.07) | 0.16 (0.08) | 0.57 |
| BI, mg/dl | 0.77 (0.32) | 0.56 (0.32) | 0.62 (0.28) | 0.63 |
| Sodio, mmol/L | 138.33 (1.52) | 137.00 (2.83) | 136.08 (2.38) | 0.32 |
| Potasio, mmol/L | 4.30 (0.20) | 4.29 (0.40) | 4.20 (0.31) | 0.87 |
| Cloro, mmol/L | 103.00 (1.73) | 14.40 (5.28) | 103.34 (1.85) | 0.72 |
| Calcio, mg/dl | 9.50 (0.30) | 9.40 (0.34) | 9.43 (0.28) | 0.83 |
| Fosforo, mg/dl | 3.56 (0.69) | 3.12 (0.37) | 3.63 (0.74) | 0.61 |
| Magnesio, mg/dl | 1.91 (0.07) | 1.94 (0.17) | 2.13 (0.29) | 0.21 |
| TP, seg | 12.53 (0.76) | 10.99 (0.49) | 20.19 (10.49) | 0.17 |
| INR | 1.22 (0.36) | 0.94 (0.045) | 1.81 (0.99) | 0.23 |
| TTPa, seg | 33.43 (5.17) | 28.26 (3.26) | 40.20 (10.21) | 0.09 |

BUN: nitrógeno ureico sanguíneo, PT: Proteínas Totales, TGO: Transaminasa Glutámico, Oxalacética, TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica, LDH: Lactato Deshidrogenasa, FA: Fosfatasa alcalina., BT: Bilirrubina total, BD: Bilirrubina directa, BI: Bilirrubina indirecta, TP, Tiempo de Protrombina, INR, Índice internacional normalizado, TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada.

Tabla 5.- Características de biometría hemática y cinética de hierro de los pacientes.

| CARACTERISTICA, X̄, (DE) | GRUPOS DE ESTUDIO | | | p |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| | ESTENOSIS N= 3 | INSUFICIENCIA N= 4 | DOBLE LESION N= 16 | |
| LEU, cel x 10 ³ /uL | 7.83 (1.56) | 7.87 (2.06) | 7.00 (1.39) | 0.59 |
| NEU, cel x 10 ³ /uL | 4.93 (1.72) | 4.97 (1.51) | 3.93 (1.05) | 0.31 |
| LINF, cel x 10 ³ /uL | 2.30 (3.46) | 2.17 (0.63) | 2.33 (0.61) | 0.93 |
| MON, cel x 10 ³ /uL | 0.43 (1.52) | 0.57 (0.25) | 0.48 (0.12) | 0.58 |
| EOS, cel x 10 ³ /uL | 0.16 (0.05) | 0.12 (0.05) | 0.24 (0.21) | 0.39 |
| GR, cel x 10 ⁶ /uL | 5.04 (3.8) | 4.79 (4.16) | 4.92 (4.9) | 0.76 |
| Hgb, g/dl | 14.96 (2.43) | 14.45 (1.06) | 15.10 (1.20) | 0.60 |
| Hto, % | 44.43 (6.21) | 42.6 (3.46) | 44.94 (3.53) | 0.44 |
| VCM, fL | 92.60 (1.80) | 90.32 (5.23) | 91.49 (3.62) | 0.69 |
| HCM, pg | 31.20 (1.01) | 30.30 (1.67) | 31.02 (2.12) | 0.76 |
| CMHC, g/dl | 33.66 (0.81) | 34.02 (0.51) | 33.63 (0.57) | 0.31 |
| PLAQ, cel x 10 ³ /uL | 212.33 (23.3) | 235.75 (84.13) | 245.84 (62.81) | 0.87 |
| ADE, unidades. | 13.4 (1.01) | 14.12 (0.58) | 13.79 (0.60) | 0.43 |
| Reticulocitos, % | 1.34 (0.64) | 1.20 (0.14) | 1.46 (0.58) | 0.80 |
| IR, Unidades | 1.46 (0.89) | 1.21 (0.09) | 1.55 (0.62) | 0.68 |
| Ferritina, ng/mL | 45.13 (25.12) | 204.45 (257.36) | 89.84 (49.58) | 0.11 |
| Fe+ Sérico, g/dL | 106.86 (55.00) | 75.55 (11.32) | 119.55 (53.42) | 0.29 |
| Sat. Transferrina, % | 32.46 (20.44) | 21.89 (3.56) | 34.59 (13.10) | 0.25 |
| CTFH, mcg/dL | 360.83 (74.29) | 337.47 (39.69) | 352.20 (57.67) | 0.85 |

