
Correlación de la genética mitocondrial con el desarrollo de disfunción ventricular derecha en cardiopatías congénitas predisponentes

Autor: Isaac Martínez Bendayán
Tesis doctoral UDC / Año 2017

Director: Dr. Víctor Bautista Hernández
Director: Dr. Jesús Peteiro Vázquez

Programa de doctorado en MEDICINA



CORRELACIÓN DE LA GENÉTICA MITOCONDRIAL CON EL DESARROLLO DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS PREDISPONENTES

INVESTIGADORES:

Doctorando: Isaac Martínez Bendayán, Servicio de Cardiología, Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)- Grupo de Investigación en Cardiopatía Estructural y Congénita (CEC), Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC).

Director de tesis: Víctor Bautista Hernández, Servicio de Cirugía Cardíaca, Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)- Grupo de Investigación en Cardiopatía Estructural y Congénita (CEC), Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC).

Co-director de tesis: Jesús Peteiro Vázquez, Servicio de Cardiología, Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)-Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC).



CARDIOPATÍA ESTRUCTURAL & CONGÉNITA

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada dentro del grupo de investigación de Cardiopatía Estructural y Congénita perteneciente al Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (Inibic) y acreditado por el Instituto de Salud Carlos III de Madrid como grupo de investigación consolidado.

Colaboración Maquetación:
Ana Luisa Teruel Martínez

DEDICATORIA

“When love and skills work together, expect a masterpiece”

John Ruskin

Dedico este enorme trabajo a mis hijas, que son la luz de mi vida. De mi solamente quiero que aprendan que el amor es lo más importante (creo que ya lo saben), la adquisición del conocimiento solamente depende de ellas.

A todo el mundo a mi alrededor les debo innumerables ayudas sin nada a cambio, incontables silencios sin impaciencia y miles de apoyos con escasas preguntas. A todos ellos les debo que se acabe cerrando el círculo de un feliz final.

Y dedico los resultados de esta investigación a todas las personas que padecen una cardiopatía congénita y que con dignidad tienen que soportar cada uno de sus días la incertidumbre de la vida.

AGRADECIMIENTOS

“Ciencia es todo aquello sobre lo cual siempre cabe discusión”

José Ortega y Gasset

Esta tesis doctoral ha requerido mucho esfuerzo y dedicación por parte del autor y de sus directores, pero no hubiese sido posible sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré

Mi primer y más sincero agradecimiento es a Natalia Cal Purriños que fue la primera persona que nos ayudó a materializar la incorporación de muestras sanguíneas al biobanco de nuestro Centro. El biobanco del Complejo Hospitalario de A Coruña forma parte del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica. Colaboró y nos asesoró legalmente en la elaboración del consentimiento informado. Así mismo nos asesoró para obtener la autorización del estudio por parte del Comité de Ética de Investigación de Galicia (CEIG) y por parte de la dirección de nuestro Centro.

En segundo lugar agradecer la colaboración de María Esther Serrano Teruel que fue fundamental para analizar los haplogrupos mitocondriales de las muestras sanguíneas anonimizadas de nuestra serie. Y que además nos ayudó con el material y métodos sobre el aislamiento y haplotipado mitocondrial de nuestras muestras.

En tercer lugar agradecer la cesión de la información anonimizada de la distribución de los diferentes haplogrupos mitocondriales en la población general gallega por la Dra. Nieves Doménech García y la plataforma genómica del Instituto de Investigación Biomédica de Coruña que dirige el Dr. Francisco Blanco García.

También agradezco a Vanesa Balboa Barreiro su paciencia en el análisis estadístico de los datos de nuestra investigación, pues sin ella la tesis doctoral nunca se hubiese podido concluir.

Quiero recordar muy especialmente a la persona que ejerció inicialmente como director de tesis, el Dr. Alfonso Castro Beiras. Mi último recuerdo de él es el de ir una tarde con mis hijas a su despacho para pedirle una firma necesaria para un tema administrativo de esta tesis doctoral, revisamos la progresión de la tesis y por supuesto firmó sin reparos, pero lo más entrañable fue lo cariñoso que fue con ellas. Y el cariño es lo que realmente importa.

Por último reiterar mi agradecimiento a mi Director principal de tesis, el Dr. Víctor Bautista Hernández, que es el verdadero artífice de conseguir realizar una investigación de carácter traslacional. A Víctor le conocí primero por ser un excelente cirujano, posteriormente por ser un excelente compañero, después por ser también amigo y durante estos meses por ser un extraordinario investigador. La última batalla ha sido la de sufrir hasta el último momento para conseguir la finalización de esta tesis doctoral, y muchas batallas nos quedan juntos.

RESUMEN

Introducción

Estudio de la influencia de la genética mitocondrial en el pronóstico de pacientes con cardiopatías congénitas sometidas a sobrecarga de presión o volumen, en el ventrículo derecho.

Métodos

Determinación de los distintos haplogrupos de ADN mitocondrial en 120 sujetos. Obtención de los datos clínicos y los datos descriptivos del ventrículo derecho medidos por ecocardiografía y resonancia magnética nuclear.

Resultados

El volumen diastólico indexado y el diámetro basal del ventrículo derecho de los pacientes con haplogrupos H y J superó con menos frecuencia los 140 ml/m² (p 0,047) o los 50 mm (p 0,037) respectivamente. La duración del QRS fue de 131,25 ms (\pm 29,9) en el haplogrupo H, de 131,43 (\pm 28,3) en el haplogrupo J y de 147,5 ms (\pm 34,1) en el resto de haplogrupos (p 0,021).

No hubo suficiente correlación estadística entre los distintos haplogrupos y el desarrollo de disfunción ventricular con el paso del tiempo. Únicamente la duración del QRS fue el factor predictor de este resultado: 130,2 ms (\pm 29,5) vs 158,2 ms (\pm 31,1) (p 0,008).

El evento clínico (VdiVD > 140 ml/m², ó VsiVD > 90 ml/m², ó FEVD < 40%, ó diámetro VD > 50 mm ó TAPSE < 10 mm, ó necesidad de cirugía) no se correlacionó con los distintos haplogrupos. Los factores asociados a cumplir este evento fueron el estado funcional (p 0,04), el grado de insuficiencia valvular pulmonar (p 0,04) y el grado de estenosis valvular pulmonar (0,037).

Conclusión

Los haplogrupos mitocondriales H y J se mostraron protectores para dilatación del ventrículo derecho. Son el estado funcional y el grado de valvulopatía pulmonar los predictores de eventos clínicos.

RESUMO

Introdución

Estudo da influencia da xenética mitocondrial no prognóstico de doentes con cardiopatías conxénitas sometidas a sobrecarga de presión ou volume, no ventrículo dereito.

Métodos

Determinación dos distintos haplogrupos de ADN mitocondrial en 120 suxeitos. Obtención dos datos clínicos e os datos descritivos do ventrículo dereito medidos por ecocardiografía e resonancia magnética nuclear.

Resultados

O volume diastólico indexado e o diámetro basal do ventrículo dereito dos doentes con haplogrupos H e J superou con menos frecuencia os 140 ml/m² (p 0,047) ou os 50 mm (p 0,037) respectivamente. A duración do QRS foi de 131,25 ms (±29,9) no haplogrupo H, de 131,43 (±28,3) no haplogrupo J e de 147,5 ms (±34,1) no resto de haplogrupos (p 0,021).

Non houbo suficiente correlación estatística entre os distintos haplogrupos e o desenvolvemento de disfunción ventricular co paso do tempo. Unicamente a duración do QRS foi o factor predictor deste resultado: 130,2 ms (±29,5) vs 158,2 ms (±31,1) (p 0,008).

O evento clínico (VdiVD > 140 ml/m², ou VsiVD > 90 ml/m², ou FEVD < 40%, ou diámetro VD > 50 mm ou TAPSE < 10 mm, ou necesidade de cirurxía) non se correlacionou cos distintos haplogrupos. Os factores asociados a cumprir este evento foron o estado funcional (p 0,04), o grao de insuficiencia valvular pulmonar (p 0,04) e o grao de estenose valvular pulmonar (0,037).

Conclusión

Os haplogrupos mitocondriais H e J amosáronse protectores para dilatación do ventrículo dereito. Son o estado funcional e o grao de valvulopatía pulmonar os predictores de eventos clínicos.

ABSTRACT

Introduction

Outcomes of patients with congenital Heart disease suffering from pressure or volume overload on the right ventricle. Research under the influence of mitochondrial genetics.

Methods

In 120 individuals, the different mitochondrial DNA haplogroups were obtained. Clinical data and description of the right ventricle through echocardiography and MRI was gathered.

Results

The diastolic indexed volume and the basal diameter of the right ventricle in patients with haplogroups H and J overtook less likely 140 ml/m² (p 0.047) or 50 mm (p 0.037) respectively. QRS duration was 131,25 ms (±29,9) in haplogroup H, 131.43 (±28.3) in haplogroup J and 147,5 ms (±34.1) in the others haplogroups (p 0.021).

There was not enough statistic correlation among the different haplogroups and development of ventricular dysfunction as time goes by. Just QRS duration was the only predictor of this outcome: 130.2 ms (±29.5) vs 158.2 ms (±31.1) (p 0.008).

The haplogroups did not influence on the clinical event (RVidV > 140 ml/m², or RVisV > 90 ml/m², or RVEF < 40%, RV diameter > 50 mm or TAPSE < 10 mm, or surgery indication). Predictors to fulfil these criteria were functional class (p 0.04), the degree of pulmonary regurgitation (p 0.04) and the amount of pulmonary valve stenosis (0.037).

Conclusions

The haplogroups H and J showed protection against right ventricle dilatation. The functional class and the degree of pulmonary valve dysfunction were the predictors of clinical events.

ACRÓNIMOS

ADN: Ácido desoxiribonucleico.
ADP: adenosín-difosfato.
AP-CIV: Atresia pulmonar con CIV.
APD: arteria pulmonar derecha.
API: arteria pulmonar izquierda.
AP-SI: atresia pulmonar con septo íntegro.
ATP: adenosín-trifosfato.
BAV: bloqueo aurícula-ventricular.
CC: cardiopatías congénitas.
CEIG. Comité de Ética de Investigación de Galicia.
CHUAC: Complejo Hospitalario de A Coruña.
CIA: comunicación interauricular.
CIV: comunicación interventricular.
CIV-EP: CIV con estenosis pulmonar.
DSVD doble salida de VD.
DTGA: Transposición de grandes vasos.
DTI: doppler tisular.
dNTP: deoxinucleotido.
ECG: electrocardiograma.
EP: Estenosis pulmonar.
FA: fibrilación auricular.
FV: fibrilación ventricular.
FE: fracción de eyección.
FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho.
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
IC: Insuficiencia cardiaca.
IP: insuficiencia valvular pulmonar.
IT: insuficiencia tricuspídea.
LTGA: Transposición de grandes vasos congénitamente corregida.
MP: Marcapasos.
NYHA: Escala funcional de la New York Heart association.
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.
PGC1: activador peroxisomal coactivador.
PMPT: poro mitocondrial de permeabilidad transitoria.
RMN: Resonancia magnética nuclear.
Ross: Valvulopatía aórtica a la que se le ha realizado una cirugía de Ross.
RVP: recambio valvular pulmonar.
SBE: Single Base Extension.
SC: superficie corporal.
SD: desviación estándar.

SIV: septo interventricular.

SNP: Single Nucleotide Polymorphism.

TAPSE: excursión del anillo del ventrículo derecho en diástole.

TC: tomografía computerizada.

TF: tetralogía de Fallot.

TSV: taquicardia supraventricular.

TV: taquicardia ventricular.

VAO: válvula aórtica.

VP: válvula pulmonar.

VD: ventrículo derecho.

VDDC: ventrículo derecho de doble cámara.

VI: ventrículo izquierdo.

VdiVD: Volumen diastólico indexado del ventrículo derecho.

VsiVD: Volumen sistólico indexado del ventrículo derecho.

4C: cuatro cámaras.

2D: dos dimensiones.

3D: tres dimensiones.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	15
INTRODUCCIÓN.....	17
1. Anatomía del VD.	
2. Cardiopatías congénitas predisponentes a disfunción ventricular derecha.	
3. Otros factores adquiridos que favorecen la aparición de disfunción ventricular derecha.	
4. Evaluación ecocardiográfica.	
5. Evaluación con cardio-RMN.	
6. Actividad mitocondrial.	
7. Actividad mitocondrial y sobrecarga del VD.	
8. Nuevas líneas de investigación centradas en la función mitocondrial.	
9. Predisposición genética mitocondrial: haplogrupos mitocondriales.	
10. Hipótesis: parámetros clínicos y genéticos son los factores predisponentes a disfunción del VD en CC. predisponentes	
OBJETIVOS.....	46
HIPÓTESIS PRINCIPAL.....	47
TIPO DE ESTUDIO.....	48
MATERIAL Y MÉTODOS.....	49
Justificación del estudio	
Elaboración del proyecto	
Ámbito de estudio	
Selección y exclusión de pacientes	
Aspectos ético-legales	
Periodo de estudio	
Justificación del tamaño muestral	
Variables recogidas	
Haplogrupos mitocondriales	
Análisis estadístico	
RESULTADOS.....	67
Tamaño muestral	
Resultados descriptivos	
Variables	
Eventos	
Eventos combinados	
Resultados estadísticos	
Análisis univariado	

Análisis multivariado

Análisis estadístico post-hoc

DISCUSIÓN.....	124
CONCLUSIONES.....	132
BIBLIOGRAFÍA.....	133
FIGURAS Y TABLAS: ANEXO I	142

RESUMEN

Introducción y objetivos

El ventrículo derecho anatómico permanece crónicamente sometido a sobrecarga de presión o volumen en determinadas cardiopatías congénitas. El momento de aparición y el grado de disfunción del ventrículo derecho varía de unos pacientes a otros sin que se conozcan en profundidad todas las causas. El objetivo de esta tesis doctoral es estudiar la influencia de la genética mitocondrial en el desarrollo de disfunción ventricular derecha y en el pronóstico clínico de este determinado grupo de pacientes.

Métodos

Se incluyó un total de 120 sujetos adultos de entre 19 y 72 años con una mediana de edad de 36 años. Se diferenciaron dos grupos fisiopatológicos distintos, el grupo con un ventrículo derecho en posición normal subpulmonar (102) en su mayoría tetralogía de Fallot corregida en la edad temprana y el otro grupo con un ventrículo derecho en posición sistémica (18) que incluían la transposición de grandes arterias congénitamente corregida no reparada y la transposición de grandes arterias tras cirugía de interposición auricular. Se tomaron muestras sanguíneas y se procesaron para determinar los diferentes isomorfismos de ADN mitocondrial, también llamados haplogrupos. Se comparó la distribución de los distintos haplogrupos de nuestra muestra con la de un grupo control de 423 individuos sanos representativo de la población general gallega. Se obtuvieron los datos clínicos y los datos descriptivos del ventrículo derecho medidos por ecocardiografía y resonancia magnética nuclear, a lo largo del tiempo.

Resultados

No hubo diferencias entre la distribución de los distintos haplogrupos mitocondriales (H, U, T, J, K, V, IWX, otros) en la población gallega y nuestra muestra.

El volumen diastólico indexado del ventrículo derecho medido mediante resonancia magnética nuclear y el diámetro basal del ventrículo derecho medido por ecocardiografía de los pacientes con haplogrupos H y J superó con menos frecuencia los 140 ml/m² (p 0,047) o los 50 mm (p 0,037) respectivamente, con respecto al resto de haplogrupos. La duración del QRS fue de 131,25 ms (\pm 29,9) en el haplogrupo H, de 131,43 (\pm 28,3) en el haplogrupo J y de 147,5 ms (\pm 34,1) en el resto de haplogrupos (p 0,021).

Los volúmenes diastólico y sistólico indexados del ventrículo derecho aumentaron a razón de 4,64 ml/año (\pm 6,9) y 2,47 ml/año (\pm 4,9) respectivamente. La fracción de eyección disminuyó a razón de -0,015%/año. Los haplogrupos mitocondriales no se correlacionaron con el mayor o menor desarrollo de disfunción ventricular con el paso del tiempo. En el análisis uni y multivariado únicamente la duración del QRS fue factor predictor de mayor disfunción del ventrículo derecho con el paso del tiempo: 130,2 ms (\pm 29,5) vs 158,2 ms (\pm 31,1) (p 0,008).

Se determinó como evento clínico cumplir cualquiera de los siguientes criterios: VdiVD > 140 ml/m², ó VsiVD > 90 ml/m², ó FEVD < 40%, ó diámetro VD > 50 mm ó TAPSE < 10 mm, ó necesidad de cirugía. No hubo diferencias entre los haplogrupos para cumplir este evento. En el análisis uni y multivariado los factores asociados a cumplir este evento fueron el estado funcional (p 0,04), el grado

de insuficiencia valvular pulmonar medido por resonancia magnética nuclear (p 0,04) y el grado de estenosis valvular pulmonar medido por ecocardiografía (0,037).

Conclusión

El haplogrupo H y J son isomorfismos de ADN mitocondrial protectores para dilatación del ventrículo derecho. Cuando se analiza el desarrollo de disfunción ventricular con el paso del tiempo o aparición de eventos clínicos no se encuentran diferencias entre los diferentes haplogrupos. La duración del QRS se confirma como factor de mal pronóstico. Es realmente el grado de valvulopatía pulmonar y el estado funcional los predictores de eventos clínicos.

INTRODUCCIÓN

1. Anatomía del ventrículo derecho (VD):

El VD es la cámara muscular que se extiende desde el anillo valvular tricuspídeo hasta el anillo valvular pulmonar. Se diferencian tres partes: el segmento de entrada que va desde el anillo tricuspídeo hasta la inserción de los músculos papilares, el segmento apical que incluye el cuerpo y el ápex trabecular, y el segmento de salida alargado que es muscular y llega al anillo pulmonar. El anillo tricuspídeo se separa del anillo pulmonar por el pliegue ventrículo-infundibular, este pliegue forma la cresta supra-ventricular que se une a los márgenes anterior y posterior de la trabeculación septo-marginal. El tracto de salida del VD es un cono muscular completo que también rodea a la válvula pulmonar (VP), siendo ésta la única válvula sin continuidad fibrosa con el resto de válvulas; sin embargo en los casos de D-transposición de grandes arterias (DTGA) y en algunas cardiopatías congénitas (CC) con VD de doble salida este cono muscular en vez de rodear a la VP rodea a la válvula aórtica (VAO). (1)

La anatomía de los músculos papilares es muy variable, existen múltiples cuerdas tendinosas del velo septal que se insertan directamente en el septo interventricular y del velo postero-inferior que se insertan directamente la pared inferior del VD, el músculo papilar medial tira de la comisura entre el velo septal y antero-superior. Este último velo es más grande y es soportado por el músculo papilar grande que normalmente sale de la porción parietal de la banda moderadora. La banda moderadora es un grueso fascículo muscular que se origina en el septo interventricular y se inserta en el ápex trabecular.

El espesor normal de la pared libre del VD es de 2-5 mm y las fibras musculares se disponen de forma longitudinal (de ápex a base) en la capa subendocárdica siendo esta la capa predominante, también hay fibras que se disponen de forma circular (paralelas al anillo aurícula-ventricular) en la capa subepicárdica. A diferencia del ventrículo izquierdo (VI) donde predominan las fibras oblicuas, éstas prácticamente no existen en el VD a no ser que esté hipertrofiado. La teoría de Torrent Guasp se basa en la agrupación de las fibras musculares que constituyen el miocardio ventricular en una banda continua que se enrolla en una doble hélice; esta organización del miocardio en forma de banda con dos hélices facilita mucho la compresión de la mecánica cardíaca y su eficacia para generar presión. Se interpreta que la onda de contracción recorrería la banda desde la zona subpulmonar (donde se localiza su inicio) hasta la raíz aórtica (que constituye su final). Pero el trabajo del miocardio no solamente se basa en la contracción lineal de las miofibrillas estructuradas en forma de banda, también se basa en el cambio de grosor del miocardio que condiciona los volúmenes de las cavidades tanto en sístole como en diástole. (2, 3) figura 1, figura 2, figura 3.

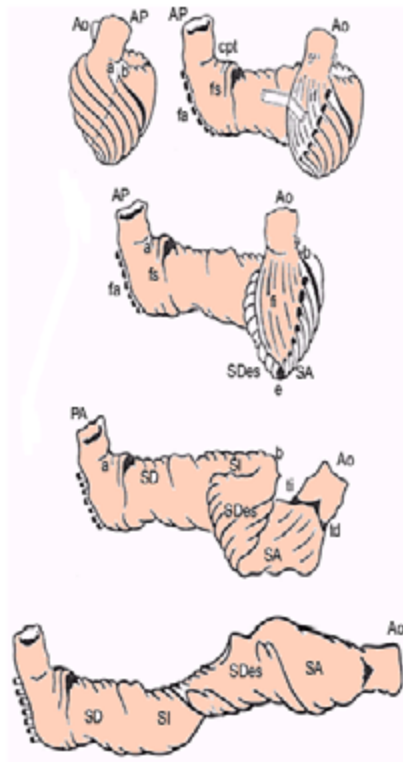


Figura 1: Banda miocárdica ventricular de Torrent Guasp. Presentación esquemática de la disección de la banda miocárdica ventricular. Ao: aorta; AP: arteria pulmonar; cpt: cuerda pulmonar-tricuspídea; fa: fibras aberrantes; fs: fibras septales derechas; fi: fibras intraseptales; SA: segmento ascendente; SD: segmento derecho; SDes: segmento descendente; SI: segmento izquierdo; td: trígono derecho; ti: trígono izquierdo. a/b: línea de división derecha e izquierda.

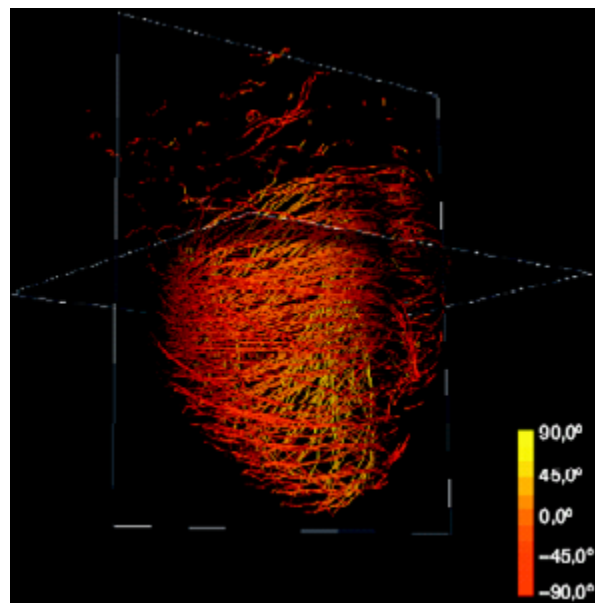


Figura 2: Mapa de fibras de la banda miocárdica ventricular mediante análisis de fibras por RMN cardíaca (Ferran Poveda). El esquema de dos colores resalta la diferencia entre las fibras ascendentes y descendentes.

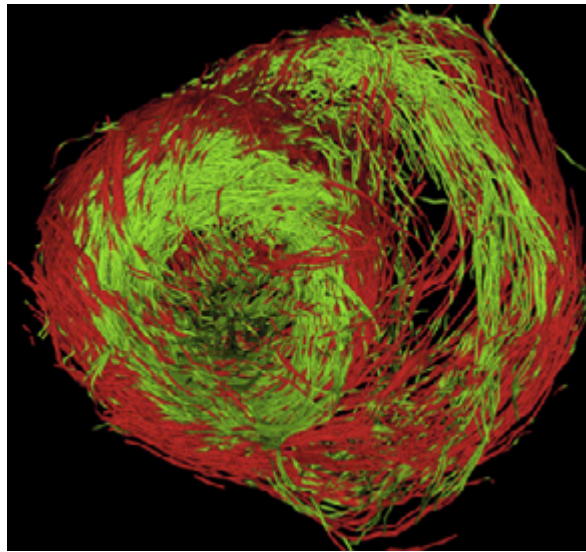


Figura 3: Mapa de fibras de la banda miocárdica ventricular mediante análisis de fibras por RMN cardíaca (Ferran Poveda). El esquema de dos colores resalta la diferencia de orientación entre las fibras de la parte interna y externa del miocardio, en ambos ventrículos.

2. Cardiopatías congénitas predisponentes a disfunción ventricular derecha:

En general no se ha estudiado si la disfunción del VD afecta al pronóstico de los pacientes con cardiopatías adquiridas pues estas suelen afectar a las cavidades izquierdas. A diferencia de las cardiopatías adquiridas, la sobrecarga tanto de volumen como de presión en las cavidades derechas es prácticamente la norma en los pacientes con CC. De hecho la aparición y el desarrollo de dilatación y/o disfunción del VD va a ser un factor principal en el pronóstico de estos pacientes.

En la mayoría de las CC el VD se encuentra en posición subpulmonar como en la tetralogía de Fallot (TF) y la estenosis pulmonar (EP). En estos casos el VD puede estar sometido a sobrecarga de presión o a sobrecarga de volumen, lo que puede provocar a largo plazo dilatación, hipertrofia y/o disfunción del VD.

En otro grupo de CC el VD se encuentra característicamente en posición sistémica, como en la transposición de grandes arterias congénitamente corregida (LTGA) o en la DTGA que ha sido sometida a intercambio auricular según técnica de Senning o Mustard. En estos casos el VD está sometido a una sobrecarga mantenida de presión, lo que puede causar a largo plazo un mayor riesgo de dilatación, hipertrofia y/o disfunción del VD, condicionando su pronóstico.

La presencia de sobrecarga de presión y/o volumen en el VD tiene relevancia. De hecho Bautista et al demostraron en muestras de miocardio de pacientes pediátricos con CC sometidos a cirugía cardíaca que en los que predominaba la sobrecarga de presión la alteración de la biogénesis mitocondrial era más intensa que en aquellos caracterizados por la sobrecarga de volumen. (4)

Evitar la dilatación o dilatación excesiva y mantener una función adecuada del VD es esencial para minimizar el deterioro del estado funcional y la morbi-mortalidad de estos pacientes a largo plazo. Aunque las correcciones hemodinámicas mediante cirugía o tratamiento percutáneo aportan un importante margen de mejora no existen suficientes factores predictores que nos indiquen en qué momento hay que realizarlas. Más aun, algunos estudios apoyan el concepto de que cuando han aparecido disfunción

ventricular derecha o arritmias ventriculares, incluso la realización exitosa de un tratamiento que elimine la alteración hemodinámica, no altera el pronóstico de estos pacientes. (5, 6)

a. VD con sobrecarga de presión:

Existen básicamente tres modelos de sobrecarga de presión, el VD con obstrucción a cualquier nivel del tracto de salida incluidos tronco y ramas pulmonares, el VD sometido a hipertensión pulmonar y el VD en posición sistémica.

- Obstrucción del tracto de salida del VD:

La obstrucción en el tracto de salida del VD puede situarse a varios niveles, en la parte media del VD (VD de doble cámara, TF), en el infundíbulo (TF), en la válvula pulmonar (estenosis valvular pulmonar, TF), tronco pulmonar (estenosis supra-valvular pulmonar, TF) o ramas pulmonares (estenosis periférica de ramas pulmonares, TF).

En esta situación el VD se hipertrofia y puede conservar su función durante muchos años, incluso soportando presiones semejantes a la presión arterial sistémica. Inicialmente suele aparecer disfunción diastólica y muy tardíamente o si la estenosis progresa es cuando aparece disfunción sistólica. La supervivencia del paciente puede alargarse más allá de la quinta década de la vida. (7)

- Hipertensión pulmonar:

Aunque la hipertensión pulmonar inicialmente es un problema vascular, la supervivencia de los pacientes se relaciona estrechamente con la función del VD. De estudios recientes se deduce que el 75% de la fuerza contráctil del VD se gasta en el componente resistivo y el 25% en el componente pulsátil de la postcarga vascular pulmonar.

El estudio del comportamiento del VD en situación de hipertensión pulmonar ha revelado también que la aparición de disincronía es un marcador de remodelado mal adaptativo que se sigue de disfunción ventricular severa. También han aparecido nuevos conceptos como son la interdependencia entre ambos ventrículos por movimiento septal anómalo, la disfunción diastólica o el concepto de disfunción del VD por dependencia y restricción pericárdica cuando el VD se dilata. (8)

- VD sistémico:

El ventrículo morfológicamente derecho en posición sistémica lo encontramos en pacientes con LTGA o en pacientes con una DTGA a los que se les ha realizado una corrección quirúrgica fisiológica mediante intercambio auricular (técnica quirúrgica de Mustard o Senning).

Los pacientes con LTGA sin lesiones asociadas, pueden sobrevivir hasta la séptima o la octava década de la vida, sin embargo la incidencia de disfunción del VD sistémico e insuficiencia cardiaca aparecerá en el 25% de los mayores de 45 años. En los que además tienen otras lesiones asociadas el porcentaje aumenta hasta el 67%, en particular si hay historia de arritmias, si han precisado un marcapasos o en particular asociada a

insuficiencia tricuspídea sistémica y más especialmente si ésta ha requerido una cirugía tanto haya sido una plastia o un recambio. Por el contrario la estenosis valvular pulmonar aparece como un factor protector para el desarrollo de disfunción del VD morfológico con un Odds Ratio (OR) de 0,51. (9)

Los pacientes con DTGA sometidos a la cirugía de Mustard o Senning presentan una incidencia similar de disfunción del VD, a lo que se añade la frecuente presencia de defectos residuales en la tunelización de los parches (estenosis-obstrucciones-cortocircuitos residuales) y la presencia de arritmias. En este estudio Dos L et al sobre una serie de 137 pacientes con DTGA que habían sido paliadas con un intercambio arterial a una edad media de 18 años la gran mayoría (98%) presentaban el VD dilatado, aunque solamente el 15% habían desarrollado disfunción ventricular. (10) El implante de marcapasos fue el único predictor de mortalidad a largo plazo en los supervivientes del periodo perioperatorio. (11)

En el estudio de Dobson et al la mayor parte de los pacientes con VD sistémico (ambas cohortes de LTGA y DTGA paliada) no presentaron disfunción sistólica a largo plazo, sin embargo cuando apareció disfunción sistólica significativa, fue un factor independiente de mortalidad. En la cohorte de la LTGA (media de edad de 34 años) la fracción de eyección (FE) media del VD fue del 61% y solamente presentaron disfunción severa el 3%. En la cohorte de la DTGA paliada (media de edad de 29 años) la FE media VD fue del 54% y solamente presentaron disfunción severa el 6%.

En el mismo estudio se comprobó que la insuficiencia tricuspídea sistémica significativa se presentaba en el 15% de las LTGA. La incidencia fue mucho menos frecuente en la DTGA paliada. Esta situación se asoció frecuentemente a disfunción ventricular. La decisión de tratamiento quirúrgico sobre la válvula sigue siendo controvertida, sobretudo en los casos en los que la disfunción ventricular es previa a la disfunción valvular.

En términos de supervivencia, esta alcanzó el 90% en la DTGA paliada y 84% en la LTGA a los 40 años de edad. De todas las muertes el 60% fueron por muerte súbita y el 30% por insuficiencia cardíaca (IC) refractaria. La aparición de disfunción del VD ha sido consistentemente relacionada con un mal pronóstico en estos pacientes. (12)

En la actualidad la LTGA se puede tratar quirúrgicamente con cirugía de doble intercambio auricular y arterial con la intención de restaurar el VI morfológico a la posición sistémica y con la intención de evitar el efecto nocivo de la valvulopatía tricúspidea en posición sistémica. (13)

La cirugía de doble intercambio se introdujo en los años 80 por Di Donato e Ilbawi con escasas modificaciones de la técnica en los últimos años.(14)

Aunque existen varios estudios que muestran buenos resultados de esta cirugía en la población pediátrica, hay escasos estudios que evalúen los resultados a muy largo plazo o los resultados de esta cirugía en pacientes adultos. De hecho hay estudios en los que se describe la aparición de disfunción del ventrículo morfológicamente izquierdo tras esta intervención, sobretudo cuando se ha requerido el implante de un marcapasos definitivo. (15, 16)

Algunos autores recomiendan la realización de un cerclaje de la arteria pulmonar como terapia de

destino o previo a la realización de doble intercambio. El cerclaje pulmonar puede ser beneficioso en 3 circunstancias: 1) cuando existe un defecto septal ventricular asociado para evitar los efectos deletéreos de la sobrecirculación pulmonar crónica, 2) como método de re-entrenamiento del VI morfológico que ha estado funcionando a presión pulmonar no sistémica y 3) para evitar la discinesia septal con la intención de mejorar la función interdependiente de ambos ventrículos y disminuir la insuficiencia tricuspídea (IT). (17)

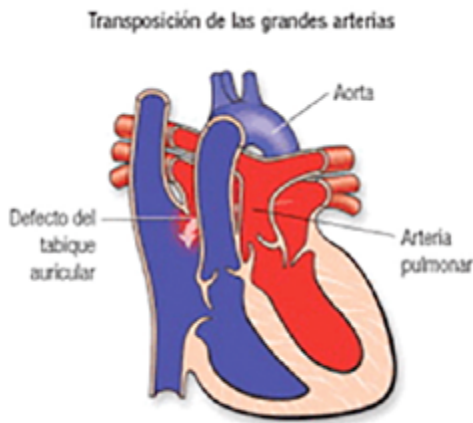


Figura 4. DTGA. Anatomía nativa de la DTGA.

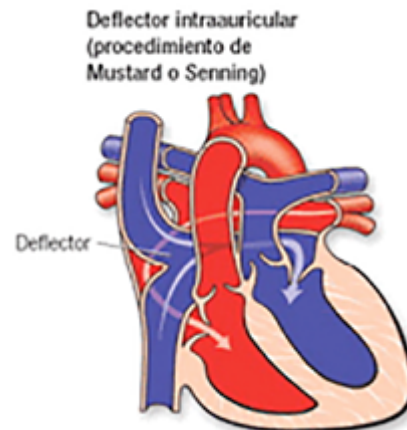


Figura 5. DTGA. Corrección quirúrgica fisiológica mediante intercambio auricular.



Figura 6. DTGA. Corrección quirúrgica anatómica mediante intercambio arterial con maniobra de Le Compte.

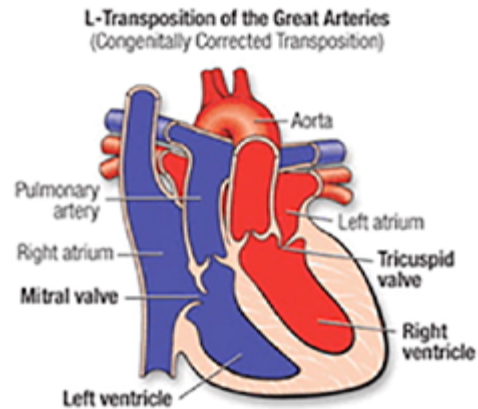


Figura 7. LTGA. Anatomía nativa de la transposición congénitamente corregida.

b. VD con sobrecarga de volumen:

Hay básicamente tres modelos de sobrecarga de volumen, los cortocircuitos I-D pre-tricuspídeos como la comunicación interauricular (CIA) a cualquier nivel o el retorno venoso pulmonar anómalo, la insuficiencia tricuspídea de cualquier origen (degenerativa, postoperatoria, traumática, Enfermedad de Ebstein o malformación ebsteiniana de la LTGA) y la insuficiencia

valvular pulmonar como secuela característica de la reparación quirúrgica de la tetralogía de Fallot (TF).

- Cortocircuito I-D pre-tricuspídeo:

La CIA y el retorno venoso pulmonar anómalo constituyen los ejemplos paradigmáticos de este grupo de CC. Cuando el cortocircuito es significativo causan dilatación de cavidades derechas por sobrecarga de volumen. La historia natural a largo plazo de estos pacientes es de deterioro funcional progresivo y mayor incidencia de eventos cardiovasculares. En estos pacientes la corrección del cortocircuito restituye una situación fisiológica aunque no completamente en los que se realiza más allá de los 25 años o existen signos de hipertensión pulmonar. (18, 19)

La disfunción sistólica de VD no es la norma y solamente aparece en etapas muy avanzadas, cuando esta se desarrolla la corrección del cortocircuito no restituye la situación previa salvo en casos aislados. Por otra parte la cuantificación ecográfica en dos dimensiones (2D) de la función sistólica del VD no es muy reproducible, así que se deben utilizar además varios parámetros como el tiempo de relajación isovolumétrica, el índice de Tei, la valoración del doppler de llenado y el doppler tisular como índices de disfunción incluso más reproducibles. (20, 21)

- Insuficiencia tricuspídea:

La enfermedad de Ebstein es una CC caracterizada por el desplazamiento apical principalmente del velo septal de la válvula tricúspide y la consiguiente atrialización de parte del VD. Esta anomalía causa insuficiencia tricuspídea y dilatación del VD desde el nacimiento; en la evolución se desarrolla también disfunción del VD incidiendo en el pronóstico del paciente y hasta un 12% mueren por IC. Cuando hay lesiones obstructivas en el TSVD asociadas el riesgo de eventos cardiovasculares se multiplica. Cuando la clínica aparece en niños mayores y en adultos el pronóstico a largo plazo es más favorable. (22)

- Insuficiencia valvular pulmonar (IP):

La TF y la estenosis valvular pulmonar aislada constituyen dos de las CC más frecuentes y el pronóstico tras su corrección quirúrgica o tratamiento percutáneo es excelente. Sin embargo la presencia de defectos residuales durante el seguimiento no es infrecuente. Durante mucho tiempo a estos defectos no se les ha dado demasiada relevancia pues no implicaban una alteración clínica significativa pero en el seguimiento a largo plazo se ha constatado que sí pueden provocar un deterioro progresivo del VD. (23)

La secuela más frecuente tras su reparación quirúrgica es la IP severa crónica que causa a largo plazo dilatación y disfunción del VD, con el consiguiente riesgo de deterioro del estado funcional, aparición de arritmias ventriculares y muerte súbita. (24)

c. VD con sobrecarga de presión y volumen:

Obviamente ambos mecanismos fisiopatológicos pueden coexistir a la vez y afectar doblemente a la funcionalidad, sin embargo no necesariamente aumenta el daño, a veces pueden producir efectos compensatorios en la dinámica del VD pues la hipertrofia puede compensar su dilatación o a la inversa. Otro ejemplo sería la estenosis pulmonar y cortocircuito intracardiaco parcialmente compensados.

- CC con lesiones que causan tanto sobrecarga de presión como de volumen:

La presencia concomitante de las lesiones descritas anteriormente es muy frecuentemente la norma en CC reparadas pero con defectos residuales significativos. El ejemplo más demostrativo sería la doble lesión valvular pulmonar en la TF reparada. Aunque pareciera que la doble lesión tiene un peor pronóstico, lo cierto es que se ha descrito recientemente el efecto protector de la estenosis pulmonar residual (incluso de grado moderado) en el VD sometido crónicamente a una IP severa. (25)

De hecho, en las últimas técnicas de preservación del anillo y de la válvula pulmonar en las que se intenta evitar la IP severa y sus efectos deletéreos sobre el VD a largo plazo, los resultados quirúrgicos son excelentes aunque persista una estenosis residual ligera o moderada. Nuestro grupo ha descrito recientemente una cohorte de pacientes con TF en los que se preservó la válvula pulmonar en el momento de la reparación quirúrgica evitando la presencia de IP severa. Esto se explica porque probablemente mantener cierta hipertrofia del VD evita su dilatación a largo plazo. (26)

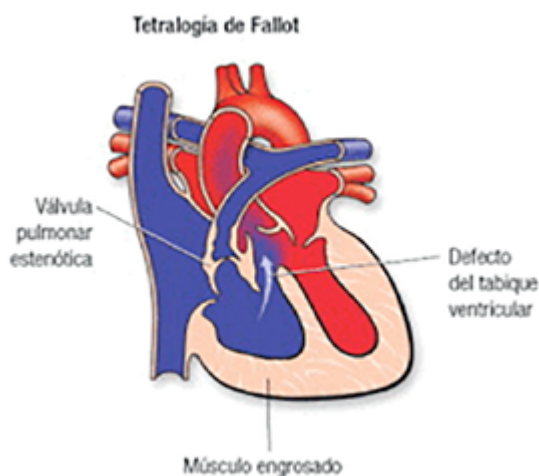


Figura 8. TF. Anatomía nativa de la TF.

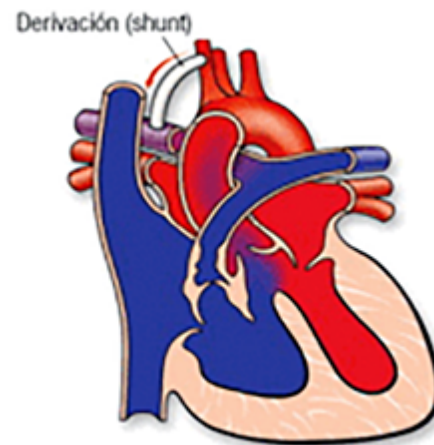


Figura 9. TF. Paliación quirúrgica de la TF.

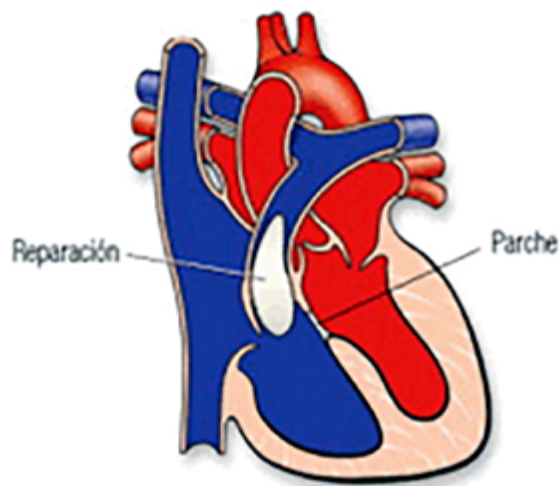


Figura 10. TF. Paliación quirúrgica de la TF.

- Valvulopatía aórtica en la que se ha realizado cirugía de Ross (autoinjerto de la válvula pulmonar en posición aórtica y heteroinjerto en posición pulmonar):

En el mayor meta-análisis en el que se analizaban los resultados de la cirugía de Ross en un total 5031 pacientes, el deterioro del conducto entre VD y arteria pulmonar fue del 0,9 % anual, aunque aumentaba hasta el 1,7% anual en los pacientes que se había operado antes de los 19 años. En la mayor de los casos de disfunción del conducto la lesión es doble (estenosis e insuficiencia) y por consiguiente una CC que originariamente afectaba al ventrículo izquierdo, se transforma artificialmente en una cardiopatía que afecta a la función del VD. (27)

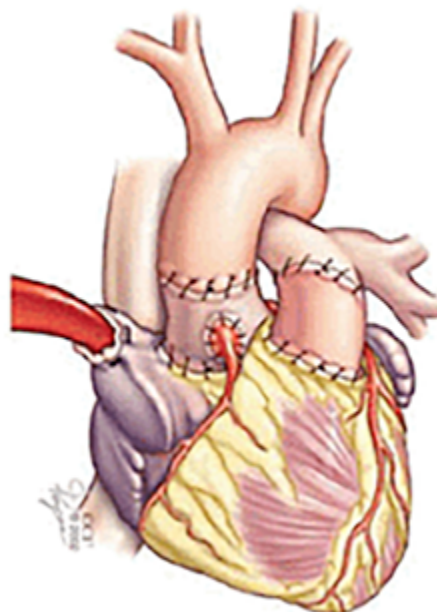


Figura 11. Cirugía de Ross. Sustitución de la VAO por la VP nativa. Interposición de injerto valvulado pulmonar entre el VD y la arteria pulmonar.

3. Otros factores adquiridos que favorecen la aparición de disfunción ventricular derecha.

a. Secuelas quirúrgicas:

Determinados pacientes con CC precisan una o más cirugías cardíacas a lo largo de su vida. Aunque son poco frecuentes, varias circunstancias durante la cirugía como los tiempos de isquemia miocárdica y de circulación extracorpórea prolongados o la necesidad de realizar ventriculotomías, reseca o seccionar miocardio como parte de la corrección pueden afectar a la función del miocardio tanto a corto como a largo plazo. Con el paso de los años estas complicaciones han disminuido con la mejora en las técnicas quirúrgicas.

- Ventriculotomía derecha:

Las técnicas quirúrgicas en el tratamiento de las lesiones en el VD (CIV, anillo valvular pulmonar y bandas musculares) pueden precisar un abordaje mediante ventriculotomía y esta puede afectar a la función del VD tanto a corto como a largo plazo. (28) Aunque no se haga una ventriculotomía es necesario seccionar y/o reseca miocardio para la correcta desobstrucción del tracto de salida del VD. Además la ventriculotomía a menudo afecta al tejido de conducción, sea el haz derecha del haz de His o la red de Purkinje distal, con la consiguiente aparición de disincronía, otra causa añadida de disfunción ventricular. (29)

- Trastornos de conducción, bloqueo aurículo-ventricular (BAV):

Las causas del trastorno en la conducción pueden ser la ventriculotomía, la disrupción causada por las suturas o incluso la infundibulectomía aislada.

El bloqueo de rama derecha (BRD) se describe en el 60-100% de las series de reparación quirúrgica de la tetralogía de Fallot, en el 60-80% de las CIVs corregidas mediante ventriculotomía, en el 25% de las CIVs corregidas mediante atriotomía y en un porcentaje no desdeñable de las reparaciones de los defectos aurículo-ventriculares parciales o completos.

El bloqueo bifascicular (BRD y hemibloqueo anterior izquierdo) es menos frecuente (11%), una cuarta parte de los pacientes que presentaron este tipo de bloqueos en el postoperatorio inmediato un bloqueo AV completo y concretamente estos pacientes que presentaron un bloqueo AV transitorio tienen un riesgo elevado de de BAV completo o muertes súbita (16%).

La incidencia de bloqueo trifascicular (BRD, hemibloqueo anterior izquierdo y PR > 200 ms) es baja pero es un predictor importante de aparición de BAV completo o muerte súbita, aunque las cohortes descritas en el clásico artículo de Krongrad e al son pequeñas, se describe una incidencia de BAV en un 30%. (30)

Una complicación de la corrección quirúrgica puede ser el BAV completo y en la mayoría de los casos es necesario el implante de un marcapasos. El marcapasos no solo produce disincronía y disfunción ventricular a largo plazo, los electrodos también causan mayor regurgitación tricuspídea y dilatación de cavidades derechas. (31)

En el caso específico de la LTGA existe una incidencia de 1% al año de aparición de BAV completo. Además la necesidad de implantar un marcapasos en esta población tras una cirugía correctora se ha relacionado de manera consistente con el desarrollo de disfunción del ventrículo morfológicamente izquierdo durante el seguimiento. Por dicho motivo este tipo de pacientes se beneficia de estimulación biventricular. (32)

- Efectos de la cirugía con circulación extracorpórea (CEC):

La función ventricular se afecta durante la CEC y se normaliza en las siguientes horas, pero en algunas ocasiones la deficiente preservación del miocardio puede prolongar la recuperación o incluso persistir. El incremento inmediato de las dimensiones de las cavidades derechas que aparece en algunos pacientes se asocian con disfunción del VD y con aumento de presiones de llenado en ambos ventrículos, sin embargo no se ha demostrado que esta situación empeore el pronóstico vital a largo plazo. (33)

Cuando se realiza CEC con enfriamiento del paciente, pinzamiento aórtico y en ocasiones parada cardio-circulatoria con hipotermia profunda y posterior recalentamiento, se produce un síndrome de isquemia-reperusión. Este daño se ha correlacionado con alteración en el metabolismo celular del calcio y de la función mitocondrial. (34) Tras 30 minutos de reperusión inmediata, en todos los casos aparece depresión transitoria importante de la contractilidad miocárdica, relajación ventricular y postcarga. En el periodo de recuperación aunque la contractilidad miocárdica está significativamente deprimida el gasto cardíaco se mantiene gracias a la disminución de la postcarga con reducción de la presión arterial. A las 4 horas existe recuperación parcial con persistencia de disfunción leve de la contractilidad. En concreto el rápido enfriamiento no parece un factor causante de disfunción ventricular. (35, 36)

En concreto se ha descrito una peor preservación de la función del ventrículo izquierdo en las cardiopatías congénitas con VD hipertrófico sometidos a alta presión de forma crónica. Y por otra parte el tipo de cardioplegia y la forma de infusión pueden también contribuir a la preservación miocárdica. Además la respuesta inflamatoria individual inherente a la circulación extracorporea es un factor impredecible. (37, 38)

b. Enfermedad coronaria:

El compromiso en la perfusión coronaria afecta de manera directa a la función miocárdica y esta situación puede aparecer como consecuencia de anomalías coronarias asociadas, secundaria a enfermedad aterosclerótica adquirida o como secuela quirúrgica.

- Anomalías coronarias (5%):

La morbilidad y mortalidad de determinadas intervenciones quirúrgicas puede aumentar con ciertas anomalías coronarias, en particular en pacientes con TF cuando la rama coronaria descendente anterior se origina en la arteria coronaria derecha (4%) o cuando una arteria coronaria única cruza el tracto de salida del VD (1%). (39)

Otras anomalías incluyen anastomosis entre arterias coronarias y arterias bronquiales, fístulas entre arterias coronarias y la arteria pulmonar o la aurícula derecha. También se ha descrito hipoplasia de todo o parte del árbol arterial coronario.

- Secuelas tras tratamiento quirúrgico o percutáneo:

El manejo quirúrgico puede complicarse con el daño coronario sobretodo cuando la anomalía coronaria implica que ramas importantes cruzan el tracto de salida del VD por delante, en el caso de pacientes con TF. También la aparición de hemibloqueo anterior izquierdo puede explicarse por daño de ramas coronarias septales tras el cierre de la CIV. (40)

La compresión coronaria se observa en el 5% de los pacientes a los que se les realiza angioplastia con balón. La compresión de la arteria descendente anterior se ha descrito durante el implante quirúrgico o percutáneo de prótesis en posición pulmonar. En las series amplias de seguimiento se describe un 0,2% de riesgo de compresión coronaria. (41, 42)

- Enfermedad coronaria adquirida:

Con los avances obtenidos en el tratamiento y manejo de los pacientes con CC se ha conseguido que un porcentaje cada vez mayor alcance la edad adulta. En este grupo de pacientes puede aparecer aterosclerosis y por tanto enfermedad coronaria adquirida, que también puede comprometer la función ventricular de estos pacientes. (43)

4. Evaluación ecocardiográfica

a. Evaluación 2D del tamaño de las cavidades cardíacas:

- VD:

Se debe examinar el VD desde múltiples ventanas acústicas y diferentes planos pues su anatomía no es geométrica. En el plano apical 4C convencional sus dimensiones pueden variar enormemente en función de mínimas rotaciones en la posición del transductor. A pesar de ello el **diámetro diastólico de la base del VD** en esta posición es una de las medidas de referencia para cuantificarlo. También se usa el diámetro medio-ventricular en el mismo plano. Las mayores ventajas son la facilidad en su medición y que conocemos muy bien las medidas de

referencia gracias a la importante publicación de datos al respecto, las desventajas son la dificultad de obtener una buena imagen 2D y la variabilidad inter e intra individual debida a la diferente posición del transductor ya mencionada.

Otra medición de importancia para estudiar el volumen real del VD es la medición del **diámetro diastólico del tracto de salida proximal del VD** en el plano paraesternal eje corto, que es simple y fácil de obtener pero por el contrario también es poco reproducible y hay pocas publicaciones con valores de referencia al respecto.

De importancia son también las mediciones del **área del VD en el plano apical 4C tanto en diástole como en sístole**. Estas áreas deben incluir tanto trabeculaciones, músculos papilares como banda moderadora. También son mediciones simples, pero poco reproducibles y por consiguiente con las mismas desventajas que las medidas lineales realizadas en el mismo plano, a lo que se añade la diferente posición del VD en sístole respecto a la diástole causada por el movimiento de rotación que provoca la contracción del VI.

- VI:

El análisis estándar de los diámetros del VI se realiza desde el plano paraesternal eje largo tanto en 2D como en modo M. Normalmente no se miden los diámetros de VI en el plano apical 4C, sin embargo su diámetro basal en esta posición puede ser una referencia para saber si el VD está dilatado (cuando el diámetro del VD es mayor que el de VI).

En el plano apical 4C habitualmente se miden las áreas tanto en diástole como en sístole. Dado que el VI tiene una morfología elipsoide estas medidas representan adecuadamente tanto las áreas como la inferencia de sus volúmenes y por ende de su fracción de eyección (FE) a través de las fórmulas de Simpson.

b. Evaluación de la función cardíaca:

i. Evaluación sistólica

1. VD:

Se usan múltiples parámetros para medir la función sistólica del VD. El **TAPSE** es fácil de obtener y representa la medida de la función longitudinal del VD, es medido en modo M con el cursor alienado en la dirección del anillo lateral tricuspídeo en el plano apical 4C.