LEU: Leucocitos totales, NEU: Neutrófilos totales, LINF: Linfocitos totales, MON: Monocitos totales, EOS: Eosinófilos totales, GR: Glóbulos rojos, Hgb: Hemoglobina, Hto: Hematocrito, VCM: Volumen corpuscular medio, HCM: Hemoglobina corpuscular media, CMHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular, PLAQ: Plaquetas totales, ADE: ancho de distribución eritrocitaria, IR: índice ajustado de reticulocitos, Fe+: Hierro, CTFH: Capacidad total de fijación de hierro. Sat: saturación

Tabla 6.- Desenlaces posquirúrgicos.

| CARACTERISTICA, X̄, (DE) | GRUPOS DE ESTUDIO | | | p |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|-------|
| | ESTENOSIS N= 3 | INSUFICIENCIA N= 4 | DOBLE LESION N= 13 | |
| Estancia en TPQ, días | 11.00 (8.54) | 2.00 (1.419) | 3.31 (2.05) | 0.006 |
| EIH, días | 20.00 (11.35) | 10.00 (3.36) | 12.23 (4.67) | 0.08 |
| CE transfundidos, unidades | 3.00 (2.64) | 0.00 (0.00) | 1.23 (1.16) | 0.03 |
| TPA, min | 102.00 (10.53) | 82.00 (28.17) | 100.85 (35.74) | 0.58 |
| TCEC, min | 242.33 (137.49) | 110.75 (25.22) | 129.08 (38.42) | 0.01 |

TPQ: terapia intensiva posquirúrgica, EIH: estancia intrahospitalaria, CE: concentrado eritrocitario, TPA: tiempo de pinzamiento aórtico, TCEC: tiempo de circulación extracorpórea.

EL 69.6% (16 sujetos) cursó con criterios de algún grado de deficiencia de hierro y el 78.3% (18 sujetos) tenía respuesta medular inadecuada (tabla 7).

| Tabla 7.- Caracterización, frecuencia de deficiencia de hierro y tipo de respuesta medular de los pacientes. | |
|---|-------------------|
| CARACTERISTICA | Frecuencia |
| Deficiencia de Hierro, | |
| Presente, frecuencia (%) | 16 (69.6) |
| Ausente, frecuencia (%) | 7 (30.4) |
| Tipo de deficiencia de hierro, | |
| Funcional, frecuencia (%) | 1 (4.35) |
| Absoluta, frecuencia (%) | 15 (65.25) |
| Tipo de respuesta medular, | |
| Regenerativa, frecuencia (%) | 5 (21.70) |
| Arregenerativa, frecuencia (%) | 18 (78.30) |

Se compararon los desenlaces posquirúrgicos entre los sujetos que cursaban con algún tipo de deficiencia de hierro donde se observó que la media de la cantidad de concentrados eritrocitarios transfundidos fue significativamente mayor en el grupo de sujetos que tenía algún tipo de deficiencia de hierro versus los que no ($P= 0.003$).

| Tabla 8.- Comparación entre desenlaces posquirúrgicos y deficiencia de hierro. | | | |
|---|------------------------------|-----------------|----------|
| CARACTERISTICA, \bar{X}, (DE) | DEFICIENCIA DE HIERRO | | p |
| | AUSENTE | PRESENTE | |
| Estancia en TPQ, días | 2.86 (1.57) | 4.92 (5.29) | 0.33 |
| EIH, días | 10.00 (4.20) | 14.54 (6.74) | 0.12 |
| CE transfundidos, unidad | 0.14 (0.37) | 1.85 (1.62) | 0.003 |
| TPA, min | 97.43 (49.35) | 97.15 (19.30) | 0.98 |
| TCEC, min | 124.86 (49.70) | 151.85 (79.35) | 0.36 |

TPQ: terapia intensiva posquirúrgica, EIH: estancia intrahospitalaria, CE: concentrado eritrocitario, TPA: tiempo de pinzamiento aórtico, TCEC: tiempo de circulación extracorpórea.