La **Fracción de acortamiento del VD** obtenida a partir de las áreas del VD en el plano apical 4C tanto en diástole como en sístole estima la función global del VD, es un porcentaje (%) que se obtiene a partir de la siguiente fórmula $100 \times (\text{Área diastólica} - \text{área sistólica}) / \text{área diastólica}$.

Se correlaciona bien con las mediciones por RMN pero no incluye el tracto de salida y además hay mucha variabilidad Inter-observador.

Un parámetro muy utilizado es la medición de la velocidad máxima de la **onda S'** (sistólica) en doppler tisular (DTI) a nivel de la pared libre lateral basal del VD. Esta medida es muy fácil de medir pero para que sea reproducible debe realizarse muy alineada con la pared libre del VD.

- a. **Subpulmonar:** En la fisiología normal, el VD se encuentra en posición subpulmonar, es decir conectado con el tronco pulmonar. Esta es la situación que existe cuando la CC tiene una concordancia ventrículo-arterial normal. Su método de medición es el mismo que en la población general.
- b. **Sistémico:** El VD en posición sistémica solamente se da en determinadas CC como la DTGA en la que se realiza cirugía de intercambio auricular o en la LTGA. Para su medición se emplean los mismos parámetros que en posición subpulmonar.

2. VI:

Aunque el VI no es objetivo de esta tesis doctoral, la función del VI puede afectar a la del VD y viceversa debido a su interdependencia. Es por ello que se obtiene la **FE** del VI mediante medición linear simple de los diámetros diastólico y sistólico en 2D. Siempre la medición se realiza perpendicular al eje largo del VI a nivel de los bordes de los velos de la válvula mitral. Se prefiere el análisis en 2D para evitar el error debido a la oblicuidad de la sección en el modo M. La mayor fuente de error es que estas mediciones son fiables solamente en aquellos VI con forma normal, es decir elipsoide. Para simplificar se mide la fracción de acortamiento y a partir de la fórmula de Teicholz: $Vol=7D^3/(2,4+D)$ se extrapola la FE: $(Vol\ telediastólico-Vol\ telesistólico)/Vol\ telediastólico$.

- a. **Sistémico:** El VI en posición sistémica está conectado con la salida aórtica que es la situación fisiológica en la población normal. Esta también es la situación cuando la CC tiene una concordancia ventrículo-arterial normal. Su método de medición es el mismo que en la población general. Su dependencia del VD es debida habitualmente a anomalías del desplazamiento del septo interventricular (SIV) por sobrecarga de presión y/o volumen.
 - b. **Subpulmonar:** El VI en posición subpulmonar solamente se da en CC como la DTGA en la que se realiza cirugía de
-

intercambio auricular o en la LTGA. Su método de medición es el mismo que en la población general. Su dependencia del VD es de igual modo debida a alteraciones del desplazamiento del SIV por sobrecarga de presión y/o volumen. (44)

ii. Movimiento del septo interventricular:

El movimiento del septo depende de la contracción del miocardio que lo forma y de la diferencia de presiones entre VI y VD en sístole y en diástole. En una situación normal el septo está desplazado hacia la derecha tanto en sístole como en diástole pues en todo el ciclo cardíaco la presión en el VI es mayor que en el VI. Sin embargo, en situaciones en las que el VD es sistémico el septo se desplaza hacia la izquierda tanto en sístole como en diástole, también en situaciones donde hay una importante obstrucción del VD, el septo se desplaza hacia la izquierda pero entonces sobretudo en sístole. Cuando hay una sobrecarga de volumen en el VD, el aumento de presión en éste durante la diástole provoca que el septo se desplace de manera parcial o total hacia el VI en función del grado de sobrecarga. Así pues el modo de desplazamiento del septo es un indicador de la interdependencia entre ambos ventrículos. Además se sabe que la sobrecarga de presión en el VD que causa su hipertrofia provoca también disfunción diastólica del VI con FE preservada a través de efectos mecánicos y moleculares en el septo. En particular el desarrollo de hipertrofia del VD se asocia a apoptosis septal y densidad capilar reducida del VI. (45)

iii. Evaluación diastólica:

Existen básicamente dos causas para que en la telediástole se equilibren las presiones entre VD y tronco pulmonar, una IP significativa y/o un VD restrictivo. Cuando además aparece incluso una **onda pre-sistólica pulmonar** (es decir flujo anterógrado pulmonar coincidente con la contracción auricular) es un dato de severidad. A veces la onda pre-sistólica aparece intermitente en función de la variación de la pre-carga con el ciclo respiratorio.

c. Evaluación de la válvula tricúspide (VT):

La estenosis de la VT es excepcional y además en el caso de coexistir no produce disfunción del VD. Sin embargo el análisis del **grado de IT** es importante pues una IT significativa también puede producir sobrecarga de volumen del VD y por tanto contribuir a la afectación de éste. La cuantificación normalmente se basa en la graduación subjetiva del color dopler retrógrado en AD, que probablemente acaba siendo la medición más real.

El **gradiente de la IT** es importante porque nos indica la presión sistólica del VD de

forma exacta, a dicho gradiente hay que sumar la presión venosa estimada. Dado que la presión venosa estimada puede ser muy subjetiva, se suele asumir que los pacientes tienen una presión venosa central normal. Este gradiente no solamente nos sirve en las CC con obstrucciones en el tracto de salida, también se utiliza para medir la presión sistólica del VD en el caso de ser un VD sistémico.

d. Evaluación de la válvula pulmonar:

La VP normal es una estructura con tres velos, anatómicamente similar a la válvula aórtica (VAO), pero con unos velos más finos. Las CC más frecuentes en las que la VP está alterada son la estenosis VP aislada y la TF. En estas cardiopatías podemos encontrar VPs bicúspides, cuadrícúspides, monocúspides, hipoplásicas, displásicas o agenésicas. En estas situaciones su comportamiento puede ser estenótico, insuficiente o mixto (doble lesión: estenosis e insuficiencia concomitante).

i. Estenosis valvular pulmonar (EP):

El estrechamiento del tracto de salida del VD puede producirse a varios niveles. Concretamente a nivel valvular, que es la localización más frecuente, a nivel del tracto de salida muscular del VD o a nivel supra-valvular pulmonar. Además, la estenosis de las ramas pulmonares periféricas pueden coexistir, y provocar un aumento de la presión sistólica del VD. Prácticamente el único cálculo fiable del grado de estenosis mediante ecocardiografía es la medición del **gradiente pico y medio** transpulmonar. Su medición es fiable pues el tracto de salida del VD se alinea fácilmente desde los planos transtorácicos habituales. Aunque el grado de estenosis se define a partir del gradiente pico (<36 mmHg ligera, 36-64 mmHg moderada, >64 mmHg severa), no hay gradientes específicos en los que se decida una intervención. Otro valor que indica el grado de estenosis de la VP es la presión sistólica del VD medida cuando coexiste insuficiencia tricuspídea.

Otro dato indirecto del grado de severidad de la EP es la presencia de hipertrofia coexistente del VD. La pared del VD mide generalmente 2-3 mm, pero debido a las dificultades para su medición se estima que hay hipertrofia cuando el grosor de la pared es > 5 mm. (46)

ii. Insuficiencia valvular pulmonar (IP):

Habitualmente en el adulto la IP significativa es una secuela de la cirugía o valvuloplastia percutánea, realizadas normalmente en la edad pediátrica para resolver la estenosis. La visualización ecográfica de la VP siempre es difícil pues es la válvula más alejada tanto en los planos transtorácicos paraesternales o subcostales como en los planos transesofágicos; además la graduación de la IP es compleja y por ello precisa la determinación de varios parámetros. Incluso

cuando se determina que la IP es significativa el pronóstico de esta situación no está igual de bien definido que en la insuficiencia valvular aórtica.

La evaluación por doppler color muestra la **anchura del jet** de regurgitación diastólica a nivel del cierre de la VP. Se debe ser cuidadoso en esta determinación pues el equilibrio rápido de presiones entre arteria pulmonar y VD hace que este jet sea corto e inexacto. Además del diámetro del jet, también se mide la **relación del diámetro del jet con el diámetro del anillo de la VP**.

También la detección de **doppler color reverso en las ramas pulmonares** es un signo muy específico de IP severa.

Aunque la imagen morfológica de la VP es difícil de obtener, las ondas doppler se obtienen fácilmente pues el tracto de salida del VD se alinea fácilmente en los planos transtorácicos habituales. Se puede obtener el gasto cardíaco anterógrado y el retrógrado, aunque está sometido a enorme variabilidad con leves errores en la medición del anillo de la VP y del diámetro del jet regurgitante.

Una rápida **deceleración del jet de regurgitación** con terminación del flujo en la diástole tardía no es específica pero es compatible con regurgitación severa. Un tiempo de hemipresión < 100 ms es sensible para diagnosticar IP severa. Sin embargo este tiempo de hemipresión no solamente depende del grado de IP sino también de la presión diastólica pulmonar y de las propiedades diastólicas del VD (en concreto cuando éste es restrictivo).

Por otra parte es excepcional la IP de progresión rápida, motivo por el que la dilatación del VD que se estima con los parámetros explicados previamente, es necesaria para corroborar el diagnóstico de una IP significativa. (47)

5. Evaluación con cardio-RMN:

La medición del volumen del VD en sístole y diástole permite determinar de forma exacta su fracción de eyección. Las imágenes se obtienen en un detector 1,5 T. Las secuencias en spin-echo se usan para identificar uno de los ejes del VD de tal forma que permita obtener planos ortogonales de 10 mm de espesor desde ápex a base (anillo tricuspídeo) y tracto de salida. El contorno del endocardio se traza manualmente en todos los planos. Y se secuencian las imágenes guiadas por el ECG para hacer la misma medición en sístole y en diástole. La FE se calcula con la fórmula $VS = (\text{Vol diastólico} - \text{Vol sistólico}) / \text{Vol diastólico} \times 100\%$. Se pueden escoger dos ejes a partir de los cuales extraer los planos ortogonales de medición, el eje axial en el que se toma como referencia la imagen 4C o el eje paraesternal eje corto del VI, en general se realiza la medición en el eje axial pues tiene mayor reproducibilidad inter e intra-individual. (48)

Existen básicamente tres modalidades de análisis de volúmenes y fracción de eyección del VD: RMN, tomografía computerizada (TC) y ecocardiografía en 3 dimensiones (3D). Aunque en la actualidad la ecocardiografía 3D ya presenta una buena reproducibilidad, lo cierto es que se infraestiman los valores con respecto a las mediciones realizadas en TC o RMN. El TC es también muy reproducible pero por el contrario además de emitir radiación sobreestima las

mediciones. Por lo tanto, las mediciones no son intercambiables entre las tres modalidades y dado que las medidas de referencia en todos los estudios parten de los valores obtenidos con RMN, la RMN sigue siendo de elección a la hora de cuantificar el VD de estos pacientes. (49)

Aunque la dilatación progresiva del VD y el deterioro de la función sistólica bi-ventricular ocurren lentamente en la mayoría de adultos que han sido reparados de TF, un 15% de ellos experimentan progresión rápida de la enfermedad. Los resultados de diversos estudios muestran que la práctica seriada de RMN cardíaca es fundamental para detectar la progresión, aunque en la mayoría de casos es suficiente con hacerlas cada 3 años. (50)

6. Actividad mitocondrial.

Las mitocondrias son orgánulos celulares encargados de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular derivada de la degradación de los lípidos y los carbohidratos, que es convertida en adenosin-trifosfato (ATP) por el proceso de la fosforilación oxidativa.

La mitocondria está rodeada por un sistema de doble membrana, constituido por una membrana mitocondrial interna y otra externa separadas por un espacio intermembrana. La membrana interna tiene gran número de crestas, que se extienden hacia el interior o matriz del orgánulo.

Figura 4 Cada uno de estos componentes desempeña un papel funcional distinto, siendo la matriz y la membrana interna los principales compartimentos funcionales de las mitocondrias.

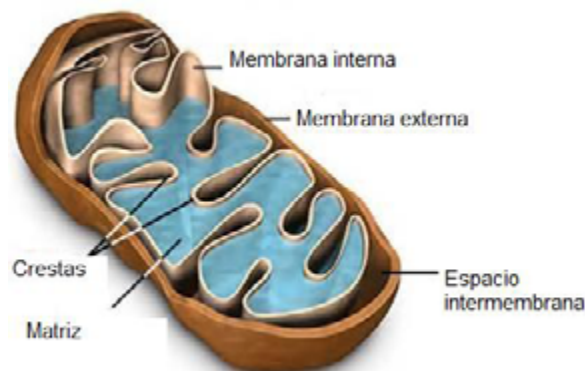


Figura 12. Esquema de la estructura de la mitocondria.

La matriz contiene el sistema genético mitocondrial y las enzimas responsables de las reacciones centrales del metabolismo oxidativo. Las etapas iniciales del metabolismo de la glucosa tienen lugar en el citoplasma celular, donde la glucosa es convertida a piruvato. Posteriormente el piruvato se transporta al interior de la mitocondria, donde se oxida a dióxido de carbono (CO_2) produciendo la mayor parte del ATP. Esto implica la oxidación inicial del piruvato a acetil

coenzima A (CoA), que posteriormente es degradado hasta CO_2 a través del ciclo del ácido cítrico. La oxidación de los ácidos grasos también produce acetyl CoA, que es metabolizado en las mitocondrias mediante el ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs.

Durante la fosforilación oxidativa los electrones derivados de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD en su forma oxidada y NADH_2 en su forma reducida) y flavín adenín dinucleótido (FAD en su forma oxidada y FADH_2 en la reducida) se combinan con el O_2 . La energía liberada es utilizada para la síntesis de ATP a partir de adenosin-difosfato (ADP). La transferencia de electrones es una reacción que desprende mucha energía, la cual, debe producirse gradualmente para que pueda ser utilizada. Esto se lleva a cabo mediante el paso de los electrones a través de una serie de transportadores que constituyen la cadena de transporte de electrones. ^{Figura 5} Estos transportadores están organizados en cuatro complejos, I, II, III y IV localizados en la membrana mitocondrial interna. El complejo V (ATP sintetasa), es el encargado de acoplar las reacciones del transporte de electrones a la síntesis de ATP.

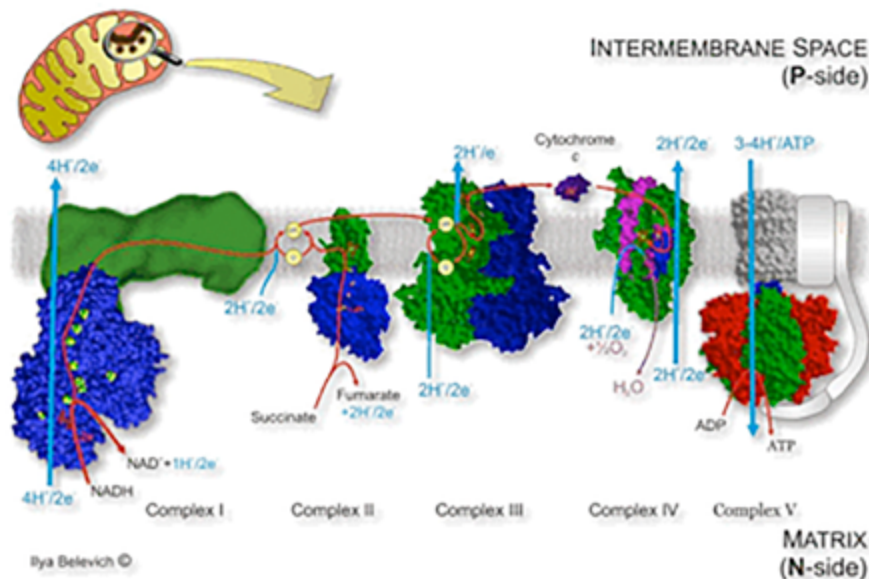


Figura 13. Esquema que muestra los componentes de la cadena transportadora de electrones en la membrana mitocondrial interna. Complejo I; Complejo II; Complejo III; Complejo IV; Complejo V; Succinato; Fumarato; NAD: nicotinamida adenín dinucleótido en su forma oxidada; NADH: nicotinamida adenín dinucleótido en su forma reducida; H: hidrógeno; H_2O : agua; ADP: adenosín difosfato; ATP: adenosín trifosfato.

La membrana interna mitocondrial contiene un 70% de proteínas, que intervienen en la fosforilación oxidativa y en el transporte de metabolitos entre el citoplasma y la mitocondria. Además, es impermeable a la mayoría de iones y de moléculas pequeñas, lo que favorece el mantenimiento del gradiente de protones.

La membrana externa mitocondrial es completamente permeable a las moléculas pequeñas, debido a unas proteínas denominadas porinas; por ello, la composición del espacio intermembrana

es similar a la del citoplasma.

La viabilidad celular depende del correcto funcionamiento de la mitocondria ya que es su principal fuente de energía. En muchos tipos celulares, las mitocondrias se localizan en la proximidad de áreas de gran consumo de energía. Es por ello que son muy abundantes en el corazón, un tejido de gran demanda energética, donde constituyen un 20-40% del volumen celular.

Aunque el corazón solamente representa el 0,5% del peso del cuerpo, consume el 8% del ATP en situación basal y además aumenta en situaciones de ejercicio o estrés. A pesar del alto flujo de energía, el corazón escasamente almacena energía suficiente. Para conseguir semejante plasticidad metabólica el corazón posee el 25% de las mitocondrias del cuerpo. El consumo de ATP se usa tanto para la contracción-relajación de las miofibrillas mediante la interacción actina-miosina, como para el secuestro de calcio en el sarcoplasma durante la diástole. Por lo tanto parece inferirse que leves alteraciones en la producción de energía mitocondrial pueden alterar de forma significativa la función del miocardio. Además la disfunción mitocondrial puede aumentar la producción de radicales de oxígeno que inducen directamente daño celular. Varios otros efectos nocivos se han descrito secundarios a anomalías mitocondriales y uno de los más importantes sería la apoptosis programada por liberación de citocromo *c* en el citosol. ^{Figura 6}

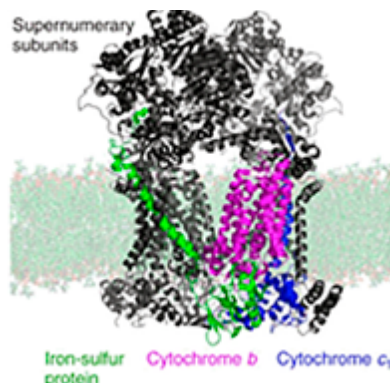


Figura 14. Composición de las subunidades del citocromo bc1. Tres subunidades catalíticas marcadas en diferente color: proteína sulfatada de hierro, citocromo b y citocromo c_1 .

Varios sustratos de carbono pasan por el ciclo de Krebs hacia las reacciones redox de la membrana interna mitocondrial, los ácidos grasos son los sustratos predominantes (60-80%), también se usa glucosa, lactato y cetonas. Su oxidación crea un gradiente electroquímico en forma de diferencia de potencial y los protones producidos vuelven a entrar en la matriz mitocondrial a través del complejo V (ATP sintetasa) liberando energía. Esta energía fosforila el ADP para convertirlo en ATP. El ATP se difunde por la célula y se catalizará mediante la creatinquinasa y adenilato ciclasa para suministrar energía a numerosos distintos procesos metabólicos. ^{Figura 7,}

figura 8, figura 9

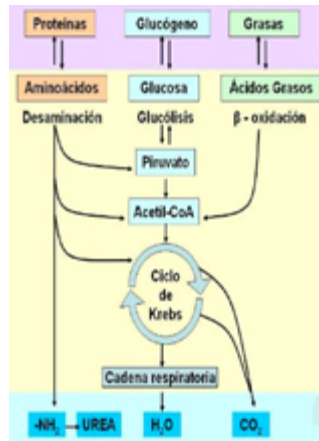


Figura 15. Esquema metabólico global de producción de energía.

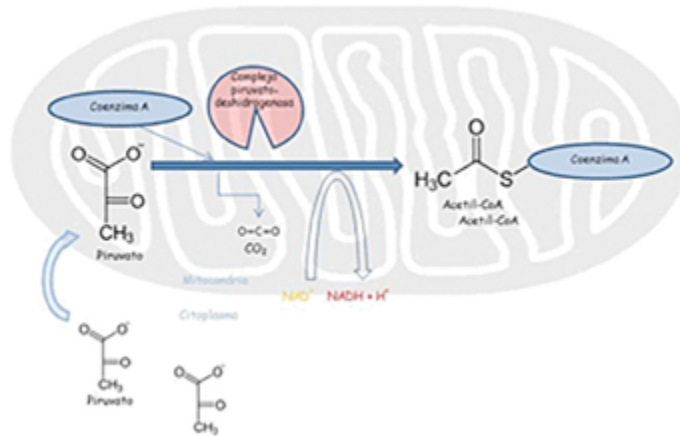


Figura 16. Esquema de la producción de Acetil-Coenzima S.

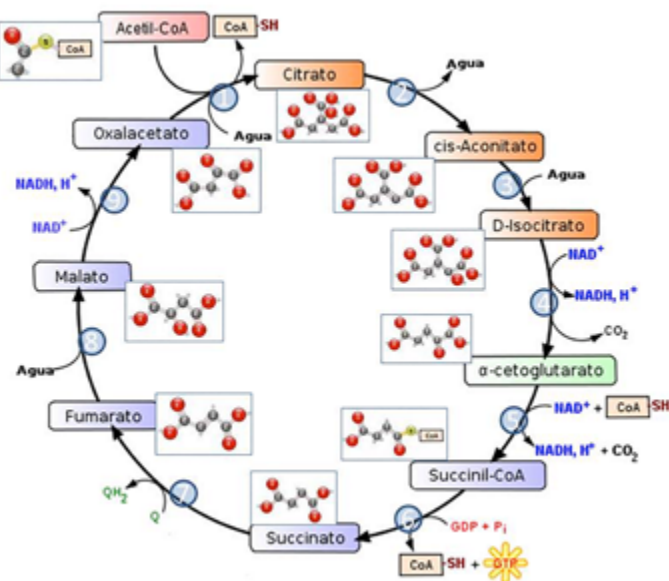


Figura 17. Ciclo de Krebs.

Existe importante evidencia de que la IC incluye un deterioro en la producción y transferencia de energía, pues hay un descenso importante del ATP y de la fosfocreatinina intra-celular. Esta situación obviamente es dependiente del metabolismo energético mitocondrial. El descenso gradual en la capacidad de reserva energética se sigue de un deterioro en la capacidad de ejercicio y cuando llega a un punto crítico en el que ya no se puede compensar la falta de energía es cuando el paciente corre peligro, en este estado terminal la vía glicolítica se activa de forma compensatoria proporcionando una mejor eficiencia energética. En la IC la oxidación de ácidos también está disminuida pues se añade una disregulación del PPAR α (receptor activado del activador perioxosomal) responsable del transporte de ácidos en las mitocondrias y peroxisomas. La regulación de la formación de malonil-CoA y la carnitina están implicadas en la oxidación de ácidos grasos, la inhibición de la oxidación grasa y el aumento de la vía glicolítica podrían mejorar el flujo de ATP intracelular y pudiera ser una forma nueva de tratamiento en la IC. Las cetonas son otro combustible importante sobretodo en estados de diabetes o ayuno, también se ha encontrado que la utilización de cetonas está incrementada en situaciones de IC.

Por otra parte el descenso individual de los complejos transportadores de electrones como son el complejo I o IV parece implicado en el desarrollo de IC. La coenzima Q está implicada en el transporte de electrones y su deficiencia también está descrita en pacientes con IC. Los fosfolípidos de membrana, la elamipretida (MTP-131) y la cardiolipina están implicados en el transporte de electrones y también estos están disminuidos en situaciones de IC. Mejorías importantes en la fracción de eyección se han asociado a una mejora en la actividad o la expresión de los complejos mitocondriales I, IV y V y en la normalización de los niveles de cardiolipina.

Otro componente mitocondrial importante es el poro mitocondrial de permeabilidad transitoria (PMPT), que se abre en respuesta a incrementos de calcio y se asocia a la producción de radicales de oxígeno, apoptosis celular y disfunción mitocondrial. Incrementos en la permeabilidad del poro ocurren en IC aguda y crónica. Aunque la apertura del poro se relaciona con la muerte celular, parece que la apertura transitoria pudiera tener un efecto fisiológico de “reset” para prevenir la sobrecarga de calcio mitocondrial. Estos efectos ambivalentes complican aún más el intento de encontrar fármacos efectivos en bloquear el efecto perjudicial del poro. La función del PMPT se altera con los fenómenos de isquemia-reperfusión como los que se inducen con la cirugía cardíaca con circulación extracorporea e isquemia miocárdica.

Por último también existe el efecto de los iones como el hierro libre que en demasía puede favorecer la producción de radicales libres. El déficit de calcio intracelular puede contribuir a un decremento de la excitación-contracción celular y es precisamente la mitocondria la que puede directamente influenciar en el dinamismo del calcio, porque las proteínas que regulan la entrada y salida de calcio dependen de la energía y los radicales mitocondriales. También la bomba de sodio/calcio del sarcolema puede estar implicada en la regulación del calcio durante la diástole, fase frecuentemente alterada en los pacientes con IC.

Las mitocondrias no son orgánulos estáticos, sino que se fusionan continuamente entre sí y se dividen, disponiéndose en una gran red interconectada. Una de las funciones de la fusión y fisión

es permitir el intercambio de material genético entre las mitocondrias dentro de una célula. Además, estudios recientes sugieren que esta dinámica de fusión y fisión es muy importante en el desarrollo cardiaco normal, el trastorno en esa dinámica ocasiona disfunción en los cardiomiocitos pudiendo llegar a causar IC.

La dinámica mitocondrial comprende su biogénesis, fragmentación (fisión), hiperplasia, fusión y autofagia, procesos también esenciales para la producción de energía. Esta dinámica está regulada por la expresión de ciertas proteínas reguladoras. Las mitocondrias tienen su propio ADN y que pertenece a un código genético distinto al ADN del núcleo celular. Este ADN es circular, muy semejante al ADN primitivo de origen bacteriano y codifica 13 subunidades proteicas que se encuentran en tres de los complejos de transporte de electrones, son los mitorribosomas los que las fabrican. Muchas cardiomiopatías familiares se asocian a mutaciones de este ADN, estas se transmiten por vía materna pues el espermatozoide pierde su citoplasma en la fertilización del ovocito. (51) ^{Figura 10}

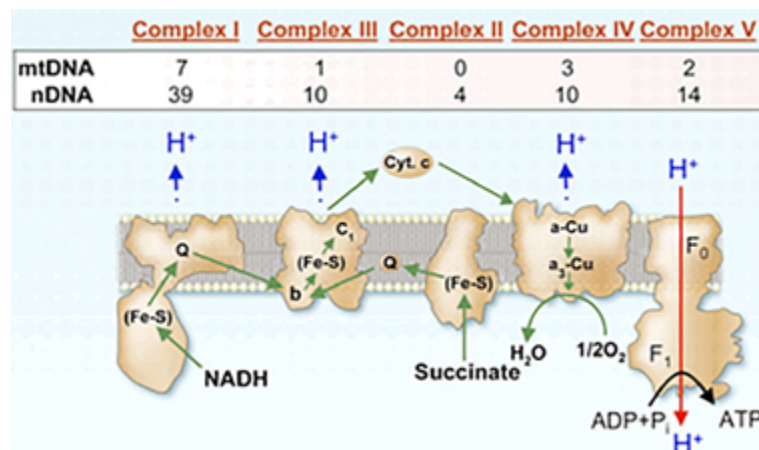


Figura 18. Resumen de las subunidades proteicas de los cinco complejos de la cadena respiratoria codificados por genes del ADN mitocondrial y/o nuclear. Los transportadores de electrones citocromo c (Cyt c) y coenzima Q (Q) también se muestran. Las flechas verdes muestran el flujo de electrones a través de los diferentes donantes de electrones. Las flechas azules muestran las zonas de bombeo de protones desde el interior de la matriz al citosol mediante los complejos I, III, y IV. La flecha roja muestra el flujo de protones a través del Complejo V desde el citosol a la matriz acoplada a la síntesis de ATP. En la tabla superior se indica el número de genes que dependen del ADN mitocondrial y/o del ADN nuclear.

7. Actividad mitocondrial y sobrecarga del VD:

Las líneas de investigación en esta materia se han desarrollado en los últimos años por el grupo de Boston (Children's Hospital, Dr. del Nido). En uno de sus estudios se ha confirmado que la actividad enzimática mitocondrial se mantiene en el miocardio hipertrofiado del VD pero disminuye cuando éste falla. Sin embargo el contenido de ADN mitocondrial se reduce tanto en el miocárdico hipertrófico como en el miocardio que ya falla. Este es el motivo por el que se

postula que un descenso en ADN mitocondrial puede ser un marcador precoz de IC previo a que aparezca dilatación o disfunción del VD.

Estas alteraciones también se asociaron a cambios estructurales de la mitocondria y de su biogénesis. Así pues, en ese mismo estudio, aunque no hubo diferencias en el tamaño o densidad de las mitocondrias dentro de los miocitos, se correlacionó el descenso del contenido de ADN mitocondrial con los cambios en la ultraestructura mitocondrial: las mitocondrias estaban hinchadas, la densidad de crestas estaba disminuida y dichas crestas estaban desorganizadas y orientadas en dirección oblonga hacia la matriz. En cuanto a la biogénesis, también se correlacionó el descenso de ADN mitocondrial con el descenso de la actividad enzimática y con el descenso de la replicación y de la transcripción de varias proteínas mitocondriales.

Precisamente esta investigación llevada a cabo por Georgios Karamanlidis y Víctor Bautista-Hernández en la Universidad de Harvard ha sido la base para generar nuevas líneas de investigación, entre ellas la generación de la hipótesis de esta tesis doctoral. (4)

En modelos animales la estenosis valvular pulmonar ligera o moderada produce hipertrofia estable sin descompensación, pero cuando la estenosis es severa se produce edema, disfunción ventricular derecha y alta mortalidad. El dopler tisular de estos pacientes muestra disincronía septal y una interacción VD-VI deletérea, que se acompaña de la presencia de sobre-expresión de algunos genes e infra-expresión de otros. Además diferencias en la transcripción de proteínas aparecen en la sobrecarga de presión del VD pero no del VI, como por ejemplo la clusterina, la proteína ligadora de formina, la anexina A7 o la lisil oxidasa entre otros; lo cual demuestra que el VD reacciona de una forma específica a la sobrecarga de presión o de volumen. (52)

Apoptosis significativa y aumento de la actividad de la caspasa-3 de los miocitos se inicia cuando el ventrículo se hipertrofia, manteniendo la contractilidad en situaciones de sobrecarga de presión, en modelos animales que aún están en fase de crecimiento. Este fenómeno causa un descenso medible de número de miocitos que coincide con el inicio de la disfunción ventricular por lo que parece que la sobrecarga de presión incluso en estadios muy precoces no se tolera bien por el ventrículo en crecimiento. (53)

El grado de utilización de glucosa se mantiene durante la hipertrofia compensadora, sin embargo coincidiendo con la hipertrofia severa que precede a la dilatación ventricular el consumo de glucosa desciende significativamente. Debido al aumento de la dependencia del consumo de glucosa en los corazones hipertrofiados se puede especular que este deterioro del uso de glucosa es implícitamente un factor deletéreo en la progresión a la IC. (54)

La disfunción de la cadena de transporte de electrones mitocondrial precede a la apoptosis en la hipertrofia ventricular provocada por sobrecarga de presión. Esto se demuestra porque disminuye la actividad de los complejos mitocondriales I y II antes de que aparezca la apoptosis (confirmada histológicamente y confirmada por el aumento de las proteínas Bax/Bcl-2, proteínas específicas de la vía de la apoptosis mitocondrial). (55)

Dado que la alteración del metabolismo mitocondrial parece ser un factor más desencadenante de disfunción ventricular, éste debería ser blanco de la investigación de terapias en este sentido. Por ejemplo se ha demostrado que la estimulación del transporte de glucosa transmembrana

con vandil-sulfato incrementa significativamente la vía glucolítica y mejora la preservación de los corazones hipertróficos (en los corazones hipertróficos el transporte de glucosa está significativamente reducido). (56)

Aunque la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) no se expresa en el VD normal, tanto esta como su ARNm se expresan marcadamente en el VD hipertrófico sometido a sobrecarga de presión. Y se ha demostrado que la inhibición de la PDE5 incrementa significativamente el AMPc, el inotropismo y su contractilidad. Así pues los inhibidores de la PDE5 (sildenafil) no solamente disminuyen la sobrecarga de presión del VD por su efecto vasodilatador pulmonar sino que también parecen tener un efecto inotrope directo en el VD hipertrófico. (57)

Los cambios dinámicos en el potencial de membrana mitocondrial durante la hipertrofia parecen específicos para cada una de las cámaras cardíacas, en concreto parecen diferentes en el VD hipertrófico. El dicloacetato (que incrementa la oxidación mitocondrial de glucosa, revierte la hiperpolarización mitocondrial y activa el Factor nuclear activado de los linfocitos T) mejora la contractilidad del VD hipertrófico. Este efecto no solamente potencia la hipótesis de que la función de la mitocondria va pareja a la función del VD sino que además puede ser una línea de investigación de nuevos fármacos en este ámbito. (58)

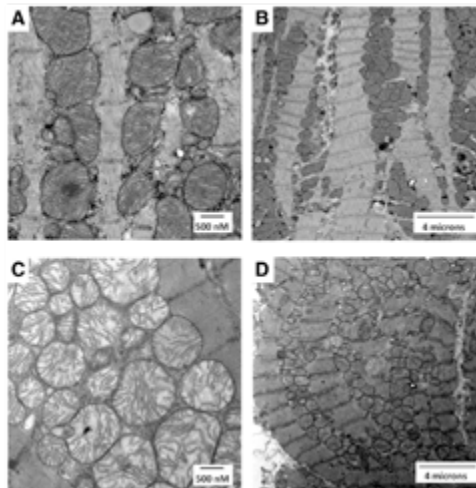


Figura 19. Microscopia de la estructura mitocondrial del miocardio hipertrófico del VD. A y B con niveles normales de ADN mitocondrial. C y D con niveles bajos de ADN mitocondrial. En C y D las mitocondrias están hinchadas, la densidad de crestas está disminuida y dichas crestas están desorganizadas con orientación en dirección oblonga hacia la matriz.

8. Nuevas líneas de investigación centradas en la función mitocondrial

Los fármacos que modulan la actividad neurohormonal no parece que tengan mucho más recorrido en la mejora de los pacientes con IC por disfunción ventricular izquierda, además estos fármacos han demostrado poca relevancia en el tratamiento de la disfunción ventricular derecha. Este hecho hace pensar que se deberían buscar nuevas y diferentes vías de tratamiento de la disfunción ventricular derecha. Toda parece indicar que intentar mejorar la actividad celular de

los cardiomiocitos disfuncionantes puede ser una forma de mejorar la función del miocardio en global y en concreto dar por fin con alguna terapia que mejore la función del VD.

En varios estudios en animales se ha demostrado que la isquemia altera la estructura, el volumen, la acumulación de calcio, la actividad de los complejos proteicos de oxidación, el consumo de O₂ y la síntesis de energía mitocondriales. También se alteran la apoptosis mitocondrial intrínseca, la integridad del ADN mitocondrial, proteómica y la transcripción proteica. Es por ello que se utilizan modelos animales en los que se induce isquemia ocluyendo transitoriamente alguna de las arterias coronarias para evaluar el comportamiento miocárdico y la respuesta a diferentes tratamientos.

El máximo exponente de eficacia experimental de la terapia mitocondrial es la idea novedosa del trasplante de mitocondrias autólogas como forma de rescate miocárdico en modelos animales que son sometidos a isquemia-reperusión coronaria. Se postula que la adición de mitocondrias sanas al miocardio puede mejorar la viabilidad isquémica y post-isquémica (reperusión) y por tanto disminuir el tamaño del infarto mejorando significativamente la recuperación funcional. El trasplante de mitocondrias se puede hacer a nivel extracelular e intracelular pues las mitocondrias (tanto en grupos como aisladas) entran en los miocitos por endocitosis en pocos minutos. Además las mitocondrias al ser autólogas no producen respuestas inmunes y tampoco son pro-arritmicas.

El grupo de Boston también ha investigado la inducción de isquemia en un modelo animal. Concretamente se realizó una mini-esternotomía a un grupo de cerdos y se les indujo isquemia durante 25 minutos mediante clampaje de la arteria coronaria circunfleja. En la fase de reperusión se transplantaron mitocondrias extraídas de su propio músculo pectoral mayor y depositadas en 1 ml de líquido de preservación específico; posteriormente se inyectó el volumen de esta sustancia en el miocardio de riesgo mediante 8-10 pinchazos con jeringas de insulina. En este estudio el grupo al que se le inyectó la suspensión mitocondrial presentó menores niveles de CPK-MB y de TnI, además presentaron un menor tamaño histológico del infarto (aunque no hubieron diferencias en la evaluación ecográfica) que en el grupo en el que se trató con suero fisiológico. También se demostró que la mayor parte de las mitocondrias transplantadas se encontraban dentro de los miocitos tras cuatro semanas de su inyección. El hecho de que se haya demostrado también que la infusión vascular de mitocondrias puede tener el mismo efecto beneficioso hace que esta terapia sea extraordinariamente prometedora. (59)

9. Predisposición genética mitocondrial: haplogrupos mitocondriales.

No se conoce demasiado acerca del material genético mitocondrial ni tampoco de qué forma regula los elementos que participan en el metabolismo mitocondrial. Es en las mitocondrias donde se oxida el piruvato, se completa el ciclo del ácido cítrico y se genera el ATP mediante la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa. De todas las proteínas necesarias para esta actividad, solamente 13 se codifican en el ADN mitocondrial, las otras 80 se codifican en el núcleo y se transportan a las mitocondrias a través del citoplasma.

El ADN mitocondrial es circular y posee 16569 pares de bases que contienen 37 genes; es transmitido a través de la madre por lo que la posibilidad de recombinación es insignificante.

Consecuentemente los polimorfismos del ADN mitocondrial parece que pudieran contribuir más que el ADN nuclear a diferencias funcionales individuales. Mutaciones adquiridas a lo largo de la historia han subdividido a la población humana en diversos haplogrupos que no son más que polimorfismos del ADN mitocondrial heredado.

Los haplogrupos exhiben variaciones de secuencias región-específicas, un fenómeno atribuido a la deriva genética y/o a la selección ambiental. Las mutaciones que ha ido adquiriendo el genoma mitocondrial han subdividido a la población humana en un número discreto de haplogrupos. Cuando una mutación puntual tiene una frecuencia mayor al 1% en la población, se denomina SNP (Single Nucleotide Polymorphism). Se define como haplogrupo mitocondrial al conjunto de variantes genéticas caracterizadas por SNPs específicos. Estos polimorfismos se originaron hace unos diez mil años por lo que tienen diferente distribución en los cinco continentes, lo que se ha atribuido a la deriva genética y a la selección climática.

Las mutaciones que definen a los distintos haplogrupos no son patológicas en sí mismas, pero se cree que sí pueden modular funciones bioquímicas importantes e influir en el desarrollo de ciertas enfermedades, especialmente las relacionadas con el envejecimiento. Hay numerosos estudios que demuestran que los haplogrupos tienen un papel importante en enfermedades como el cáncer, osteoartritis o enfermedades neurodegenerativas; incluso algunas de estas variantes se han asociado con la longevidad extrema en humanos.

Más de 75 enfermedades se asocian a mutaciones raras en el genoma mitocondrial, que o alteran la síntesis proteica o alteran su estructura. Recientemente numerosos estudios sugieren el rol de los haplogrupos mitocondriales, definidos por la presencia o ausencia de polimorfismos comunes, en la patogénesis de la enfermedad isquémica cardiovascular. Sin embargo otros estudios no han confirmado esta situación. Se especula que los diferentes haplogrupos están asociados a diferentes producciones de superóxidos y otros radicales de oxígenos producidos por la cadena de transporte electrónico mitocondrial. Todo ello podría provocar diferencias en el estrés oxidativo celular y por tanto diferencias en morbilidad, mortalidad y longevidad entre individuos con diferentes haplogrupos.

El estudio más amplio realizado hasta el momento es el haplotipado de 9254 individuos pertenecientes a la población general danesa en el que se determinó el riesgo de hospitalización debido a enfermedades cardiovasculares, cardiopatía isquémica y enfermedad isquémica cerebro-vascular y se determinó la mortalidad global que no demostró diferencias entre ningún haplogrupo. Las frecuencias de haplogrupos en la población general danesa fueron las siguientes: H (45,9%), U (15,9%), T (9,9%), J (9,1), K (6,2%), V (4,5%), W/I (3,8%) y Z (3,5%). Así que este estudio no apoya la asociación de los haplogrupos mitocondriales al riesgo cardiovascular. (60)

Sin embargo estudios posteriores en poblaciones específicas han mostrado que ciertos haplogrupos pueden conferir mayor riesgo. Así pues en 2011 fueron haplotipados 450 pacientes trasplantados y como grupo control se haplotipó a 248 donantes y a 206 controles sanos. Tras ajuste

por edad y sexo el haplogrupo H fue significativamente mayor en los pacientes trasplantados (OR 1,86). De este resultado se podría inferir que las mitocondrias con este haplogrupo H pudieran ser menos eficientes en la producción de ATP y por tanto de energía o pudieran implicar una mayor producción de radicales libres perjudiciales. También se dividió el grupo de pacientes trasplantados en pacientes con coronariopatía (indicativo de rechazo crónico) y pacientes sin, el haplogrupo Uk (subgrupo del haplogrupo U) se encontró muy significativamente aumentado en el grupo con coronariopatía (OR 4,1), de lo que se podría inferir que la mayor expresión de citoquinas y/o determinados antígenos pudieran activar en mayor grado el sistema inmune. (61)

En el estudio de nuestra Institución en el que se identificaron los 10 haplogrupos más importantes tanto en controles sanos (423) como en pacientes afectados de cardiomiopatía de origen isquémico (358), se encontró que el haplogrupo H era significativamente más prevalente (50% vs 40%, OR 1,5, p 0,039) en el grupo con cardiopatía isquémica y también se encontró que el haplogrupo J era significativamente menor (5,6% vs 11,1%, OR 0,47, p 0,048). De este hecho se podría inferir que el haplogrupo H podría ser un factor de riesgo mientras que el haplogrupo J podría ser un factor protector. Además se identificaron polimorfismos de nucleótidos concretos y específicamente el alelo 14766C del haplogrupo H era en principal factor de riesgo, este alelo causa la sustitución de la treonina por una isoleucina en el sitio 7 del citocromo b, por lo tanto afectando a la proteína del complejo II de la cadena de transporte de electrones. Por otra parte el haplogrupo J se había descrito previamente relacionado con un aumento de replicación in vitro de ADN, lo que pudiera coincidir con una función protectora. La misma investigación se realizó en pacientes afectados de miocardiopatía dilatada idiopática y también el haplogrupo H era más prevalente en el grupo con miocardiopatía respecto al grupo control (50,7% vs 40,0%, OR 1,54, p 0,040). (62, 63)

10. Hipótesis: parámetros clínicos y genéticos son los factores predisponentes a disfunción del VD en CC predisponentes.

Como hemos visto en toda la introducción, a lo largo de su vida, los pacientes con CC padecen alteraciones hemodinámicas persistentes propias de su cardiopatía y/o residuales a diversos tratamientos quirúrgicos o percutáneos. Sin embargo pacientes con alteraciones hemodinámicas parecidas (VD sistémico o VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen) responden a estas situaciones de forma distinta: algunos desarrollan disfunción del VD a corto plazo siendo adultos jóvenes, otros la desarrollan pero a muy largo plazo y algunos de ellos nunca la desarrollan. Por tanto, ello hace pensar que existen factores añadidos desconocidos que seguro influyen en su pronóstico.

La hipótesis es que la genética mitocondrial y por tanto su influencia en la eficiencia para la generación de energía en el miocardio puede ser un determinante más en la aparición de disfunción ventricular derecha. Dado que los diferentes haplogrupos muestran unas características genéticas y una eficiencia energética diferentes nos preguntamos si los diferentes haplogrupos mitocondriales se pueden relacionar con la evolución de la función ventricular derecha y, por tanto con el pronóstico de nuestros pacientes.

El objetivo de esta tesis es también analizar las variables clínicas, ecográficas y radiológicas para dilucidar si pequeñas diferencias en la situación hemodinámica influyen de manera importante en su pronóstico y si por el contrario otros factores como en este caso la predisposición genética mitocondrial puede ser un factor de riesgo más potente.

OBJETIVOS

α . Objetivo principal:

Descubrir patrones genéticos (haplogrupos mitocondriales) relacionados con el desarrollo de disfunción ventricular derecha en CC predisponentes.

β . Objetivos secundarios:

Determinar datos clínicos recogidos en la práctica clínica habitual que causen disfunción ventricular derecha en CC predisponentes:

- a. Factores epidemiológicos (edad, sexo, diagnóstico inicial, cirugías previas).
- b. Factores clínicos (clase funcional, incidencia de arritmias y mortalidad).
- c. Electrocardiográficos (duración del QRS).
- d. Ecocardiográficos.
- e. RMN cardíaca.

Comparar la distribución de haplogrupos mitocondriales de nuestra muestra de CC con la distribución en la población gallega.

HIPÓTESIS PRINCIPAL

La hipótesis es que existen haplogrupos mitocondriales determinados que predisponen a la aparición de disfunción ventricular derecha en cardiopatías congénitas predisponentes (CC con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen y CC con ventrículo derecho sistémico). Estadísticamente se confirmaría la hipótesis si pudiéramos rechazar la hipótesis nula, es decir demostrar que hay diferencias significativas entre los distintos haplogrupos mitocondriales.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohortes ambispectivo (retro- y prospectivo), en el que se analiza la incidencia de disfunción ventricular derecha en CC predisponentes (con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen o con ventrículo derecho sistémico) en función de las variables recogidas: haplogrupos y variables clínicas.

Estudio de la distribución de haplogrupos en nuestra población de pacientes afectados de CC, comparado con la población general. Se tomarán como referencia de casos control, la información totalmente disociada (anonimizada) de 423 controles sanos, representando ambos géneros y sin historia de cardiopatía; obtenida en su día para el desarrollo de una investigación dirigida por la Dra. Nieves Doménech en colaboración con el Servicio de Cardiología del CHUAC, y que dio lugar a la publicación Fernández-Caggiano M et al. Mitochondrial DNA Haplogroups H as a risk factor for idiopathic cardiomyopathy in Spanish population, *Mitochondrion*. 2013 jul 13 (4) 263-8. (63)

MATERIAL Y MÉTODOS

α. Justificación del estudio

La implicación de la genética celular en el desarrollo, evolución y pronóstico de las cardiopatías congénitas constituye un campo de investigación científica en auge. Además, existen diferentes estudios que relacionan las alteraciones en la biogénesis mitocondrial como un factor clave para el fallo de los mecanismos compensadores cardíacos y la consiguiente evolución de una situación clínica estable al desarrollo de síntomas y signos de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, se desconoce si los haplogrupos mitocondriales podrían influir en el pronóstico de pacientes con ciertas cardiopatías congénitas.

En la práctica clínica, el desarrollo de disfunción del ventrículo derecho presenta un patrón individual, pacientes cuyo ventrículo derecho está sometido a una sobrecarga de presión o volumen similares muestran diferentes patrones de deterioro, lo que podría sugerir la influencia de una predisposición genética al desarrollo de insuficiencia cardíaca en este grupo de pacientes. El momento en el que se decide reparar la causa de la sobrecarga del ventrículo derecho se basa habitualmente en criterios clínicos, sin embargo es frecuente que tras una intervención quirúrgica y/o percutánea exitosas ya no se consigue cambiar su pronóstico.

El objetivo principal de esta tesis doctoral es el de estudiar la relación entre los haplogrupos mitocondriales y la progresión de las cardiopatías congénitas predisponentes a disfunción del ventrículo derecho. Para determinar la evolución a insuficiencia cardíaca se valorará la situación clínica y la evolución de los parámetros morfológicos y funcionales del ventrículo derecho en las pruebas de imagen apropiadas, el ecocardiograma y resonancia magnética nuclear cardíaca.

En el caso de que se consiguiera establecer una asociación entre los haplogrupos mitocondriales y la evolución de la disfunción del ventrículo derecho en estos pacientes, dicha asociación podría facilitar su manejo clínico. Así, la determinación del haplogrupo podría ayudar a determinar su pronóstico y en concreto podría ayudar a decidir el momento más adecuado para la realización de un tratamiento quirúrgico y/o percutáneo de forma personalizada.

β. Elaboración del proyecto:

Determinadas cardiopatías congénitas se caracterizan por el desarrollo de alteraciones funcionales en el ventrículo derecho durante el seguimiento. Sin embargo el momento de aparición de disfunción ventricular varía de unos pacientes a otros sin que se conozcan en profundidad los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Específicamente se desconoce si los haplogrupos mitocondriales podrían influir en la aparición de disfunción del ventrículo derecho en cardiopatías congénitas predisponentes.

Se diseñó un estudio transversal de recogida de muestras sanguíneas para análisis genético mitocondrial y recogida de datos clínicos, en pacientes adultos con cardiopatías congénitas predisponentes a disfunción del ventrículo derecho. Además se recogieron de forma ambispectiva los datos de evaluación del ventrículo derecho mediante las pruebas de imagen convencionales: ecocardiografía y resonancia magnética nuclear cardíaca.

Las cardiopatías congénitas que consideramos como predisponentes a disfunción del ventrículo derecho en nuestro estudio fueron: Cardiopatías congénitas que permanecen con un ventrículo derecho sometido a sobrecarga de volumen o presión: Tetralogía de Fallot, valvulopatía pulmonar severa, disfunción del tracto de salida del ventrículo derecho o pacientes que precisaron el implante de un injerto en posición pulmonar. Cardiopatías congénitas con ventrículo morfológico en posición sistémica: Transposición de grandes arterias congénitamente corregida (o L-transposición de grandes arterias) y D-transposición de grandes arterias con cirugía de intercambio auricular tipo Mustard o Senning.

Los objetivos principal y secundarios: **Objetivo principal:** estudiar patrones genéticos (haplogrupos mitocondriales) que pudieran relacionarse con el desarrollo de disfunción del ventrículo derecho en pacientes con cardiopatías congénitas predisponentes. **Objetivos secundarios:** determinar factores pronósticos (clínicos, ecocardiográficos y radiológicos) en el desarrollo de disfunción del ventrículo derecho en pacientes con cardiopatía congénita predisponente.

χ. Ámbito de estudio:

Pacientes con CC predisponente a padecer disfunción ventricular derecha en la Comunidad autónoma de Galicia: CC con VD sometido a sobrecarga de presión-volumen (TF o estenosis del tracto de salida del VD) y CC con VD sistémico (LTGA, DTGA con Senning-Mustard).

Las muestras y datos necesarios para el desarrollo de nuestra investigación se han obtenido de pacientes afectados de alguna de las patologías indicadas que hayan aceptado participar con la Colección de muestras para el desarrollo de la Línea de Investigación en IC, creada bajo la responsabilidad del Dr. Víctor Bautista Hernández, director de esta tesis doctoral.

La indicada Colección de muestras y datos está debidamente inscrita en el Registro Nacional de Biobancos en la Sección de Colecciones con Código: C. 0000221 y ha sido autorizada por el Comité de Ética de Investigación de Galicia (CEIG) con Código de Registro: 2012/194.

δ. Selección y exclusión de pacientes:

Criterios de Inclusión:

Pacientes con CC predisponente a padecer disfunción del VD en la Comunidad autónoma de Galicia: TF, estenosis del tracto de salida del VD (se incluyó a pacientes a los que se les había implantado un injerto pulmonar a una edad temprana como en la cirugía de Ross) y cardiopatías con VD sistémico (LTGA, DTGA con Senning-Mustard) que aceptaron participar en la Colección de muestras para el desarrollo de la Línea de Investigación en IC firmando el Consentimiento Informado de la indicada colección.

Para el grupo control se obtuvo la información de la base de datos creada por el Servicio de Cardiología para el desarrollo de la investigación antes descrita, seleccionando los casos que no padecían ningún tipo de enfermedad cardiovascular. Toda la información incluida en esa base de datos siempre ha sido anonimizada. (63)

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que aún teniendo enfermedades que causan disfunción del VD no pertenecen al grupo de CC a estudio (hipertensión arterial pulmonar, cortocircuitos pre-tricuspidéos, valvulopatía tricuspídea aislada).
- Pacientes con cromosomopatías (aneuploidías: trisomías, monosomías,...).
- Rechazo a entrar en el estudio.
- Fallo en el análisis genético mitocondrial de la muestra sanguínea.

ε. Aspectos ético-legales:

El desarrollo del proyecto se ha realizado respetando las Normas de Buenas Práctica Clínica, los principios éticos fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo, así como los requisitos establecidos en la legislación española reguladora de la investigación biomédica, en especial, la Ley 14/2007 del 3 de julio de Investigación Biomédica, y el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los Biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica.