DISCUSION:

Este estudio muestra que en pacientes con lesión valvular significativa que son sometidos a cambio valvular tienen una alta prevalencia de deficiencia de hierro y respuesta medular disminuida y esto se asoció con mayor necesidad de transfusión. Es importante señalar que los pacientes clínicamente no mostraban anemia manifiesta, ni diferencias estadísticamente significativas en su cantidad de hemoglobina o hematocrito al momento de ingreso a cirugía; todos se encontraban dentro de parámetros normales de referencia. Sin embargo, el análisis más detallado en donde se incluyeron reticulocitos y cinética de hierro mostró una prevalencia elevada de deficiencia de hierro (siendo la deficiencia absoluta la más frecuente: Ferritina sérica < 100 ng/mL) y de respuesta medular disminuida (arregenerativa), lo que podría sugerir que al tener comprometida la producción de precursores de los glóbulos rojos (más propensos a fragmentarse por fuerzas mecánicas) estos hemolizan en menor grado y en consecuencia no se elevan significativamente los marcadores indirectos de hemólisis al momento de relacionarlos con el tipo de lesión valvular.

La deficiencia de hierro en los pacientes que van a cirugía de cambio valvular también ha sido reconocida como factor de riesgo por diferentes autores⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾. Lo importante de este hallazgo es que se trata de un factor de riesgo modificable prequirúrgico, que puede ayudar a mejorar el pronóstico de los pacientes.

En cuanto al tipo de lesión valvular, al comparar los desenlaces posquirúrgicos entre estos grupos de estudio, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los días de estancia en la terapia intensiva posquirúrgica, cantidad de concentrados eritrocitarios transfundidos y el tiempo de circulación extracorpórea, siendo mayor la diferencia en el grupo de estenosis valvular.

Implicaciones clínicas: La traducción clínica de este estudio es el hallazgo de deficiencia de hierro en alto porcentaje de pacientes, el cual no es clínicamente manifiesto, pero que sí tiene implicaciones clínicas en los resultados de la cirugía. Por lo tanto, es posible que la evaluación completa de la cinética de hierro y la búsqueda intencionada de hemólisis con datos sutiles, en todos los pacientes que van a cirugía cardíaca valvular, y su corrección prequirúrgica sean factores que ayuden a mejorar el pronóstico de los pacientes. Por otro lado, resulta muy interesante pensar que si la hemólisis subclínica se asocia a desenlaces postquirúrgicos más deletéreos y esta a su vez tiene su origen en los flujos acelerados y/o turbulentos a través de las válvulas nativas muy dañadas, quizás pueda ser un factor más, que apoye a la corrección quirúrgica más temprana. Estudios prospectivos aleatorizados ayudaran a responder esta incógnita.

Limitaciones del estudio: La principal es que no se logró la N= estimada por causas ajenas al grupo de investigadores; queda pendiente realizar hemoglobinas que ayudaran a darle más sustento a los resultados. Una N mayor ayudaría a conocer más casos y posiblemente se pueda documentar la presencia de hemólisis valvular nativa clínicamente manifiesta.

CONCLUSIONES

El tipo de valvulopatía nativa se relacionó con los días de estancia en terapia intensiva posquirúrgica, tiempo de circulación extracorpórea y cantidad de concentrados eritrocitarios transfundidos. Su relación con la presencia de hemolisis intravascular no pudo ser corroborada. Además, existe una elevada prevalencia de deficiencia de hierro entre los pacientes con valvulopatía nativa que fueron sometidos a cirugía cardíaca, la cual se relacionó con una mayor transfusión de concentrados eritrocitarios durante su estancia intrahospitalaria.