Los investigadores nos comprometemos a respetar la normativa española reguladora de la protección de datos de carácter personal. (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre y su Reglamento de desarrollo) garantizando en todo momento la confidencialidad de la información y de los participantes en nuestra investigación.

El estudio se autorizó por el centro y recibió informe favorable del Comité ético de Galicia.

φ. Cronograma del estudio:

- Inicio del estudio: Junio de 2015, una vez obtenida la autorización del Comité de Ética de Investigación de Galicia (CEIG).
- Selección de pacientes: desde junio de 2015 a junio de 2016.
- Fin de recogida de muestras: Junio de 2016.
- Fin de recogida de datos de todas las variables: diciembre de 2016
- Final del análisis estadístico: febrero de 2017.

γ. Justificación del tamaño muestral:

La previsión fue incluir en el estudio alrededor de n=140 pacientes con CC que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión establecidos. Este tamaño muestral permitiría estimar la prevalencia de los diferentes haplogrupos mitocondriales en esta población de pacientes con una seguridad del

95% y una precisión de $\pm 8,3\%$.

De acuerdo con análisis previos de nuestro grupo, aproximadamente el 30% de estos pacientes presentan disfunción del VD en su seguimiento. Por lo tanto, en torno al 70% de los mismos se presentarían libres del evento (observaciones censuradas) al realizar el análisis.

Por otro lado, un trabajo previamente publicado (*Fernández-Caggiano M et al. Mitochondrial DNA Haplogroups H as a risk factor for idiopathic cardiomyopathy in Spanish population, Mitochondrion. 2013 jul 13 (4) 263-8*) proporcionó datos de la distribución de haplogrupos mitocondriales en población general en nuestro medio, con prevalencias que oscilan entre el 40% del haplogrupo H (el más frecuente) y el 3,1% del haplogrupo V.

Teniendo estos datos en cuenta, en la **Tabla 1** se muestra un análisis de la potencia estadística del estudio para detectar una asociación estadísticamente significativa entre un determinado haplogrupo y la presencia de disfunción de VD en el seguimiento, en función de la prevalencia del haplogrupo a estudiar. Así, para un haplogrupo presente en el 40% de la muestra, el tamaño muestral de $n=140$ pacientes permitiría detectar como significativos valores de $RR \geq 2,4$ asociados a la presencia de disfunción del VD, asumiendo una seguridad del 95%, una potencia estadística del 80% y un porcentaje de censuras del 70%. Este mismo tamaño muestral permitiría detectar como significativos valores de $RR \geq 4,2$ para haplotipos cuya prevalencia se sitúe en torno al 10%, con los mismos parámetros de seguridad, potencia estadística y censura.

Prevalencia haplogrupo	% censura*	Seguridad	Potencia estadística	RR a detectar	Tamaño muestral
40%	70%	95%	80%	2,4	143
30%	70%	95%	80%	2,6	137
20%	70%	95%	80%	3	136
10%	70%	95%	80%	4,2	142
5%	70%	95%	80%	7	146
3%	70%	95%	80%	12	146

Tabla 1. Justificación del tamaño muestral para determinar la asociación entre la presencia de haplotipos mitocondriales y la disfunción del VD. Magnitud mínima del riesgo relativo a detectar como estadísticamente significativo.

La prevalencia de la TF y del VD en posición sistémica es muy baja y de hecho se consideran enfermedades raras, es por ese motivo que el número de pacientes reclutados incluso a nivel de la Comunidad gallega podría haber sido muy bajo, se esperaba que en total consiguiéramos aproximadamente unos 150 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, que es el número aproximado con el que ya podíamos obtener significación estadística.

Nuestro centro sanitario es centro de referencia a nivel autonómico para el seguimiento clínico y para el tratamiento quirúrgico de esta clase de CC, por lo que los candidatos a participar en nuestra investigación proceden de toda la Comunidad gallega.

η. Variables recogidas:

▪ Variables independientes:

- **Número de identificación** (número de historia clínica: NHC).
- **Fecha de nacimiento.** De dicha variable se dedujo la **edad** al finalizar el estudio o al fallecer (variable continua en años).
- **Tipo de cardiopatía congénita:** TF, DTGA, LTGA, EP, ventrículo derecho de doble cámara (VDDC), doble salida de VD (DSVD), comunicación interventricular (CIV) con estenosis pulmonar (CIV-EP), atresia pulmonar con CIV (AP-CIV), Valvulopatía aórtica a la que se le ha realizado una cirugía de Ross (Ross), atresia pulmonar con septo íntegro (AP-SI). Nota: aunque se podría haber sido más exhaustivo en las definiciones y clasificación de las cardiopatías se ha preferido una simplificación de las mismas para que el análisis estadística sea posible.
- **Tipo de cirugía definitiva.** Reparación (se refiere al cierre de CIV y reconstrucción del tracto de salida del VD en la TF), cierre aislado de CIV, hemicorrección (reconstrucción del tracto de salida del VD sin cierre de la CIV), Mustard/Senning (cirugía de intercambio auricular o corrección fisiológica en la DTGA), Rastelli (parche de CIV orientado al tracto de salida aórtico e injerto VD-AP), Ross (intercambio de válvula pulmonar por válvula aórtica e injerto VD-AP), Swich arterial (corrección anatómica de la DTGA usando la técnica de Jatene), valvuloplastia pulmonar percutánea (valvuloplastia) y valvulotomía pulmonar quirúrgica (valvulotomía) y el último grupo de los no operados. Nota: aunque se podría haber sido más exhaustivo en las definiciones y clasificación de las cirugías se ha preferido una simplificación de las mismas para que el análisis estadístico fuera posible. De dicha variable se dedujeron los **Grupos quirúrgicos:** reparación (reparación de cualquier defecto), hemicorrección (reparación del tracto de salida pulmonar pero no de la CIV), Mustard/Senning (corrección fisiológica de la DTGA) y el último grupo de los no operados.
- **Fecha de la cirugía definitiva.** De la que se dedujo la **edad** en la que se realizó (variable continua en años).
- **Cirugía paliativa previa.** Si se realizó o no al menos una cirugía paliativa previa (variable dicotómica: SI ó NO).
- **Grupo fisiopatológico:**
 - 0: VD con sobrecarga de volumen y/o presión (nota: por pertenecer a este grupo la TF que es la CC más frecuente en nuestro análisis, en alguna de las gráficas se ha nombrado a este grupo “0” directamente como grupo Fallot).
 - 1: VD sistémico.

Nota: Esta es una de las variables más importantes para hacer la descripción estadística pues son dos grupos con fisiología claramente diferenciada. Aunque la característica común es que el VD está sometido a un estrés significativo y por ello se analizan en conjunto, las causas de esa sobrecarga es diferente y por ello también es importante hacer su análisis por separado (variable dicotómica: 0 ó 1).

▪ Variables dependientes:

1. Variables clínicas:

- i. **Estado funcional según NYHA (I, II, III, IV).** El diagnóstico NYHA fue clínico y solamente fue confirmado con consumo de O₂ en los casos de duda. (aunque la variable es discontinua: I, II, III, IV se puede analizar como una variable numérica).
- ii. **Portador de marcapasos** (variable dicotómica SI ó NO).
- iii. **Duración QRS** (variable continua).
- iv. **Arritmias y tipo de arritmias:** fibrilación auricular (FA), Flutter, taquicardia supraventricular (TSV), fibrilación ventricular (FV), taquicardia ventricular (TV).
- v. **Fecha de reoperación** (y edad a la que se operaron).
- vi. **Mortalidad y fecha de defunción.** (edad a al que murieron).
- vii. **Causa de muerte.**

2. Variables RMN:

i. Primera RMN

1. **Fecha de primera RMN.**
2. **Volumen telediastólico del VD** (v. continua).
3. **Volumen telesistólico del VD** (v. continua).
4. **Volumen telediastólico del VD indexado por superficie corporal** (v. continua).
5. **Volumen telesistólico del VD indexado por superficie corporal** (v. continua).
6. **Fracción de eyección del VD:** (vol. telediastólico – vol. Telesistólico del VD)/vol. telediastólico) (v. continua).
7. **Fracción de regurgitación de la IP** (v. continua).
8. **Gradiente pico sistólico transvalvular pulmonar** (v. continua).
9. **Presencia de estenosis de ramas pulmonares:** NO, arteria pulmonar izquierda (API), arteria pulmonar derecha (APD), en ambas (API y APD) (variables categóricas).

ii. Última RMN

1. **Fecha de última RMN.**
 2. **Volumen telediastólico del VD** (v. continua).
-

3. **Volumen telesistólico del VD** (v. continua).
 4. **Volumen telediastólico del VD indexado por superficie corporal** (v. continua).
 5. **Volumen telesistólico del VD indexado por superficie corporal** (v. continua).
 6. **Fracción de eyección del VD:** (vol. telediastólico – vol. Telesistólico del VD)/vol. telediastólico) (v. continua).
 7. **Fracción de regurgitación de la IP** (v. continua).
 8. **Gradiente pico sistólico transvalvular pulmonar** (v. continua).
 9. **Presencia de estenosis de ramas pulmonares:** **NO**, arteria pulmonar izquierda (**API**), arteria pulmonar derecha (**APD**), en ambas (**API y APD**) (variables categóricas).
- iii. Variables derivadas del paso del tiempo:
1. **Tiempo entre la primera RMN y la última**, expresado en años (variable continua).
 2. **Diferencia entre el volumen telediastólico indexado del VD en la última RMN y el volumen telediastólico indexado del VD en la primera RMN.** Representa la dilatación del VD en diástole entre la primera RMN y la última. (variable continua).
 3. **Diferencia entre el volumen telesistólico indexado del VD en la última RMN y el volumen telesistólico indexado del VD en la primera RMN.** Representa la dilatación del VD en sístole entre la primera RMN y la última. (variable continua).
 4. **Diferencia entre la FE del VD en la última RMN y la FE del VD en la primera RMN.** Representa la disminución de la FE entre la primera RMN y la última por lo que su valor sería negativo en caso de empeoramiento. (variable continua).
 5. **Diferencia entre el volumen telediastólico indexado del VD en la última RMN y el volumen telediastólico indexado del VD en la primera RMN, dividido por el tiempo entre una y otra.** Representa la dilatación diastólica del VD con el paso del tiempo: anual (variable continua).
 6. **Diferencia entre el volumen telesistólico indexado del VD en la última RMN y el volumen telesistólico indexado del VD en la primera RMN, dividido por el tiempo entre una y otra.** Representa la dilatación sistólica del VD con el paso del tiempo: anual (variable continua).
 7. **Diferencia entre la FE del VD en la última RMN y la FE del VD en la primera RMN, dividido por el tiempo entre una y otra.** Representa la disminución de la FE con el paso del tiempo: anual, por lo que su valor sería negativo en caso de empeoramiento (variable continua).
- iv. Metodología de cuantificación por RMN:

1. **Cuantificación anatómica:** medición bidimensional y tridimensional de estructuras anatómicas diferenciadas como es el caso de las ramas pulmonares. Figura 11

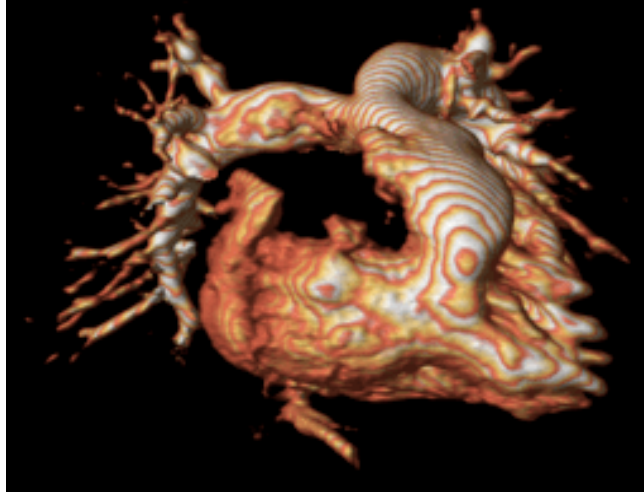


Figura 20: Visión tridimensional del tracto de salida del tronco pulmonar y ramas pulmonares.

2. **Cuantificación de volúmenes:** en nuestro centro la cuantificación de los volúmenes del VD se obtiene mediante delineación manual del borde endomiocárdico multiplano, utilizando la secuencia multicorte-multifase cine-RM con imagen eco-gradiente (sangre blanca o hiperintensa): técnica de precesión libre en estado estacionario que en Philips es balanced-fast field echo (B-FFE) o Steady-state free precession (SSFP). Figura 12

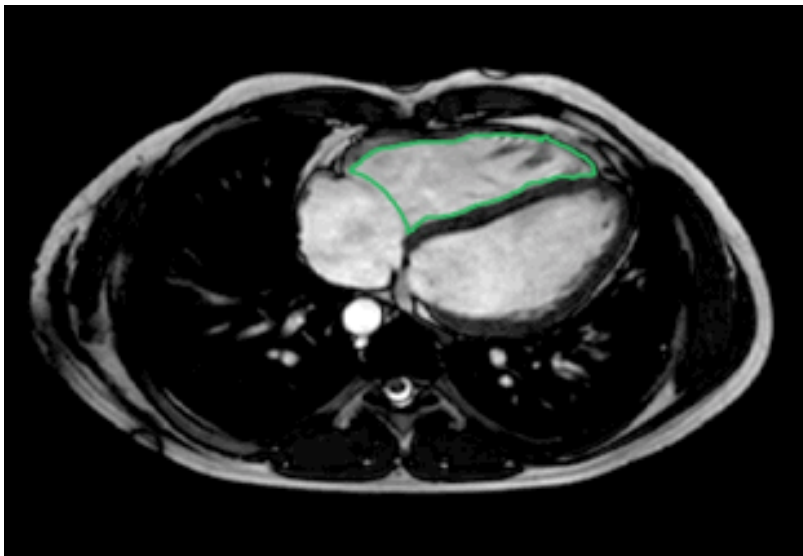


Figura 21: Delimitación del endocardio del VD en diástole en uno de los planos axiales. Al sumar los planos (espesor x área) en los que se delimita todo el VD obtendremos su volumen completo.

3. **Cuantificación de flujos:** en nuestro centro el flujo transvalvular pulmonar se obtiene mediante la secuencia de codificación de fase para cuantificación de flujo, de tal forma que a partir de la velocidad paralela a la válvula pulmonar (perpendicular a la dirección de la arteria pulmonar) se define el volumen/latido gracias al área definida por un ROI y la velocidad pico (curva de flujo/velocidad en el área valvular previamente definida). El flujo es hiperintenso o hipointenso según su dirección y de la velocidad se obtiene el gradiente de presión gracias a la ecuación de Bernoulli ($Dp: 4xV^2$). (64, 65) ^{Figura 13}

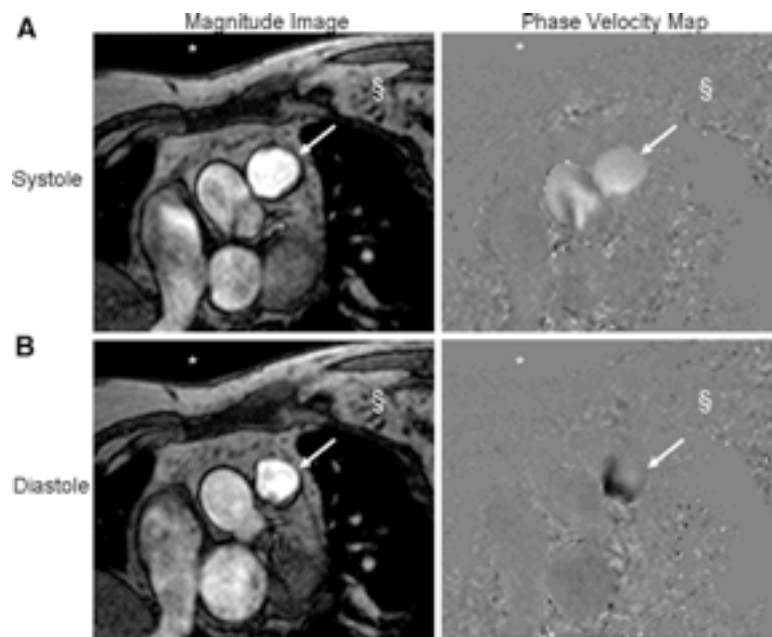


Figura 22: Delimitación del área valvular pulmonar y cuantificación de flujo perpendicular tanto en sístole (A) como en diástole (D). En las imágenes de mapa/velocidad de la derecha se observa flujo anterógrado sistólico hiperintenso y flujo retrógrado diastólico hipointenso.

3. Variables ecocardiográficas:

i. Primer ecocardiograma

1. **Fecha de la primera ecocardiografía.**
2. **Diámetro telediastólico basal del VD en 4C** (v. continua).
3. **TAPSE** (v. continua).
4. **Grado de IP (0, 1, 2, 3, 4).** 0: sin IP, 1: IP ligera, 2: IP moderada, 3: IP severa, 4: IP libre. (aunque hay 5 categorías se analiza como variable numérica continua). **Nota:** el grado de IP no deja de tener un componente subjetivo pues se basa en varios parámetros distintos como son la anchura y profundidad del jet de regurgitación en doppler color, el tiempo de hemipresión y el grado de regurgitación en las ramas pulmonares entre otros.

5. **Gradiente pico de EP** (v. continua).
 6. **Gradiente medio de EP** (v. continua).
 7. **FE del VI** (v. continua).
 8. **Presencia de CIV residual (sí o no)**. (variable dicotómica).
 9. **Gradiente máximo de la CIV (sistólico)**. (variable continua).
 10. **Grado de IT (0, 1, 2, 3, 4)**. 0: “0” o trivial (se escoge el “0” para poder analizar una variable numérica, por tal motivo tanto que no haya IT como que sea trivial se encuentran en este valor), 1: ligera, 2: moderada, 3: severa, 4: muy severa. (aunque hay 5 categorías se analiza como variable numérica continua). **Nota:** el grado de IT no deja de tener un componente subjetivo pues se basa en varios parámetros distintos como son la anchura del jet por doppler color, el PISA y el grado de regurgitación en venas suprahepáticas entre otros.
 11. **Gradiente pico IT** (v. continua).
- ii. Último ecocardiograma
1. **Fecha de la primera ecocardiografía**.
 2. **Diámetro telediastólico basal del VD en 4C** (v. continua).
 3. **TAPSE** (v. continua).
 4. **Grado de IP (0, 1, 2, 3, 4)**. 0: sin IP, 1: IP ligera, 2: IP moderada, 3: IP severa, 4: IP libre. (aunque hay 5 categorías se analiza como variable numérica continua). **Nota:** el grado de IP no deja de tener un componente subjetivo pues se basa en varios parámetros distintos como son la anchura y profundidad del jet de regurgitación en doppler color, el tiempo de hemipresión y el grado de regurgitación en las ramas pulmonares entre otros.
 5. **Gradiente pico de EP** (v. continua).
 6. **Gradiente medio de EP** (v. continua).
 7. **FE del VI** (v. continua).
 8. **Presencia de CIV residual (sí o no)**. (variable dicotómica).
 9. **Gradiente máximo de la CIV (sistólico)**. (variable continua).
 10. **Grado de IT (0, 1, 2, 3, 4)**. 0: “0” o trivial (se escoge el “0” para poder analizar una variable numérica, por tal motivo tanto que no haya IT como que sea trivial se encuentran en este valor), 1: ligera, 2: moderada, 3: severa, 4: muy severa. (aunque hay 5 categorías se analiza como variable numérica continua). **Nota:** el grado de IT no deja de tener un componente subjetivo pues se basa en varios parámetros distintos como son la anchura del jet por doppler color, el PISA y el grado de regurgitación en venas suprahepáticas entre otros.
 11. **Gradiente pico IT** (v. continua). Figura 14, figura 15, figura 16, figura 17, figura 18, figura 19
-

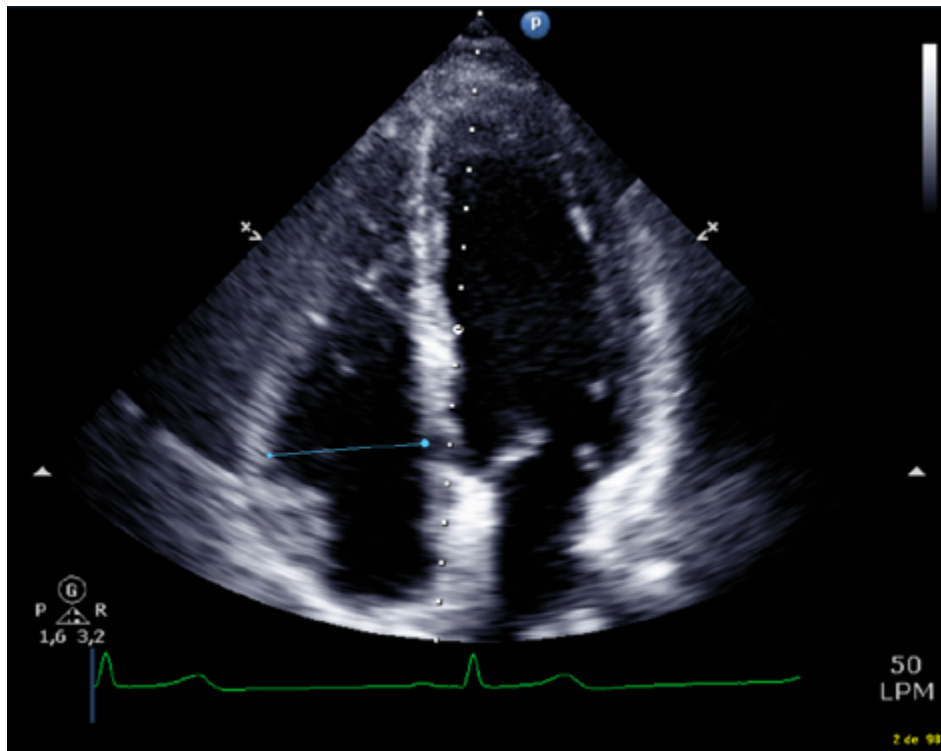


Figura 23. Diámetro telediastólico basal del VD en el plano apical 4C.

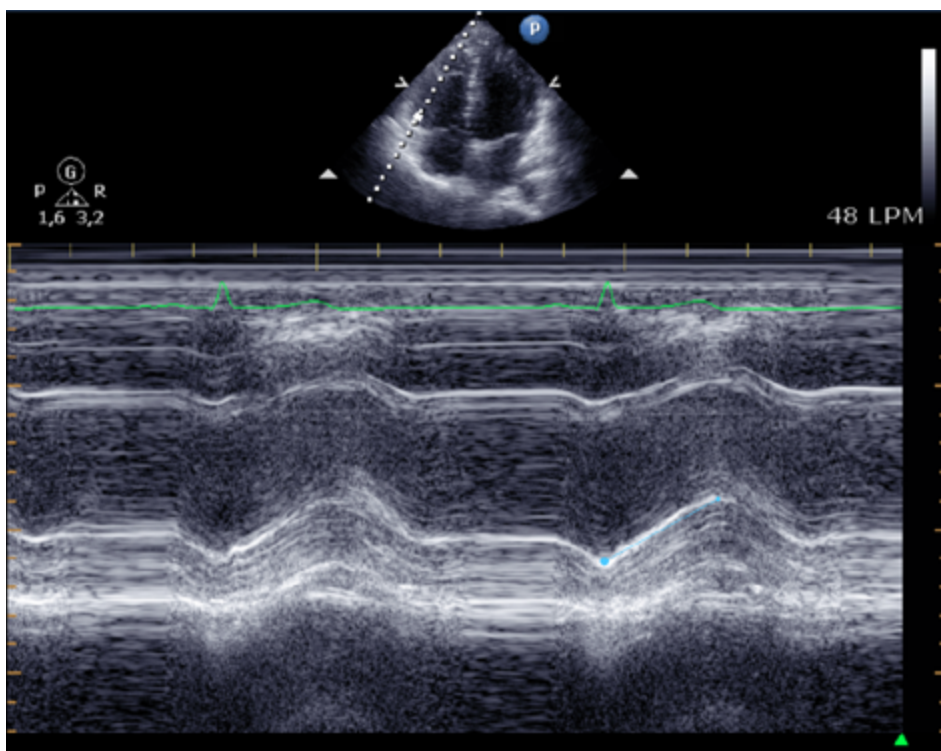


Figura 24. TAPSE. Distancia del movimiento vertical del anillo valvular tricúspideo en su porción lateral.

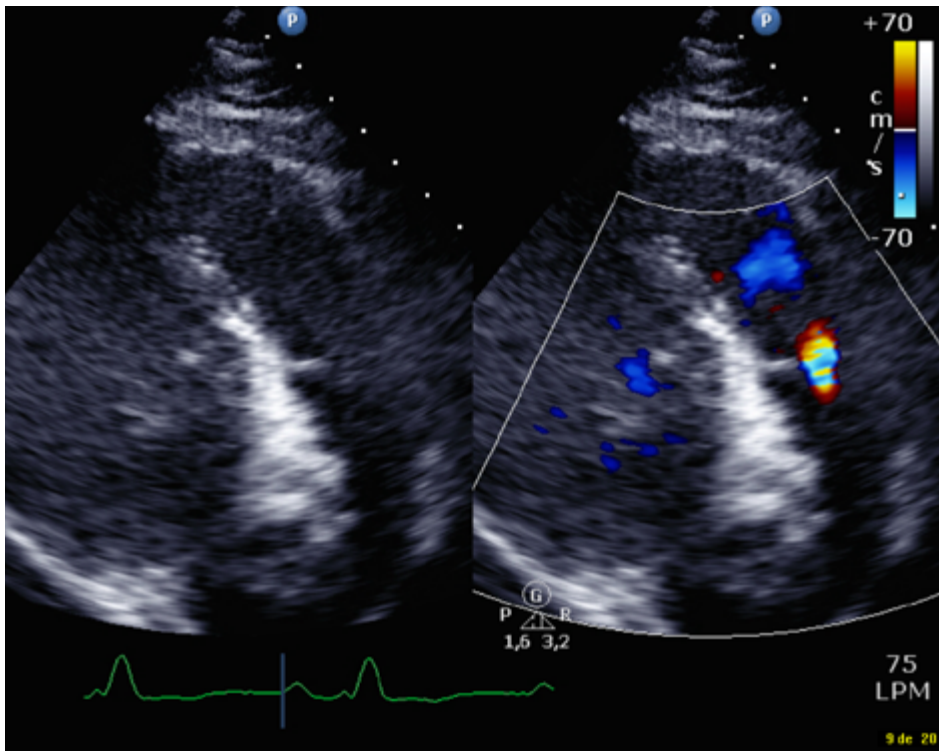


Figura 25. Insuficiencia valvular pulmonar. Jet de regurgitación pulmonar en doppler color.

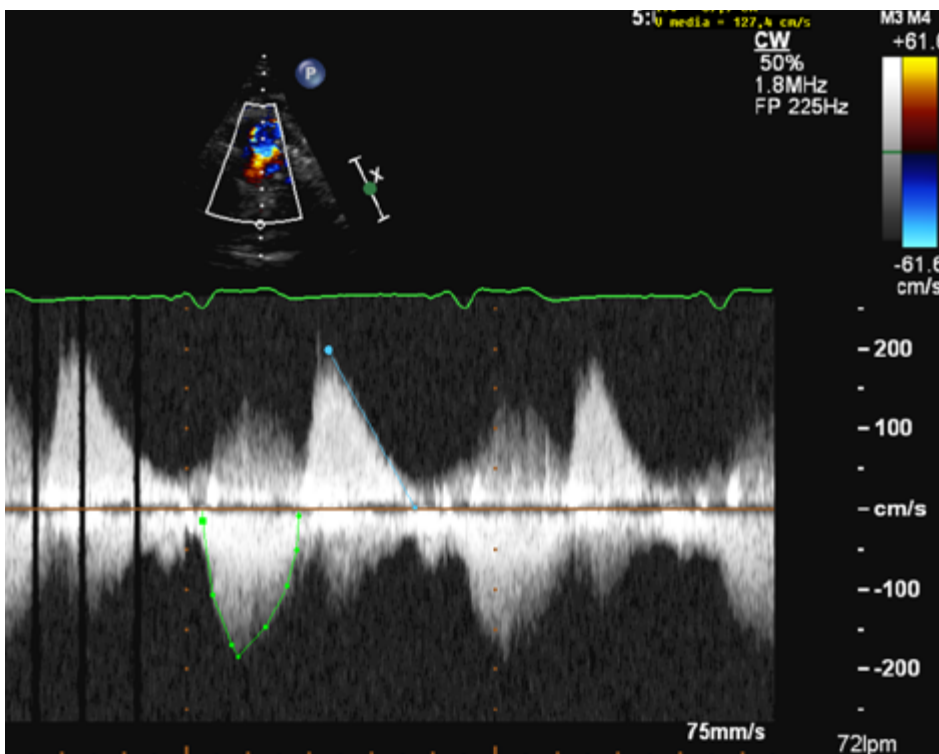


Figura 26. Doppler continuo del flujo pulmonar. La curva de doppler (trazo verde) muestra la curva de velocidad transvalvular pulmonar anterógrada, de donde se extrae el gradiente medio (media del área bajo la curva) y el gradiente pico en mmHg (ecuación de Bernoulli). La línea azul es la medición del tiempo de hemipresión que se usa para cuantificar el grado de IP.

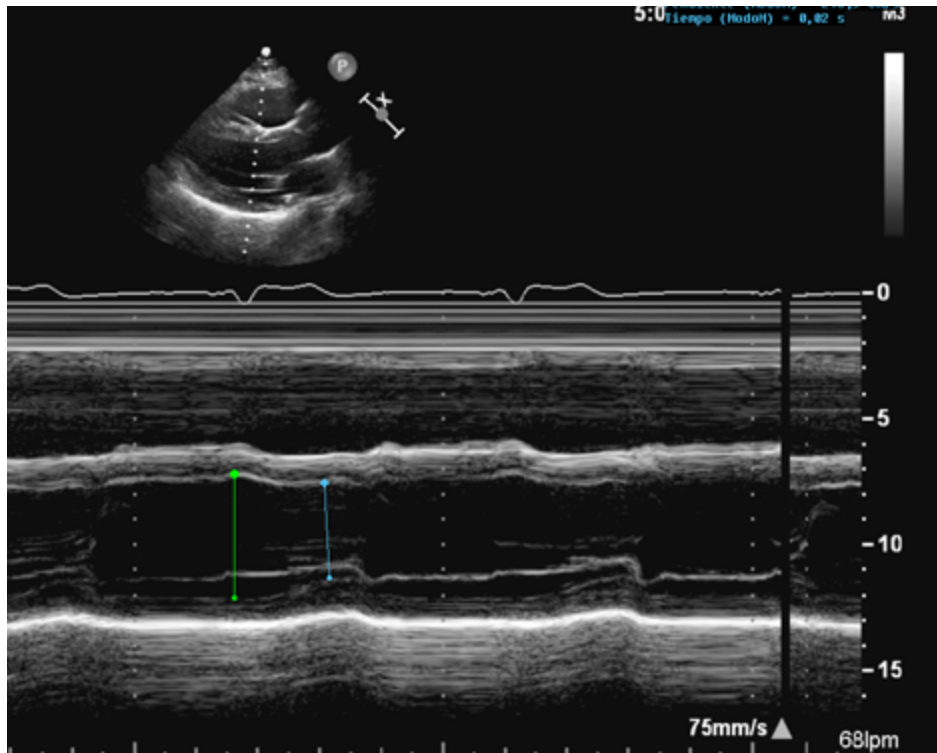


Figura 27. FE del VI. Modo M de la base del VI, la FE se suele cuantificar a partir de la fracción de acortación y ecuación de Teichholz.

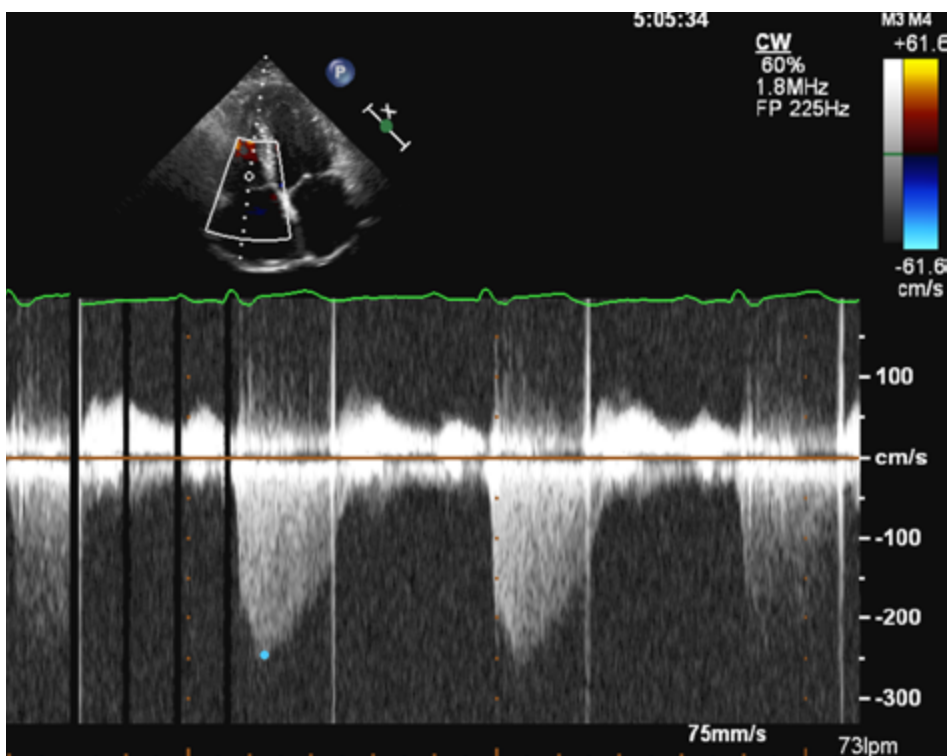


Figura 28. Curva doppler continuo de la IT. Se muestra la velocidad pico de la que se extrae el gradiente de presión en mmHg mediante la ecuación de Bernoulli.

iii. Variables derivadas del paso del tiempo:

1. **Tiempo entre la primera eco y la última**, expresado en años (variable continua).
2. **Diferencia entre el diámetro diastólico basal del VD de la última y el de la primera ecografía**. Representa la dilatación del VD en diástole entre ambas ecografías. (variable continua).
3. **Diferencia entre el TAPSE de la última y el de la primera ecografía**. Representa el empeoramiento en la función del VD, siendo un valor negativo en caso de empeoramiento. (variable continua).
4. **Diferencia entre la FE del VI de la última y el de la primera ecografía**. Representa el empeoramiento en la función del VI, siendo un valor negativo en caso de empeoramiento. (variable continua).
5. **Diferencia entre el diámetro diastólico basal del VD de la última y el de la primera ecografía, dividido por el tiempo entre ambas**. Representa la dilatación del VD en diástole con el paso del tiempo, anual. (variable continua).
6. **Diferencia entre el TAPSE de la última y el de la primera ecografía, dividido por el tiempo entre ambas**. Representa el empeoramiento en la función del VD con el paso del tiempo, anual. (variable continua).
7. **Diferencia entre la FE del VI de la última y el de la primera ecografía**. Representa el empeoramiento en la función del VI, con el paso del tiempo. (variable continua).

u. **Haplogrupos mitocondriales** (H, U, J, T, K, V, I, WX, otros).

i. **Extracción y cuantificación del ADN genómico total:**

Para la obtención del ADN se empleó un kit comercial de extracción (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen). Este kit basa la extracción del ADN en la purificación mediante membrana de gel de sílice. Está diseñado para procesar 200 µl de sangre fresca o congelada y viene preparado para su uso completamente automatizado en el robot QIAcube (Qiagen). En primer lugar, se produce la lisis y digestión de las proteínas con proteinasa K y tampón de lisis; a continuación, se añade etanol y se pasan los lisados al rotor donde se centrifugan y se va adsorbiendo el ADN en la membrana de gel de sílice. Posteriormente, se lavan las muestras para eliminar los contaminantes que no han traspasado la membrana con sucesivos tampones de lavado. Por último, se eluye el ADN en buffer de elución.^{Figura 19} Para comprobar la concentración óptima del ADN y los diferentes ratios de absorbancia se utilizó un espectrofotómetro NanoDrop® ND 1000.

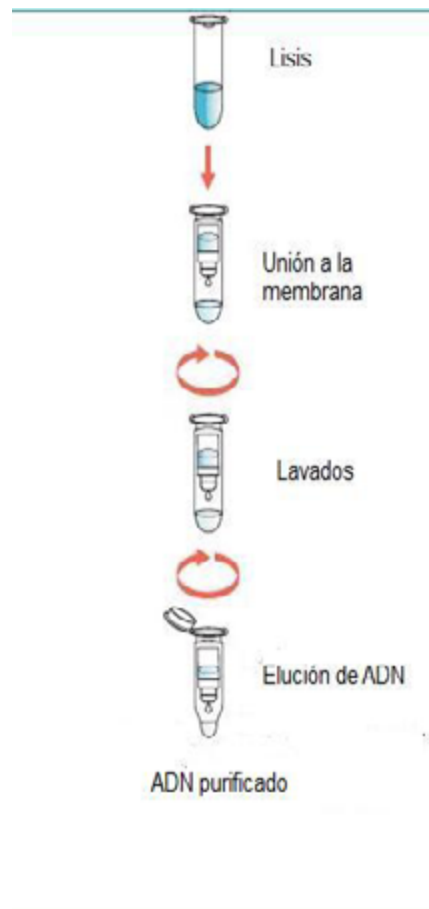


Figura 29. Esquema de extracción del ADN utilizado.

ii. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex

Se realizó una PCR multiplex utilizando 6 parejas de oligos específicos para amplificar los fragmentos de ADN mitocondrial que contienen los SNPs necesarios para caracterizar los principales haplogrupos Europeos. (66)

La mezcla de la PCR multiplex contenía una concentración final de 1X de tampón de reacción (Bioline), 0.2 mM de cada deoxinucleotido (dNTP) (Bioline), 1.5 mM $MgCl_2$, 0.025 U/ μ l de BioTaq ADN-polimerasa (Bioline) y 0.3 μ M de cada oligo en un volumen final de 25 μ l. Después, se añadió a la mezcla 50 ng del ADN aislado y se amplificó de la siguiente forma: 94°C durante 5 minutos, 35 ciclos de 60 segundos a 95°C, 60 segundos a 55°C, 60 segundos a 72°C, seguido de una extensión final de 72°C durante 10 minutos. A continuación, para comprobar que la reacción tuvo lugar, se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 1.5% con los productos de PCR obtenidos, y cuyo resultado se visualizó en una cámara Luminiscent Image Analyzer (Fugifilm) tras el tratamiento con SYBR® SafeDNA (Thermo Fisher Scientific).

iii. Purificación del producto de PCR con ExoSap-IT

Los productos de la PCR fueron purificados con ExoSap-IT, que combina el uso de dos enzimas, una exonucleasa que desnaturaliza los oligos sobrantes y una fosfatasa alcalina, que elimina los dNTPs no incorporados.

Para ello, se añadieron 0.8 μL ExoSap-IT (Amersham) a 2 μL de cada producto de PCR, y se activó la enzima a 37° C durante 15 minutos seguido de la inactivación de la misma incubándola a 80°C durante 15 minutos. Este paso es importante para evitar contaminaciones en los pasos posteriores. Después, las muestras se conservaron a 4°C.

iv. Ensayo de SBE (Single Base Extension)

El ensayo de SBE consiste en el anillamiento de los oligos a los fragmentos de ADN mitocondrial amplificados que contienen los SNPs de interés. El extremo 3' de cada oligo es complementario a la secuencia contigua a la base que se quiere interrogar. Sólo se usan dideoxinucleótidos terminadores (ddNTPs) en la reacción, de tal forma que cuando la base complementaria es incorporada por la Taq polimerasa, la elongación se detiene y, dependiendo de la fluorescencia emitida, el SNP es identificado.

Las reacciones de SBE Multiplex se llevaron a cabo añadiendo 1.5 μL de SNaPshot® Multiplex kit (Applied Biosystems), 2.5 μL de producto de PCR purificado y una concentración final de 0.2 μM de la mezcla de oligos para SBE. Los volúmenes de reacción se ajustaron a 10 μL añadiendo agua destilada. Las temperaturas de los termocicladores para el ensayo SBE fueron: 96°C durante 60 segundos y 25 ciclos de 96°C durante 10 segundos, 60 °C durante 5 segundos y 60°C durante 30 segundos.

v. Purificación de los productos del ENSAYO SBE

Para eliminar los ddNTPs no incorporados, los productos de reacción de SBE fueron tratados con fosfatasa alcalina (Shrimp Alkaline Phosphatase, SAP) añadiéndose a la mezcla 1 μL de SAP, 2 μL de tampón de reacción (Amersham) y agua destilada para alcanzar el volumen final de reacción de 10 μL . La enzima se activó a 37°C durante 1 hora y después se desactivó a 75°C durante 15 minutos. Posteriormente, las muestras se almacenaron a 4°C.

vi. Secuenciación

Antes de cargar las muestras en el secuenciador, es necesario desnaturalizar el marcador estándar interno que se va a utilizar para identificar los SNPs de interés. Para ello, se mezclaron 9 μL de Formamida (Applied Biosystems), 0.5 μL de marcador estándar

interno (120 Liz Size Standard de Applied Biosystems) y 0.5µL de producto purificado de SBE, sometiendo a la mezcla a 95°C durante 5 minutos. A continuación se cargaron las muestras en un secuenciador automático de ADN modelo ABI 3130XL (Applied Biosystem). La configuración del sistema se basa en un capilar de 36 cm de longitud relleno con un polímero que contiene urea, Performance Optimized Polymer 4 (POP 4). El módulo para SBE consta de un tiempo de 22 segundos de inyección y 16 minutos de ejecución a un voltaje de 15 K Voltios. Al finalizar la carrera, los datos fueron analizados con el software GeneMapper v3.5 (Applied Biosystems) que asigna los diferentes alelos (SNPs) en cada locus a partir de una secuencia de referencia previamente configurada en el programa de análisis. ^{Figura 20}

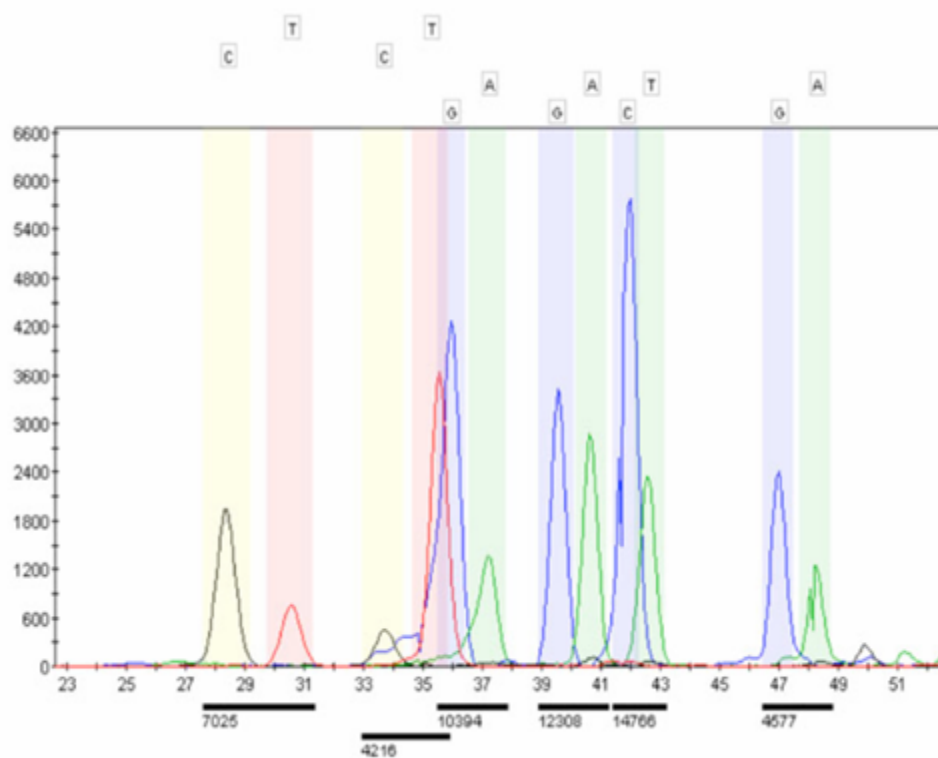


Figura 30. Secuencia de referencia que abarca las variantes alélicas para cada sitio polimórfico.

Para asignar las muestras pertenecientes a los haplogrupos minoritarios X, W, I y Otros, los productos de PCR se secuenciaron usando la química BigDye v3.1 (Applied Biosystems) y se purificaron con el kit Montage SEQ₉₆ Sequencing Reaction Cleanup (Merck Millipore) según las indicaciones del fabricante. Este kit se está compuesto de una placa con una membrana al fondo donde quedan retenidos los productos de PCR por afinidad gracias a la aplicación de vacío. Gracias a sucesivos lavados se eliminan los componentes no incorporados de la reacción de PCR de secuenciación y se consigue la purificación. A continuación, se analizaron en el mismo analizador genético ABI

3130XL utilizando el programa Sequencing analysis v5.3.1 (Applied Biosystems). Mediante este programa, se observaba qué nucleótido estaba presente en los sitios polimórficos 10034, 14470, y 8994 del ADN mitocondrial. Para asignar el haplogrupo I, debía haber una citosina (C) en la posición 10034, si había una timina (T) se asignaba al haplogrupo Otros. Para determinar los haplogrupos X o W era necesario saber el nucleótido presente en la posición 14470 y 8994; si había una citosina (C) en la posición 14470, se asignaba el haplogrupo X, mientras que si estaba presente una timina (T), había que mirar el sitio polimórfico 8994, en el cual, si estaba presente una adenina (A), se asignaba el haplogrupo W. Por el contrario, si el nucleótido presente era una guanina (G), se asignaba también el haplogrupo Otros.

φ. Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. En el caso de las variables cuantitativas, se presentan como Media \pm Desviación típica y rango. Para las variables cualitativas, se calculan frecuencias y porcentajes.

Se determinó la distribución de los haplogrupos mitocondriales en nuestra muestra y se comparó su prevalencia con la objetivada en la población general gallega (*Fernández-Caggiano M et al. Mitochondrial DNA Haplogroups H as a risk factor for idiopathic cardiomyopathy in Spanish population, Mitochondrion. 2013 jul 13 (4) 263-8*). Para ello se utilizó el test chi-cuadrado de una muestra. **Nota:** La información a recopilar de los casos control es solamente la referente a tipo de haplogrupo, sexo y edad. Esta información obtuvo totalmente anonimizada, sin ningún dato que permitiera identificar al sujeto fuente del que se obtuvo, dado que la base de datos en la que se encuentran almacenados también está anonimizada.

Se realizó el análisis univariado para intentar demostrar la asociación entre la presencia de los diferentes haplogrupos y el desarrollo de disfunción del VD. La misma estrategia de análisis se siguió para investigar la relación de otras variables clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y/o radiológicas con la probabilidad de disfunción del VD. Para ello, se han utilizado los tests habituales de comparación de variables continuas (t-student), cualitativas (chi-cuadrado) y no paramétricas (test Mann-Whitney o Kruskal Wallis).

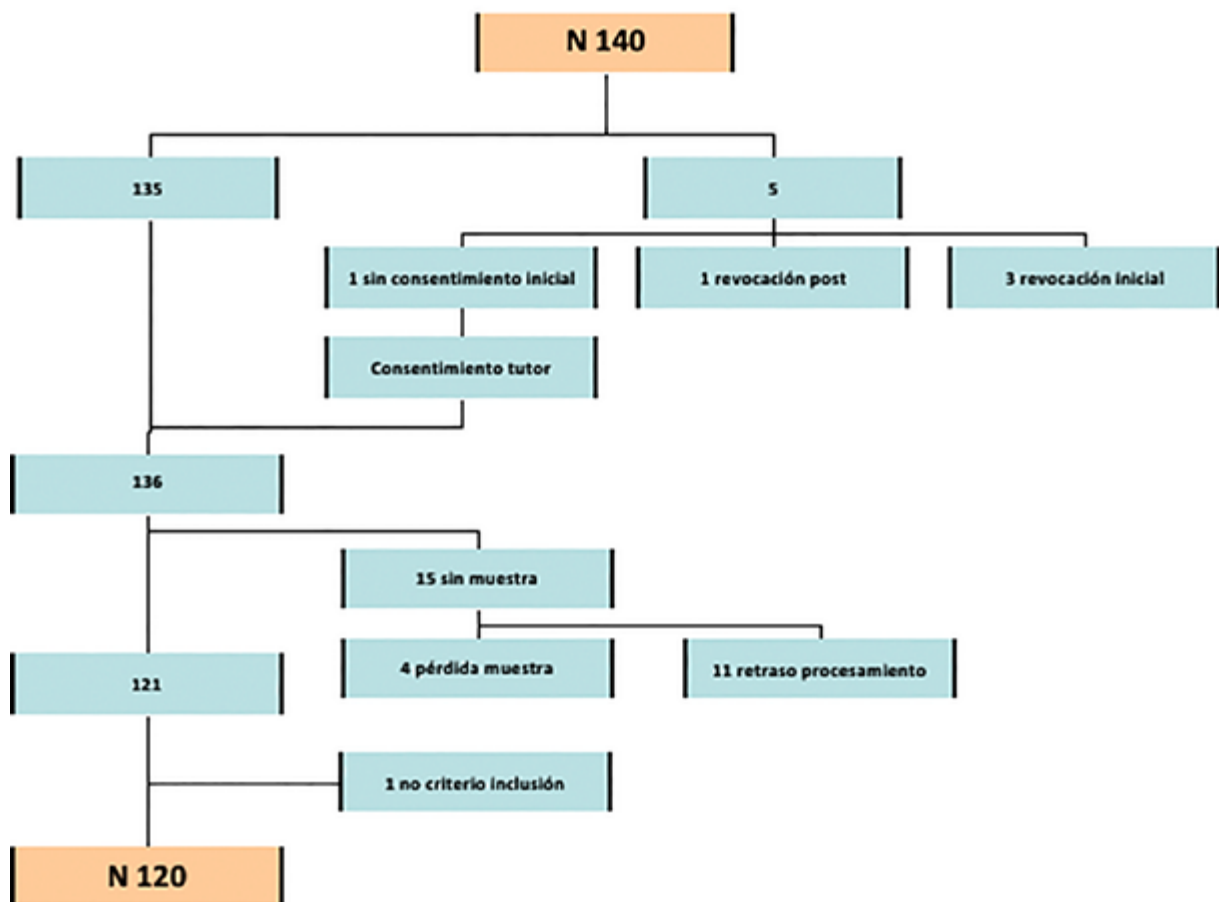
Finalmente, se ha realizado un análisis multivariado mediante regresión múltiple de Cox para determinar el efecto independiente de los diferentes haplogrupos en la probabilidad de disfunción, tras ajustar por posibles factores de confusión.

El análisis se ha realizado con el programa SPSS 19.0 para Windows y supervisado por la Unidad de estadística del Complejo Hospitalario de A Coruña (CHUAC). Todos los tests se han realizado con un planteamiento bilateral. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$ o cuando el intervalo de confianza del OR no incluía a 1.

RESULTADOS

TAMAÑO MUESTRAL

El número inicial de pacientes a los que se les solicitó entrar en el estudio fue un total de 140, pero el número total de pacientes en los que se pudieron recoger los datos del haplogrupo mitocondrial al final del estudio se redujo a 120.



Tres de los pacientes no quisieron entrar en el estudio de inicio, no se les preguntó la causa y por tanto se desconoce la motivación. Otro de los pacientes firmó el consentimiento pero tras leerlo posteriormente en su domicilio avisó de que quería salir del estudio lo que motivó no solamente salir del estudio, también se destruyó la muestra almacenada en el biobanco. Un quinto paciente no había podido firmar pues por su minusvalía no tenía capacidad legal, en una segunda consulta trajo el consentimiento firmado por su tutor legal, así que se volvió a incluir en el estudio.

En 15 pacientes no se llegó a realizar el análisis de la muestra para determinar su haplogrupo, en 4 de ellos porque la muestra no llegó a almacenarse en el biobanco y se desconocen los motivos (probablemente se perdieron en el traslado). En los 11 restantes no se llegó a procesar la muestra ante de

acabar el estudio. Finalmente hubo un solo caso que no entraba en los criterios de inclusión del estudio, en concreto padecía de una IT de origen traumático.

Por tanto, al final del estudio, el número de pacientes que padecían de CC predisponerte en nuestra muestra fue de 120, un 14 % menos de lo esperado.