REFERENCIAS

1. Vieth JT, Lane DR. Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):1045–60.
2. Díaz Piedra P, Olay Fuentes G, Hernández Gómez R, Cervantes-villagrana RD, Presno-bernal JM, Elena L, et al. Determinación de los intervalos de referencia de biometría hemática en población mexicana. *Rev Latinoameri Patol Clin.* 2012;59(4):243–50.
3. Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *Med Clin North Am.* 2017;101(2):263–84.
4. Berenguer Piqueras M, Cabañas Perianes V, Moya Arnao M, Salido Fierrez E. Actualización en anemias hemolíticas. *Med [Internet].* 2016;12(20):1148–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.10.003>
5. Robertson JJ, Brem E, Koyfman A. The Acute Hemolytic Anemias: The Importance of Emergency Diagnosis and Management. *J Emerg Med [Internet].* 2017;53(2):202–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.02.018>
6. Beris P, Picard V. Non-immune Hemolysis: Diagnostic Considerations. *Semin Hematol.* 2015;52(4):287–303.
7. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Dis Markers.* 2015;2015.
8. Cabañas Perianes V, Berenguer Piqueras M, Salido Fierrez E, Moraleda Jiménez JM. Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. *Med [Internet].* 2016;12(20):1175–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.10.006>
9. Siddon AJ, Tormey CA. The chemical and laboratory investigation of hemolysis [Internet]. 1st ed. Vol. 89, *Advances in Clinical Chemistry.* Elsevier Inc.; 2019. 215–258 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2018.12.006>
10. Shih AWY, Mcfarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: Measurement and interpretation. *Am J Hematol.* 2014;89(4):443–7.
11. Devegowda L, Manjunath SC, Bhat P, Rao PSM, Manjunath CN. A rare case of recurrent severe hemolytic anemia. *IHJ Cardiovasc Case Reports [Internet].* 2018;2(1):27–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ihjccr.2017.11.001>
12. Okumiya T, Ishikawa-Nishi M, Doi T, Kamioka M, Takeuchi H, Doi Y, et al. Evaluation of intravascular hemolysis with erythrocyte creatine in patients with cardiac valve prostheses. *Chest [Internet].* 2004;125(6):2115–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.125.6.2115>
13. Acharya D, McGiffin DC. Hemolysis after mitral valve repair. *J Card Surg.* 2013;28(2):129–32.
14. Naik A V., Bhalgat PS, Bhadane NS, Joshi S V. Very early onset traumatic hemolysis following mitral valve repair in a pediatric patient. *Indian Heart J [Internet].* 2016;68:S237–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2015.11.035>
15. Choi JH, Park YH, Yun KW, Lee SH, Kim JS, Kim J, et al. Intractable hemolytic anemia after mitral valve repair: A report of three cases. *Echocardiography.* 2013;30(9):281–4.

16. Hing JX, Macys A, Elshiekh MA, Momin A, Koertzen M, Punjabi PP. Haemolysis: The harbinger of recurrent mitral regurgitation after mitral valve repair. *Perfus (United Kingdom)*. 2014;29(2):184–6.
17. TSUJI A, TANABE M, ONISHI K, KITAMURA T, OKINAKA T, ITO M, et al. Intravascular Hemolysis in Aortic Stenosis. *Intern Med*. 2005;43(10):935–8.
18. Sugiura T, Okumiya T, Kubo T, Takeuchi H, Matsumura Y. Evaluation of Intravascular Hemolysis With Erythrocyte Creatine in Patients With Aortic Stenosis. *Int Heart J*. 2016;57(4):430–3.
19. Sugiura T, Okumiya T, Kamioka M, Kubo T, Hirakawa Y, Hisahara T, et al. Intravascular hemolysis in patients with mitral regurgitation: Evaluation by erythrocyte creatine. *J Cardiol [Internet]*. 2018;71(4):414–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.10.006>
20. Kaneko H, Neuss M, Okamoto M, Weissenborn J, Butter C. Impact of Preprocedural Anemia on Outcomes of Patients With Mitral Regurgitation Who Underwent MitraClip Implantation. *Am J Cardiol [Internet]*. 2018;122(5):859–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.028>
21. Deepak B, Balaji A, Pramod A, Sujit K, Savani F, Bapu K, et al. The Prevalence and Impact of Preoperative Anemia in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Rheumatic Heart Disease. *J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]*. 2016;30(4):896–900. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jvca.2015.10.012>
22. Padmanabhan H, Aktuerk D, Brookes MJ, Nevill AM, Ng A, Cotton J, et al. Anemia in cardiac surgery: Next target for mortality and morbidity improvement? *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2016;24(1):12–7.
23. Kim CJ, Connell H, McGeorge AD, Hu R. Prevalence of preoperative anaemia in patients having first-time cardiac surgery and its impact on clinical outcome. A retrospective observational study. *Perfus (United Kingdom)*. 2015;30(4).
24. Ávila-Vanzzini N, Michelena HI, Fritche Salazar JF, Herrera-Bello H, Moguel SS, Ocampo RRR, et al. Clinical and echocardiographic factors associated with mitral plasticity in patients with chronic inferior myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):508–15.
25. Moya Mur JL, Reyes Villanes JS, Román ACS, García Martín A, Izurieta C. Lesiones de la válvula mitral. *Med [Internet]*. 2017;12(40):2345–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2017.09.001>
26. Reid A, Ray S. Mitral and tricuspid valve disease. *Med (United Kingdom) [Internet]*. 2018;46(11):669–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2018.08.008>
27. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary [Internet]. Vol. 129, *Circulation*. 2014. 2440–2492 p. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000029>