RESULTADOS DESCRIPTIVOS

VARIABLES:

TIPOS DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS:

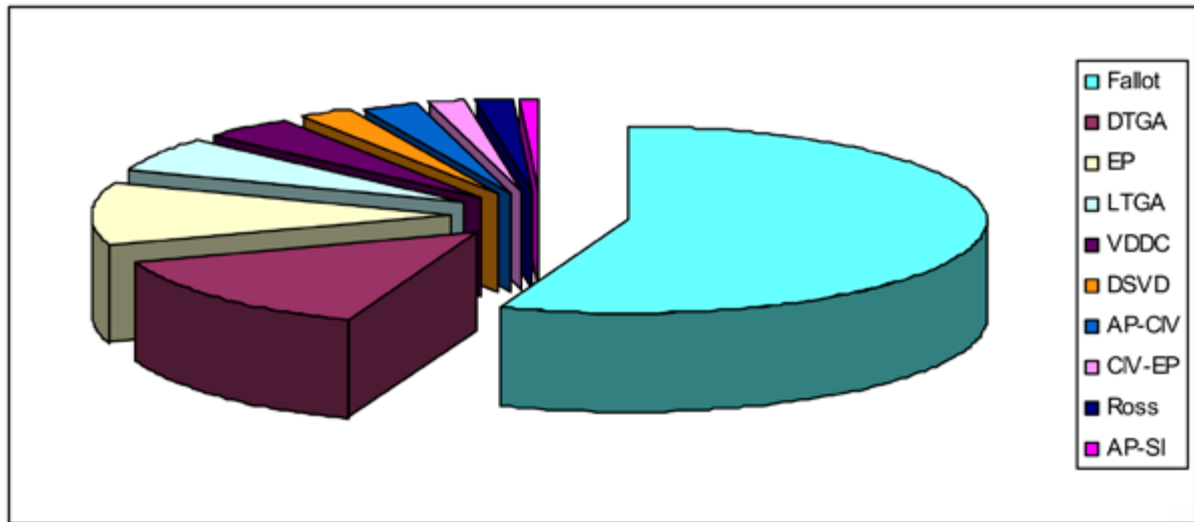


Gráfico 1: Distribución de diferentes cardiopatías congénitas.

67 (55%) nacieron con una tetralogía de Fallot. 17 (12%) nacieron con una transposición de grandes arterias. 13 (11%) nacieron con una estenosis valvular pulmonar aislada. 7 (6%) nacieron con una Transposición de grandes arterias congénitamente corregida. 5 (4%) nacieron con un VD de doble cámara. 3 (3%) nacieron con un VD de doble salida. 3 (3%) nacieron con una atresia pulmonar con CIV. 2 (2%) nacieron con estenosis valvular pulmonar y CIV. 2 (2%) nacieron con una valvulopatía aórtica y se les realizó una cirugía de Ross. 1 (1%) nació con una atresia pulmonar con septo íntegro.

SEXO:

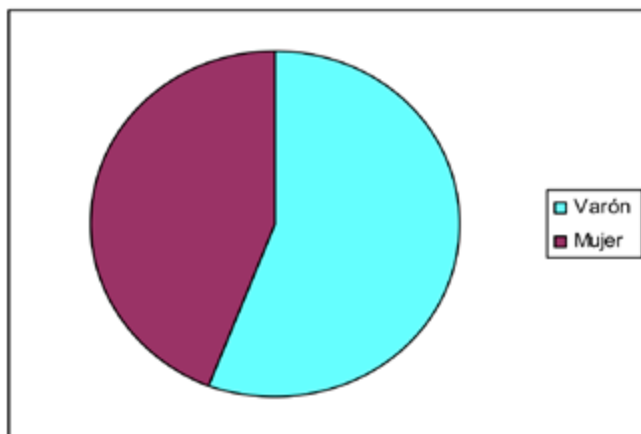


Gráfico 2: Distribución por sexos.

67 (56%) eran varones y 53 (44%) eran mujeres.

EDAD A LA QUE SE REALIZÓ LA CIRUGÍA DEFINITIVA DE SU CARDIOPATÍA:

El promedio fue de 6,17 años (SD 8,64) y la mediana de 3,3. La edad máxima fue de 61,21 años y la edad mínima de 7 días.

TIPO DE CIRUGÍA DEFINITIVA:

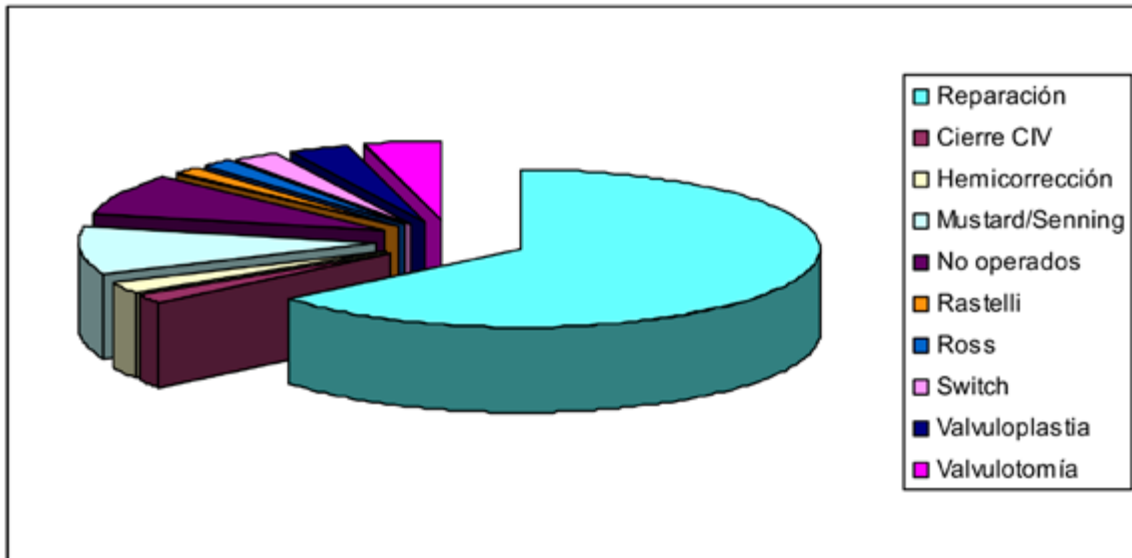


Gráfico 3: Distribución de cirugías definitivas.

A 77 (63%) pacientes se les realizó una reparación de su cardiopatía. A 12 (10%) pacientes se les realizó una cirugía paliativa de intercambio auricular tipo Mustard o Senning. A 10 (8%) pacientes no se les realizó ninguna cirugía. A 5 (4%) pacientes se les realizó un valvulotomía pulmonar quirúrgica. A 4 (3%) pacientes se les realizó una valvuloplastia percutánea. A 3 (3%) pacientes se les realizó una cirugía reparadora de intercambio arterial (Switch arterial con técnica de Jatene). A 3 (3%) pacientes se les realizó una hemicorrección (reparación del tracto de salida del VD sin cierre de CIV). A 2 (2%) pacientes se les realizó cierre aislado de su CIV. A 2 (2%) pacientes se les realizó una cirugía de Ross (neo válvula aórtica con su VP e injerto VD-arteria pulmonar). A 2 (2%) pacientes se les realizó una cirugía de Rastelli (parche con redirección del flujo desde CIV a la salida aórtica e injerto VD-arteria pulmonar).

GRUPOS QUIRÚRGICOS:

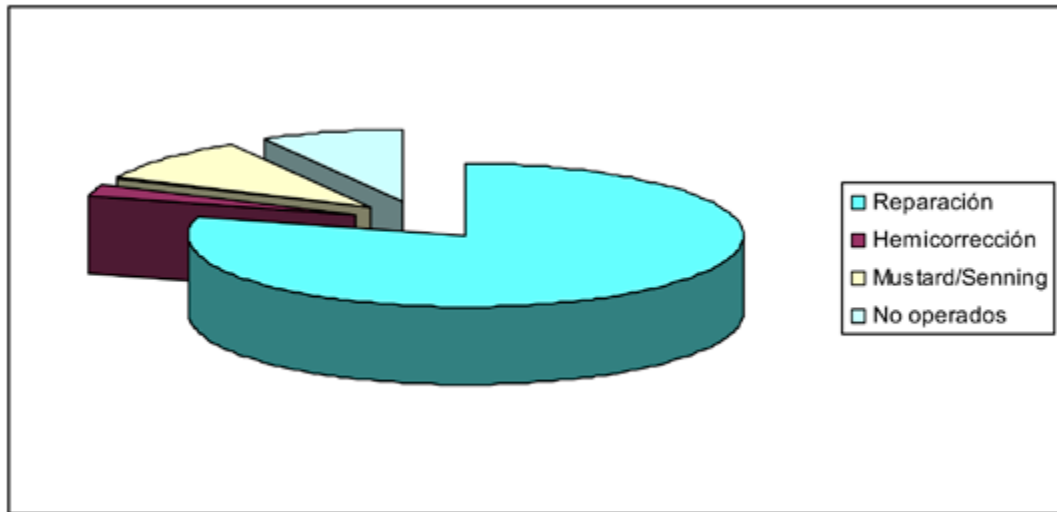


Gráfico 4: Distribución por agrupación de cirugías con mismo tipo de corrección.

A 95 (79%) pacientes se les realizó una reparación de su cardiopatía. A 12 (10%) pacientes se les realizó una cirugía paliativa de intercambio auricular tipo Mustard o Senning. A 10 (8%) pacientes no se les realizó ninguna cirugía. A 3 (3%) pacientes se les realizó una hemicorrección (reparación del TSVD sin cierre de CIV).

PACIENTES A LOS QUE SE LES REALIZÓ MÁS DE UNA CIRUGÍA (CIRUGÍAS PALIATIVAS) PREVIA A LA CIRUGÍA DEFINITIVA:

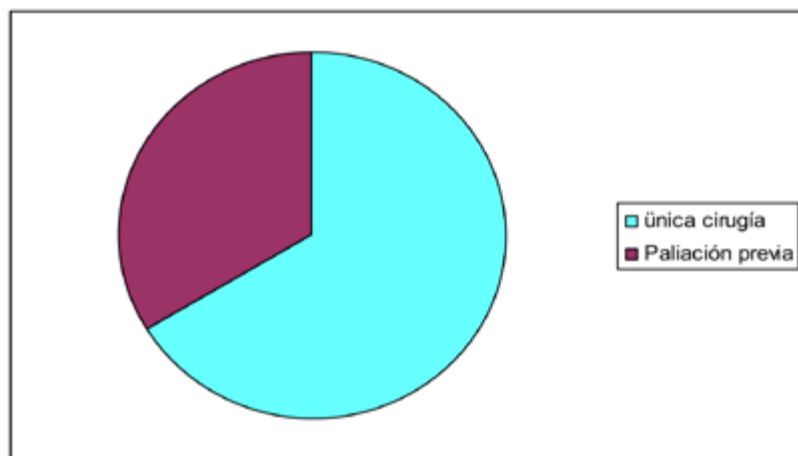


Gráfico 5: Pacientes a los que se les realizó más de una cirugía paliativa previa.

A 73 (66%) de los pacientes operados se les realizó una única cirugía definitiva. A 37 (34%) de los pacientes operados se les realizó más de una cirugía previa (cirugías paliativas) a la cirugía definitiva.

SITUACIÓN FISIO-PATOLÓGICA DEFINITIVA:

102 (85%) de los pacientes permanecen sometidos a sobrecarga de presión y/o volumen causado por persistencia de defectos residuales en el tracto de salida del VD.

18 pacientes (15%) permanecen con un VD en posición sistémica.

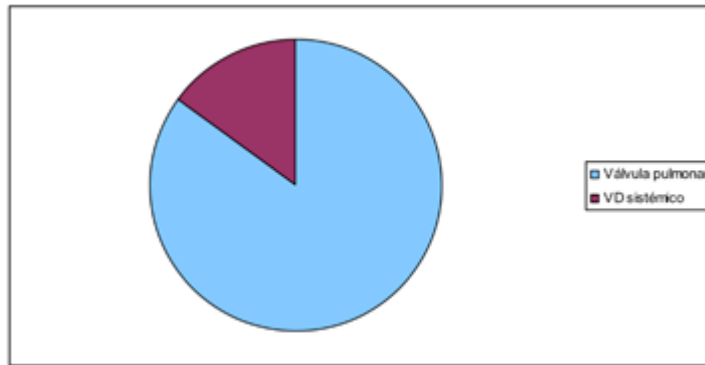


Gráfico 6: Proporción de pacientes pertenecientes al grupo de VD sistémico respecto al resto.

Las cardiopatías congénitas son un grupo muy amplio y heterogéneo de cardiopatías distintas y a la vez con diferentes grados de severidad, motivo por el que es complicado formar grupos comparables. A esta dificultad se añade la diversidad de las cirugías definitivas realizadas y la diferente edad a la que se realizaron. Si por ejemplo analizamos la edad a la que nuestros pacientes fueron operados, la edad promedio fue de 6,17 años pero la desviación Standard (SD) fue de 8,64 con una muy diferente mediana 3,3 (de hecho la edad máxima fue a los 61,21 años y la edad mínima a los 7 días).

Con la intención de facilitar su análisis se han agrupado en dos grupos principales, el grupo que abarca todas las cardiopatías en las que el VD está continuamente sometido a sobrecarga de volumen y/o presión en la edad adulta y el grupo que en el que el VD está en posición sistémica también en la edad adulta. Como se ve en el gráfico, el 84% de nuestros pacientes pertenecen al primer grupo y el 16% de pacientes al segundo.

SITUACIÓN CLÍNICA:

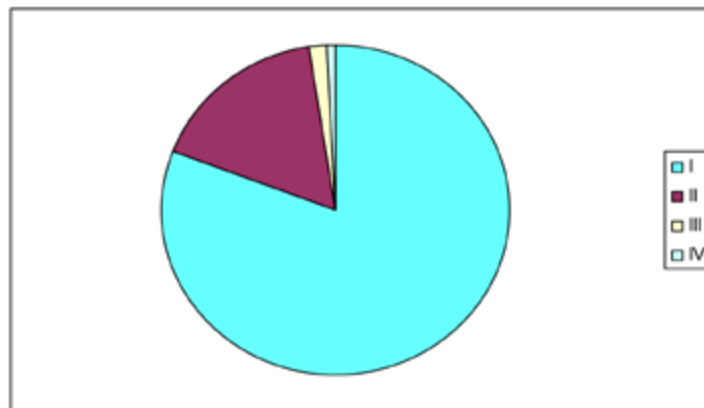


Gráfico 7: Distribución en función de la clase funcional.

97 (80%) pacientes siempre estuvieron en buen estado funcional (estado funcional I). 20 (17%) pacientes en algún momento de su vida estuvieron en estado funcional II. 2 (2%) pacientes en algún momento de su vida estuvieron en estado funcional III. 1 (1%) paciente estuvo en un momento de su vida en estado funcional IV (es el único paciente que ingresó por IC).

EDAD:

La edad media de todos nuestros pacientes en la actualidad e incluyendo a los pacientes que murieron, es de 36 años (SD: 13), mediana 33 años, valor máximo 72 años, valor mínimo 19 años.

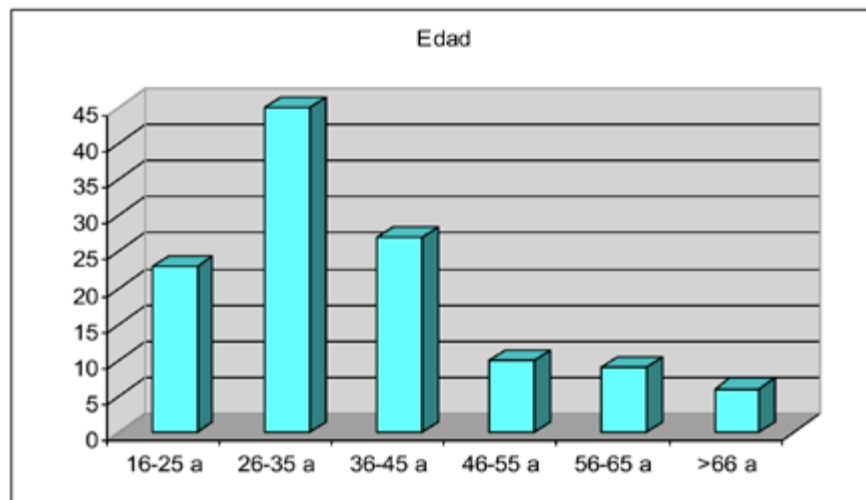


Gráfico 8: Distribución por edades.

TRASTORNOS DE LA CONDUCCIÓN:

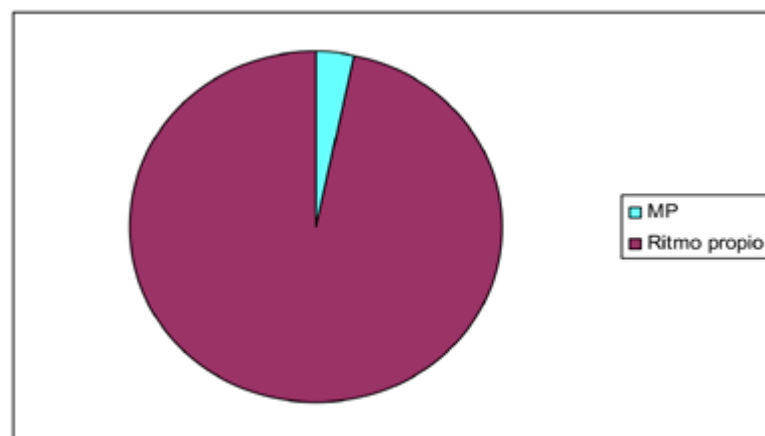


Gráfico 9: Proporción de pacientes portadores de marcapasos.

4 (3%) pacientes son portadores de marcapasos.
116 (97%) pacientes permanecen en ritmo propio.

DURACIÓN DEL QRS:

En los pacientes con ritmo propio la duración del QRS promedio fue de 137,7 ms (SD 32,0), mediana 146 ms, valor mínimo 73 ms, valor máximo 218 ms.

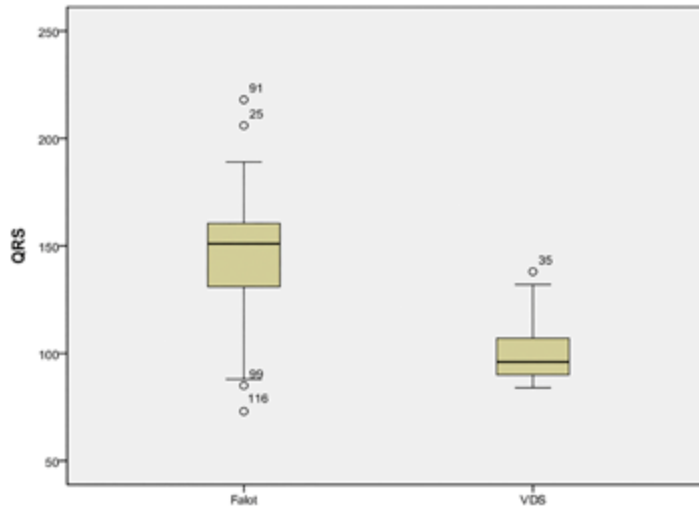


Diagrama de cajas 1. En el grupo de pacientes con ritmo propio y con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión el promedio fue 144,4 ms (SD 29,4), mediana 151 ms, valor mínimo 73 ms, valor máximo 218 ms. En el grupo de pacientes con ritmo propio y con VD sistémico el promedio fue 101,6 ms (SD 15,6), mediana 96 ms, valor mínimo 84 ms, valor máximo 138 ms.

DATOS DE LA ÚLTIMA RMN:

1. Edad en la última RMN:

El promedio de edad en todos los pacientes estudiados fue de 32 años (SD 13,46), mediana 29, edad mínima 10 años, edad máxima 68 años.

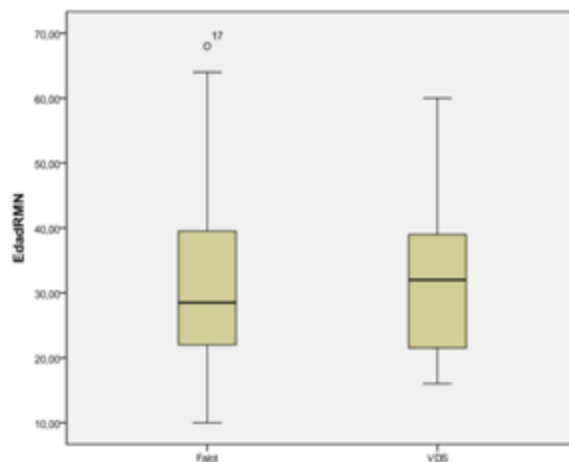


Diagrama de cajas 2. En el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen, el promedio de edad fue de 32 años (SD 13,77), mediana 29, edad mínima 10 años, edad máxima 68 años. En el grupo con VD sistémico, el promedio de edad fue de 33 años (SD 12,16), mediana 33, edad mínima 15 años, edad máxima 62 años.

2. Volúmenes del VD en la última RMN:

a. Volumen diastólico indexado:

El promedio en todos los pacientes estudiados fue de 121,8 ml/m² (SD 36,1), mediana 120,5, valor máximo 238, valor mínimo 52.

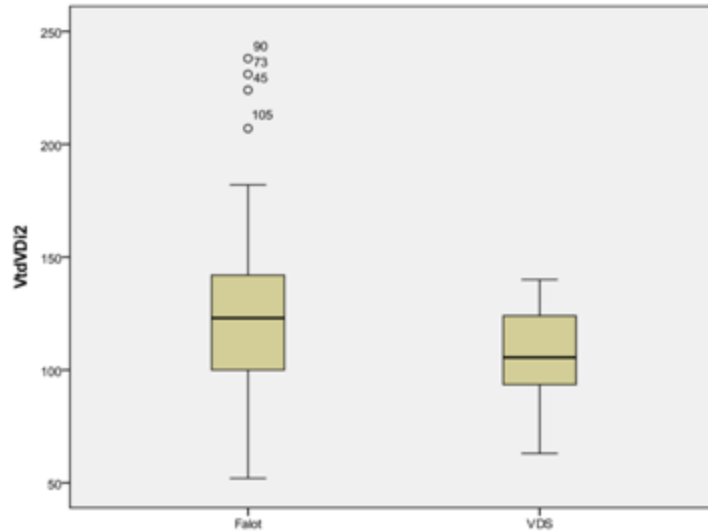


Diagrama de cajas 3. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 125,5 ml/m² (SD 37,6), mediana 123, valor máximo 238, valor mínimo 52. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 105,7 ml/m² (SD 21,7), mediana 100, valor máximo 140, valor mínimo 63.

b. Volumen sistólico indexado:

El promedio en todos los pacientes estudiados fue de 62 ml/m² (SD 24,85), mediana 59, valor máximo 143, valor mínimo 18.

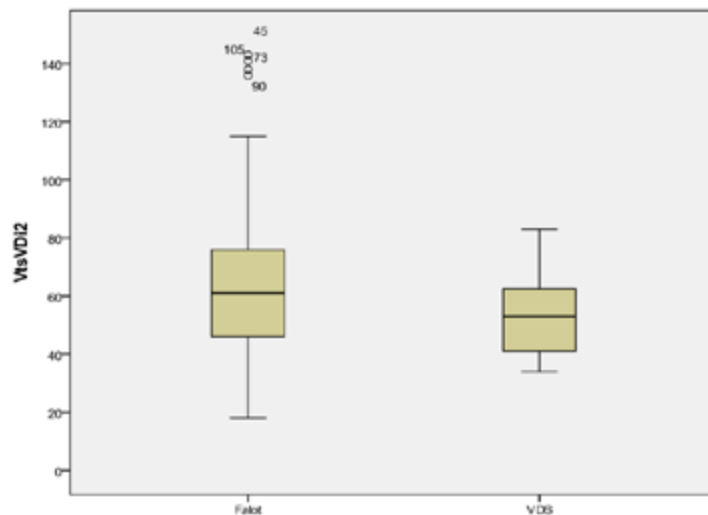


Diagrama de cajas 4. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 63,9 ml/m² (SD 26,1), mediana 61, valor máximo 143, valor mínimo 18. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 53 ml/m² (SD 14,64), mediana 53, valor máximo 83, valor mínimo 34.

c. FE del VD:

El promedio en todos los pacientes estudiados fue de 49,7% (SD 10,05), mediana 50, valor máximo 82, valor mínimo 27.

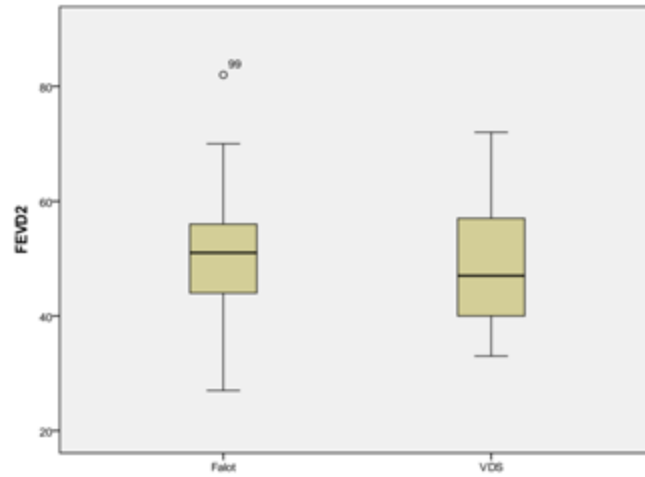


Diagrama de cajas 5. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 50,02% (SD10,01), mediana 51, valor máximo 82, valor mínimo 27. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 48,5% (SD 10,47), mediana 47, valor máximo 72, valor mínimo 33.

3. Valvulopatía pulmonar en la última RMN

a. Estenosis valvular pulmonar:

El promedio del gradiente transvalvular en todos los pacientes estudiados fue de 16,8 mmHg (SD 23,94), mediana 9,5, valor máximo 152, valor mínimo 2.