28. Taylor J. ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease. Vol. 38, European Heart Journal. 2017. 2739–2791 p.
29. El-Tallawi KC, Messika-Zeitoun D, Zoghbi WA. Assessment of the severity of native mitral valve regurgitation. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2017;60(3):322–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2017.11.005>
30. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018;11(4):628–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.01.009>
31. Rostagno C. Heart valve disease in elderly. *World J Cardiol*. 2019;11(2):47–93.
32. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis - From patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371(8):744–56.
33. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 70, *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. 252–289 p.
34. Hubert M, Gaudriot B, Biedermann S, Gouezec H, Sylvestre E, Bouzille G, et al. Impact of Preoperative Iron Deficiency on Blood Transfusion in Elective Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(8):2141–50.
35. Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, Kaserer A, Spahn GH, Falk V, et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *Br J Anaesth*. 2020;124(1):25–34.
36. Klein AA, Chau M, Yeates JA, Collier T, Evans C, Agarwal S, et al. Preoperative intravenous iron before cardiac surgery: a prospective multicentre feasibility study. *Br J Anaesth*. 2020;124(3):243–50.
37. Nugara C, Vitale G, Caccamo G, Sarullo S, Giallauria F, Di Franco A, et al. Effect of intravenous iron replacement therapy on exercise capacity in iron deficient anemic patients after cardiac surgery. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1):33–7.

ANEXOS

Anexo 1.- Hoja de recolección de datos.

| DATOS PERSONALES | | | | | | | | | | | ID: |
|---|---|---|-------------|---------------|-----|------------------|----|------|-----|-------|-----------------|
| Registro: _____ | | Fecha: _____ | | Genero: _____ | | Edad: _____ | | | | | |
| Nombre: _____ | | | | | | Dirección: _____ | | | | | Teléfono: _____ |
| CONSENTIMIENTO INFORMADO (el paciente acepta participar en el estudio y firma el consentimiento. De no aceptar participar quedara excluido) | | | | | | | | | | SI: | NO: |
| CRITERIOS DE INCLUSION: (deberá cumplir todos los criterios de inclusión para iniciar en protocolo de estudio, de cumplir algún criterio de exclusión quedará fuera del protocolo) | | | | | | | | | | | |
| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión | Criterios de eliminación | | | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> > 18 años, <input type="checkbox"/> Genero indistinto <input type="checkbox"/> Con expediente clínico del instituto <input type="checkbox"/> Con valvulopatía aortica, mitral o combinada de etiología primaria documentada por ecocardiografía Doppler/2D. | <ul style="list-style-type: none"> • Edad < 18 años • Diagnostico previo de anemia hemolitica de cualquier etiología • Enfermedad de la medula ósea de cualquier tipo o afección de >2 líneas celulares en la BHC • Enfermedades autoinmunes confirmadas. • En tratamiento con agentes quimioterapéuticos o en sustitución de hierro. • Cáncer activo • Hemorragia activa o dentro de los 30 días previos. • Enfermedades tiroideas • Portador de prótesis cardiaca o dispositivos intracardiacos. • Cardiopatía congénita previa. • Tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min • Trastornos de malabsorción intestinal. • Hepatopatía en fases avanzadas (Child C) • Infarto de miocardio < 30 días. • Valvulopatía de origen infeccioso (endocarditis subaguda). • Valvulopatía mitral de etiología isquémica. | <ul style="list-style-type: none"> • Se confirme alguna de las enfermedades de los criterios de exclusión posterior a su inclusión. • Deseo Explicito del sujeto de abandonar el estudio. | | | | | | | | | |
| ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS | | | | | | | | | | | |
| | Si | No | Especificar | | | | | | | | |
| Crónico degenerativas | | | DM2, | HAS | DLP | EPOC | FA | Cisq | ICC | Otro: | |
| Alérgicos | | | | | | | | | | | |
| Quirúrgicos | | | | | | | | | | | |
| Traumáticos | | | | | | | | | | | |
| Transfusionales | | | | | | | | | | | |
| Tabaquismo | | | | | | | | | | | |
| Etilismo | | | | | | | | | | | |
| Toxicomanías | | | | | | | | | | | |
| GRUPO INICIAL AL QUE PERTENECE AL PACIENTE: (E: estenosis, I: Insuficiencia, DL: Doble lesión) | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | |
| Aórtico | E | I | DL | | | | | | | | |
| Mitral | E | I | DL | | | | | | | | |
| Multivalvular | A+M | M+T | A+M+T | | | | | | | | |

Anexo 2.- Carta de consentimiento informado.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

La hemólisis prequirúrgica de los pacientes con valvulopatías graves es un indicador de riesgo en el postquirúrgico mediato e inmediato del cambio valvular.

INVESTIGADOR: Dra. Nydia Avila Vanzzini
DIRECCIÓN DEL CENTRO DE ESTUDIO: INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
JUAN BADIANO1, COL. SECCION XVI, TLALPAN
NUMERO DE TELEFONO: 55 5573 2911

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN: Angel Buenaventura Romero Cárdenas
NUMERO DE TELEFONO: 55 5573 2911

Participación:

Leer atentamente antes de firmar.

Usted ha sido invitado a participar en el estudio "LA HEMOLISIS PREQUIRÚRGICA DE LOS PACIENTES CON VALVULOPATÍAS GRAVES ES UN INDICADOR DE RIESGO EN EL POSTQUIRÚRGICO MEDIATO E INMEDIATO DEL CAMBIO VALVULAR." El cual ha sido revisado y autorizado por el comité de ética e investigación de este instituto.

Justificación y objetivos de la investigación

Se invitará a participar a todas las personas que como usted o su familiar padezcan una enfermedad grave de alguna válvula del corazón. El objetivo de este estudio es ver si las enfermedades graves de las válvulas del corazón están asociadas a una enfermedad de la sangre en la cual ésta se destruye (hemólisis). Se le está invitando a usted o a su familiar a participar en este estudio ya que es importante saber si esta enfermedad de la sangre se relaciona con el futuro y la evolución después de una cirugía de corazón. Este conocimiento es útil para el personal médico y le ayudara a valorar que pacientes tienen mayor riesgo.

I. Procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la justificación de los procedimientos que son experimentales.

Se realizarán los siguientes estudios:

- a) **Toma de muestra sanguínea:** La toma de muestra sanguínea se obtiene mediante la punción de un vaso sanguíneo con una aguja y jeringa en el brazo o la muñeca. Se extraerán aproximadamente 10 ml al momento de su ingreso a la clínica de cirugía electiva. El piquete para la toma de muestra puede resultar doloroso y puede aparecer una equimosis (moretón). Los riesgos de este procedimiento son mínimos y no le causaran alguna repercusión a su salud.

II. Libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar con su cuidado y tratamiento.

Su participación en este estudio es **completamente voluntaria**. Si usted decide participar, puede retirarse del estudio en cualquier momento sin sufrir penalidad alguna o limitaciones en el tratamiento de su enfermedad.

III. Seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Al ingresar al estudio se le generara un código personal de identificación. La información recolectada será integrada sin su nombre con un formato de reporte, en todos los formatos de reporte el código personal reemplazará su nombre. Los datos recolectados serán utilizados para la evaluación del estudio y pueden ser utilizados en el futuro en estudios relacionados o en otros estudios. Los miembros de las autoridades de salud y el Comité de Ética en Investigación u otras personas requeridas por la ley podrán revisar los datos proporcionados. Todos los datos recolectados serán manejados en forma **confidencial**. En ningún momento su identidad (incluyendo su nombre) serán revelados en ninguna compilación, reporte del estudio o publicación. Su médico del estudio

mantendrá una lista confidencial relacionando su nombre con el código y únicamente personas autorizadas tendrán acceso a dicha información.

IV. Descripción de las posibles contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes y la sociedad.

No existe en México ningún estudio que proporcione información acerca de la relación que existe entre las enfermedades de las válvulas del corazón con la enfermedad de la sangre que aquí se busca estudiar. Por lo que su participación en este estudio contribuirá al desarrollo del primer proyecto a nivel nacional relacionado a este tema.

Datos de investigador

Nombre del investigador: Nydia Avila Vazzini
Dirección del investigador: Juan Badiano 1, Col. seccion XVI, Tlalpan,
Teléfono: 5518502200
Firma: _____

Testigo 1

Nombre: José Eduardo Gutiérrez Aguilar
Dirección: Juan Badiano 1, Col. seccion XVI, Tlalpan,
Teléfono: 5539766425
Parentesco: Ninguno
Firma: _____

Participante o representante legal.

Nombre:
Dirección:
Teléfono:
Firma: _____

Testigo 2

Nombre:
Dirección:
Teléfono:
Parentesco:
Firma: _____