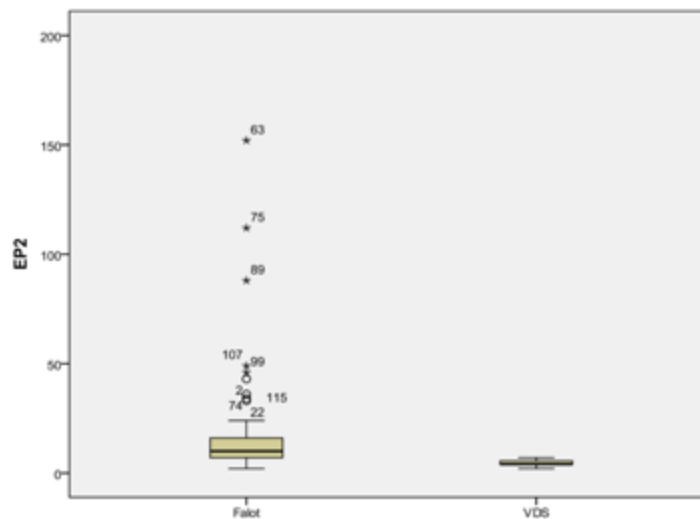


Diagrama de cajas 6. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 18,3 mmHg (SD25), mediana 10,5, valor máximo 152, valor mínimo 2. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 4,62 mmHg (SD 1,45), mediana 4,5, valor máximo 7, valor mínimo 2.

b. Insuficiencia valvular pulmonar:

El promedio de la fracción de regurgitación pulmonar en todos los pacientes estudiados fue del 28,6% (SD 17,12), mediana 30, valor máximo 8, valor mínimo 0.

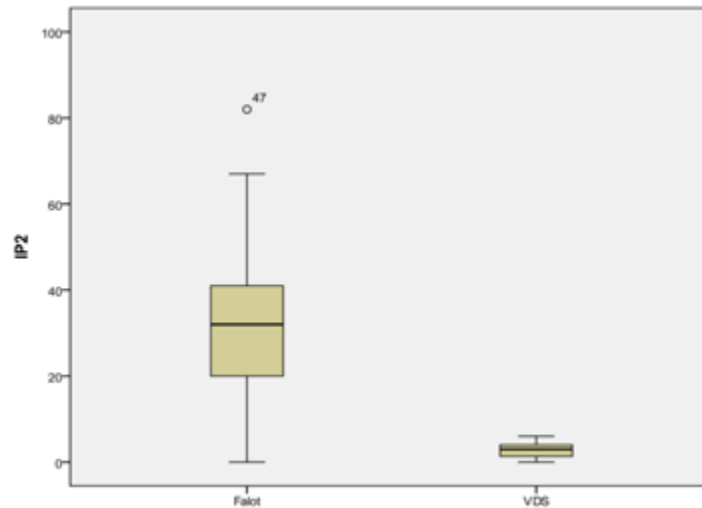


Diagrama de cajas 7. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 31,47% (SD15,5), mediana 32, valor máximo 82, valor mínimo 1. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 2,46% (SD 2,32), mediana 2,85, valor máximo 6, valor mínimo 0.

4. Afectación de ramas pulmonar

En el grupo global el 11% presentaban afectación de ramas. En el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue del 13%. En el grupo con VD sistémico ningún paciente tenía afectación de ramas.

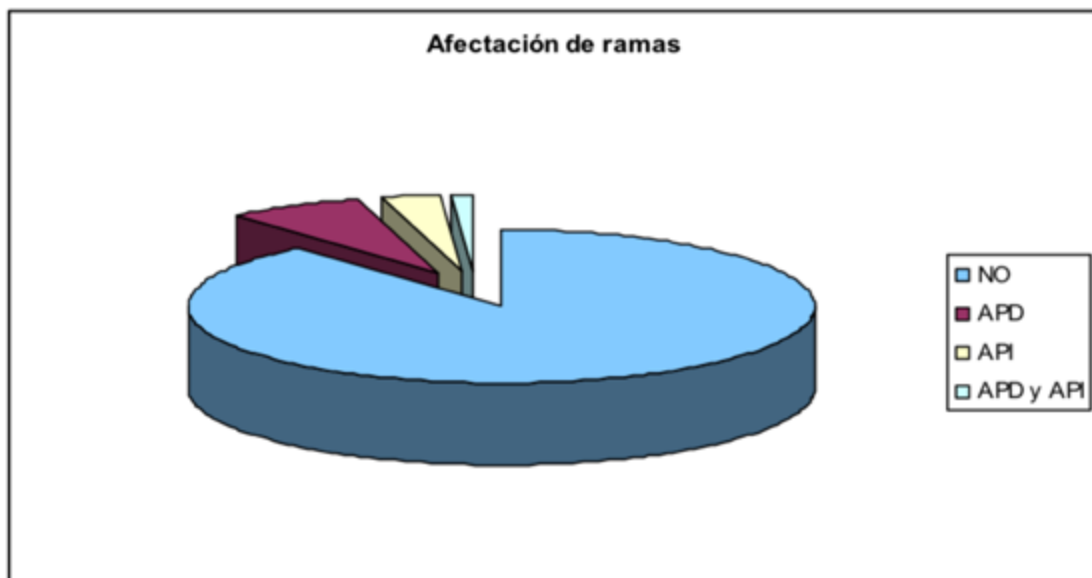


Gráfico 10: Proporción con afectación de ramas pulmonares (APD: derecha, API: izquierda).

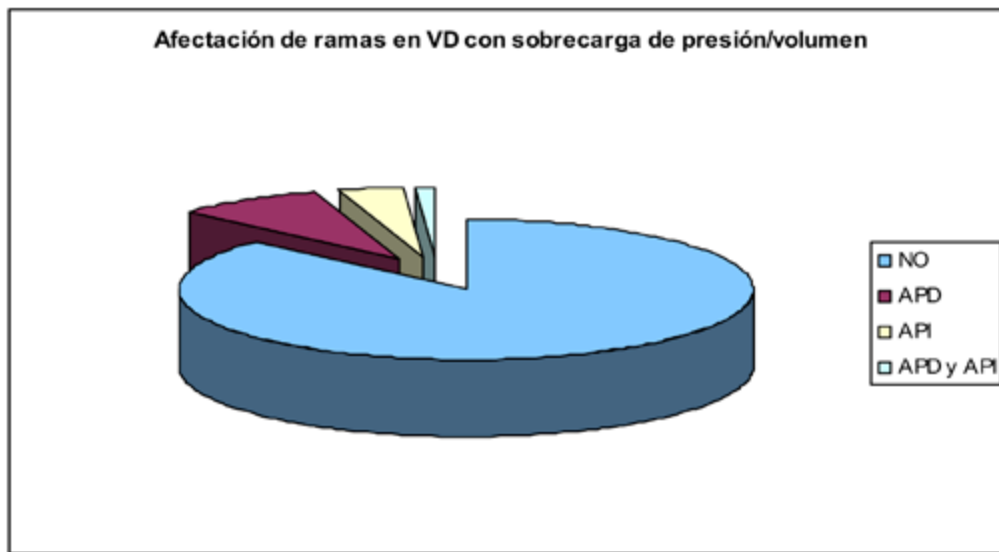


Gráfico 11: Proporción con afectación de ramas pulmonares en pacientes tipo Fallot.

PROGRESIÓN DE LOS VOLÚMENES DEL VD A LO LARGO DEL TIEMPO:

1. Intervalos de tiempo entre 1ª RMN y última.

- Global: Intervalo de tiempo entre 1ª y última RMN: promedio 6,7 años (SD 3,67), mediana 6,27 años, máximo 13,3 años, mínimo 0,92 años.
- Grupo Fallot: Intervalo de tiempo entre 1ª y última RMN: promedio 6,76 años (SD 3,7), mediana 6,32 años, máximo 13,3 años, mínimo 0,92 años.
- Grupo VD sistémico: Intervalo de tiempo entre 1ª y última RMN: promedio 6,95 años (SD 3,77), mediana 6,92 años, máximo 11,93 años, mínimo 1,45 años.

2. Dilatación del volumen diastólico entre 1ª RMN y última.

- Global: Dilatación del volumen diastólico indexado del VD entre la 1ª RMN y la última: promedio 30,1 ml (SD 32,7), mediana 24 ml, máximo 99 ml, mínimo -46 ml.
- Grupo Fallot: Dilatación del volumen diastólico indexado del VD entre la 1ª RMN y la última: promedio 30,6 ml (SD 33,6), mediana 22,5 ml, máximo 99 ml, mínimo -46 ml.
- Grupo VD sistémico: Dilatación del volumen diastólico indexado del VD entre la 1ª RMN y la última: promedio 28 ml (SD 29,8), mediana 28 ml, máximo 71 ml, mínimo -38 ml.

3. Dilatación del volumen sistólico entre 1ª RMN y última.

- Global: Dilatación del volumen sistólico indexado del VD entre la 1ª RMN y la última: promedio 17,9 ml (SD 22,5), mediana 13 ml, máximo 79 ml, mínimo -20 ml.
- Grupo Fallot: Dilatación del volumen sistólico indexado del VD entre la 1ª RMN y la última: promedio 19,5 ml (SD 23,2), mediana 15 ml, máximo 79 ml, mínimo -20 ml.

- Grupo VD sistémico: Dilatación del volumen sistólico indexado del VD entre la 1ª RMN y la última: promedio 11.6 ml (SD 19,01), mediana 11 ml, máximo 49 ml, mínimo -19 ml.

4. Disminución de la FE del VD entre la 1ª RMN y la última.

- Global: Disminución de la FE del VD entre la 1ª RMN y la última: promedio -1,34% (SD 9,73), mediana -2%, máximo + 22%, mínimo -27%.

- Grupo Fallot: Disminución de la FE del VD entre la 1ª RMN y la última: promedio -1,65% (SD 8,93), mediana -2%, máximo + 22%, mínimo -22%.

- Grupo VD sistémico: Disminución de la FE del VD entre la 1ª RMN y la última: promedio 0,15% (SD 13,02), mediana 0 %, máximo + 18%, mínimo -27%.

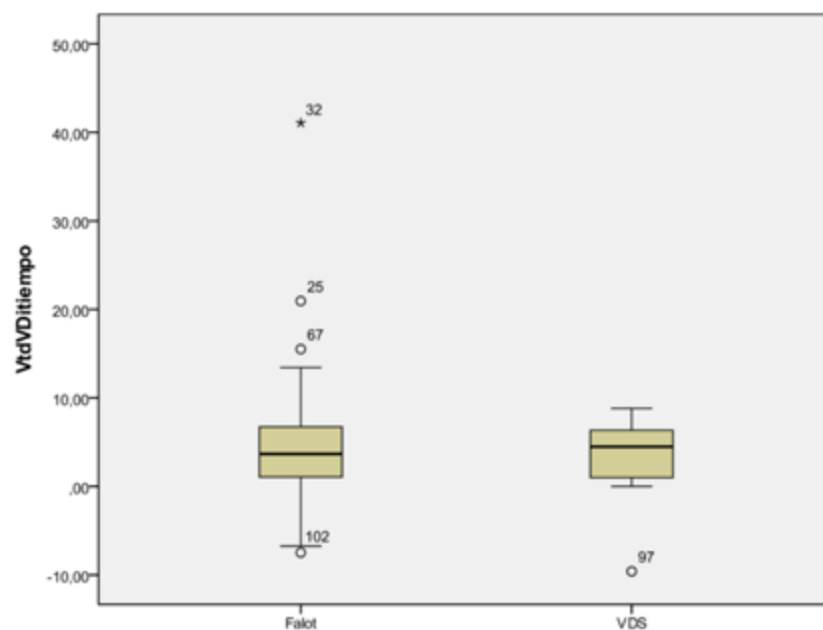


Diagrama de cajas 8. Global: Dilatación del volumen diastólico indexado del VD/año: promedio 4,64 ml/año (SD 6,93), mediana 4 ml/año, máximo 41 ml/año, mínimo -9,59ml/año. Sin diferencias entre ambos grupos. Grupo Falot: Dilatación del volumen diastólico indexado del VD/año: promedio 4,93 ml/año (SD 7,4), mediana 3.83 ml/año, máximo 41 ml/año, mínimo -7,47 ml/año. Grupo VD sistémico: Dilatación del volumen diastólico indexado del VD/año: promedio 3,5 ml/año (SD 4.63), mediana 4,48 ml/año, máximo 8,81 ml/año, mínimo -9,59ml/año.

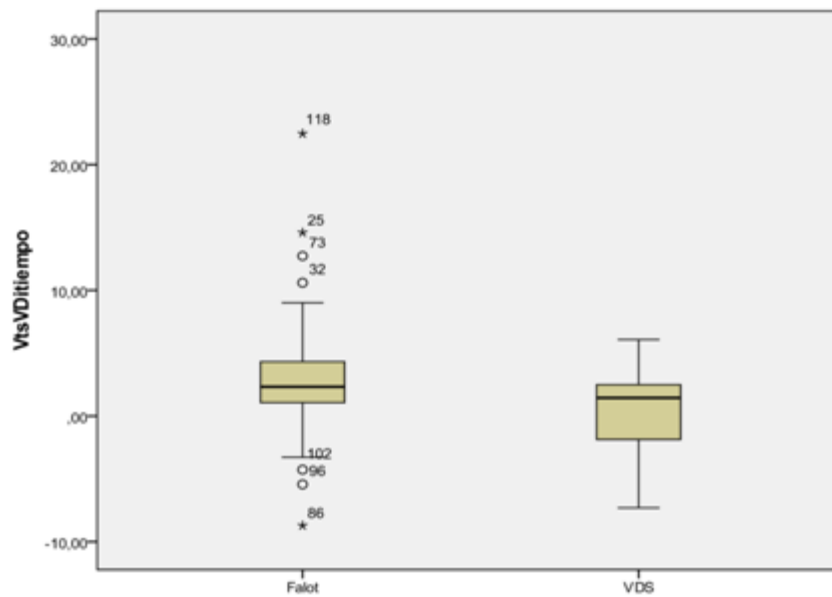


Diagrama de cajas 9. Global: Dilatación del volumen sistólico indexado del VD/año: promedio 2,47 ml/año (SD 4,89), mediana 2,23 ml/año, máximo 22,46 ml/año, mínimo -8,71ml/año. **Grupo Falot:** Dilatación del volumen sistólico indexado del VD/año: promedio 2,97 ml/año (SD 4,99), mediana 2,32 ml/año, máximo 22,46 ml/año, mínimo -8,71ml/año. **Grupo VD sistémico:** Dilatación del volumen sistólico indexado del VD/año: promedio 0,49 ml/año (SD 4,02), mediana 1,59 ml/año, máximo 6,08 ml/año, mínimo -7,31 ml/año.

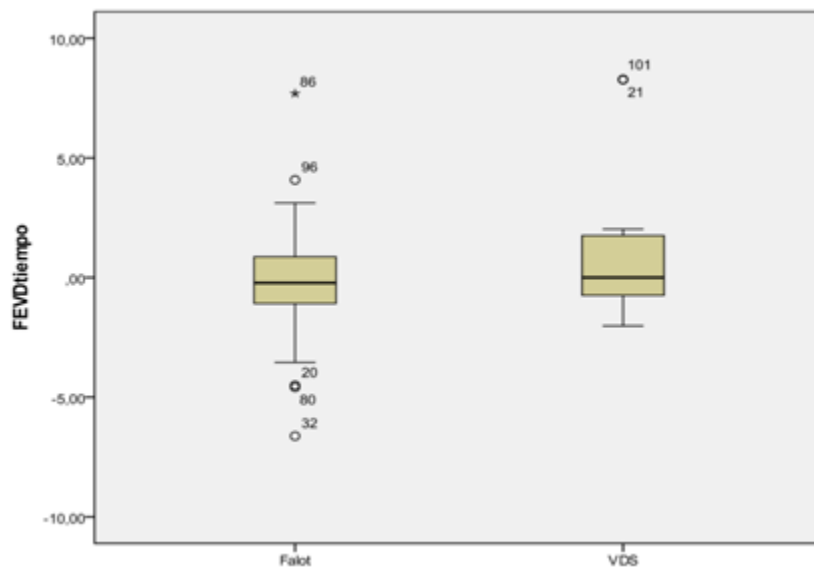


Diagrama de cajas 10. Global: Disminución de la FE del VD/año: promedio -0,015%/año (SD 2,56), mediana -0,217%/año, máximo + 8,24%/año, mínimo -6,63%/año. **Grupo Falot:** Disminución de la FE del VD/año: promedio -0,21%/año (SD 2,2), mediana -0,217%/año, máximo + 7,69%/año, mínimo -6,63%/año. **Grupo VD sistémico:** Disminución de la FE del VD/año: promedio +0,89%/año (SD 3,68), mediana 0%/año, máximo + 8,28%/año, mínimo -4,58%/año.

El seguimiento objetivo mediante RMN de los volúmenes del VD en la globalidad de nuestros pacientes se ha realizado durante un tiempo aceptablemente largo con una mediana de 6,27 años, la tendencia ha sido la dilatación del VD tanto en diástole como en sístole, objetivamente se ha dilatado el volumen diastólico indexado a una velocidad de 4 ml anual y el volumen sistólico indexado a una velocidad de 2,3 ml anual. Por otra parte, aunque en global la tendencia ha sido la disminución de la FE del VD, lo cierto es que la mediana ha sido una disminución del - 0,217% anual lo que supone un efecto biológico prácticamente inapreciable (que en 25 años una fracción de eyección se reduzca un 5% puede explicarse por un efecto biológico muy escaso o por la propia variabilidad de la técnica).

Si bien la muy leve dilatación del VD a lo largo del tiempo se confirma tanto en el VD sistémico como en el VD con sobrecarga de volumen o presión, la disminución de la FE a lo largo del tiempo se aproxima a nula en el VD en posición sistémica.

DATOS DE LA ÚLTIMA ECOCARDIOGRAFÍA:

1. Edad en la última ecocardiografía:

- El promedio de edad en todos los pacientes estudiados fue de 33,24 años (SD 13,41), mediana 30,5, edad mínima 12 años, edad máxima 68 años.

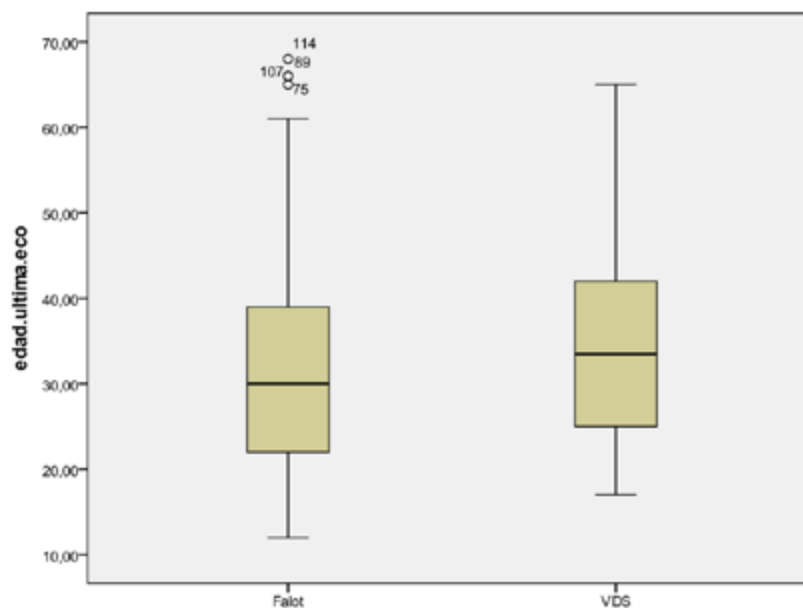


Diagrama de cajas 11: En el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen, el promedio de edad fue de 32,92 años (SD 13,52), mediana 29,9, edad mínima 12 años, edad máxima 68 años. En el grupo con VD sistémico, el promedio de edad fue de 35 años (SD 13,02), mediana 33,5, edad mínima 15 años, edad máxima 65 años.

2. Grado de IP:

- El promedio de grado de IP en todos los pacientes estudiados fue de 2,56 (SD 1,29), mediana 3, valor máximo 4, mínimo 0. “0”: 9%, “1”: 13%, “2”: 14%, “3”: 23%, “4”: 41%.

- El promedio de grado de IP en los pacientes con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen fue de 2,87 (SD 1,24), mediana 3, valor máximo 4, mínimo 0. "0": 5%, "1": 13%, "2": 14%, "3": 23%, "4": 45%.



Gráfico 12: Grado de IP en pacientes del grupo Fallot.

- Los pacientes con VD sistémico no presentan IP y tampoco tiene significado clínico pues la válvula está relacionada con el VI no susceptible del estudio.

3. Gradiente medio transvalvular pulmonar

El promedio de gradiente medio en todos los pacientes estudiados (que coincide con el de los pacientes con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen pues no se determinó en los pacientes con VD sistémico porque estos pacientes tienen la válvula pulmonar relacionada con el VI) fue de 13,67 mmHg (SD 13,34), mediana 9, valor máximo 62,3, mínimo 1,5.

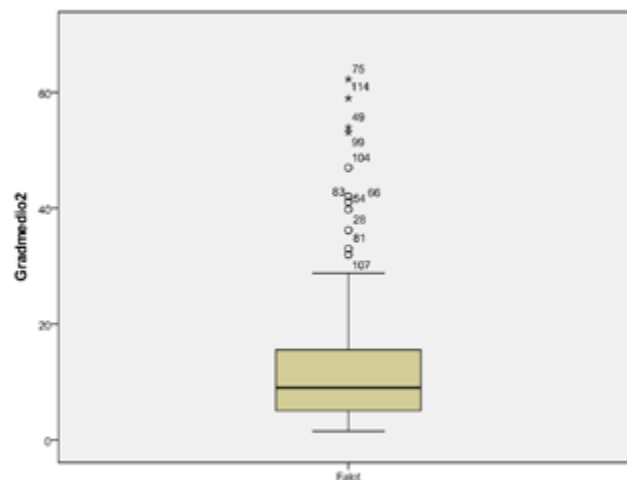


Diagrama de cajas 12: gradiente medio transvalvular pulmonar solamente en el grupo con sobrecarga de presión/volumen.

4. Gradiente pico transvalvular pulmonar

El promedio de gradiente pico en todos los pacientes estudiados (que coincide con el de los pacientes con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen pues no se determinó en los pacientes con VD sistémico porque estos tienen la válvula pulmonar relacionada con el Vi) fue de 25,6 mmHg (SD 23), mediana 18, valor máximo 103,2, mínimo 2,6.

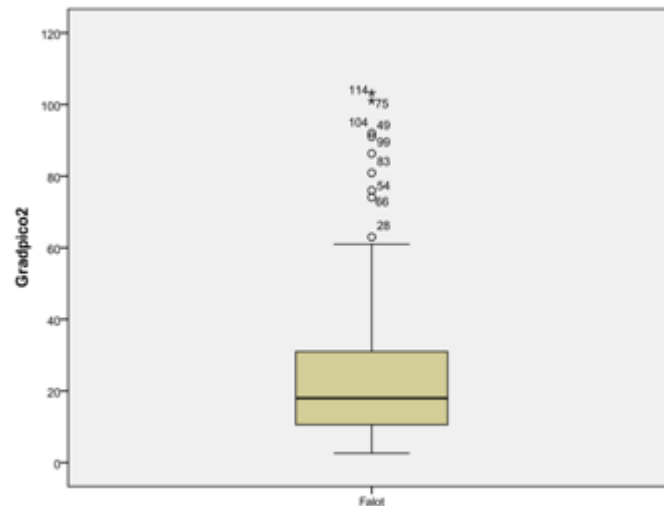


Diagrama de cajas 13: gradiente pico transvalvular pulmonar solamente en el grupo con sobrecarga de presión/volumen.

5. Diámetro basal del VD en 4C

El promedio de diámetro basal del VD en todos los pacientes estudiados fue de 46,9 mm (SD 8,6), mediana 46,5, valor máximo 79 mm, mínimo 27 mm.

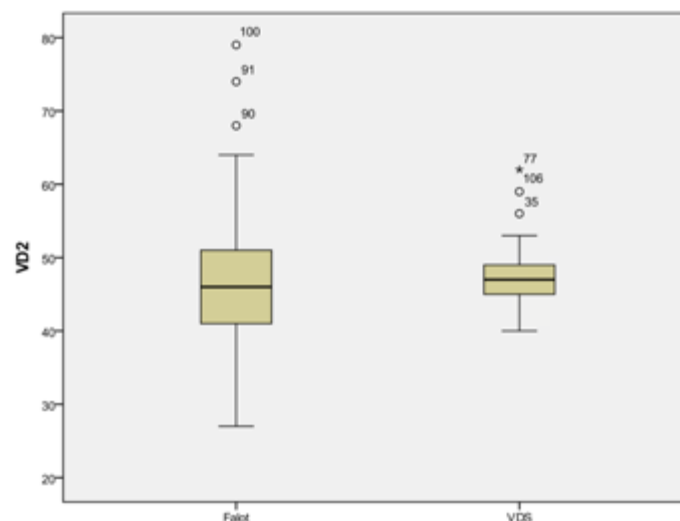


Diagrama de cajas 14: El promedio de diámetro basal del VD en el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen todos los pacientes estudiados fue de 46,71 mm (SD 9,07), mediana 46, valor máximo 79 mm, mínimo 27 mm. El promedio de diámetro basal del VD en el grupo con VD sistémico fue de 48,16 mm (SD 5,89), mediana 47, valor máximo 62 mm, mínimo 40 mm.

6. TAPSE

- El promedio del TAPSE del VD en todos los pacientes estudiados fue de 18,2 mm (SD 4,1), mediana 18, valor máximo 31 mm, mínimo 7 mm.

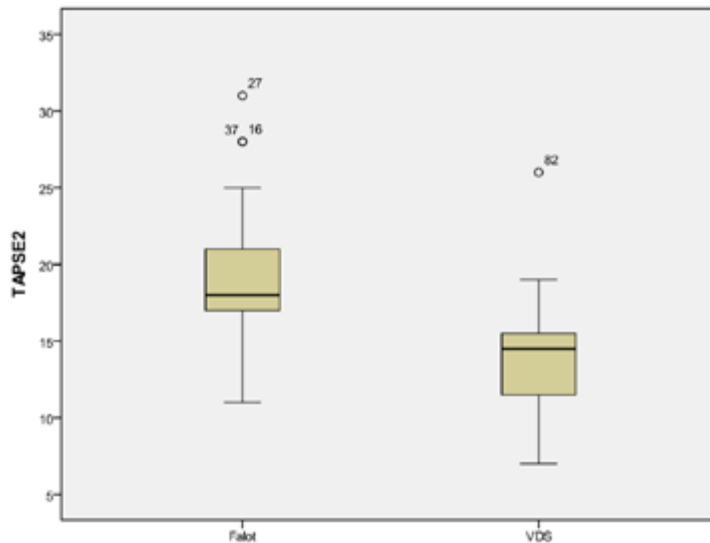


Diagrama de cajas 15: El promedio del TAPSE del VD en el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen fue de 18,84 mm (SD 3,71), mediana 18, valor máximo 31 mm, mínimo 11mm. El promedio del TAPSE del VD en el grupo con VD sistémico fue de 14,5 mm (SD 4,36), mediana 14,5, valor máximo 26 mm, mínimo 7mm.

7. FEVI

- El promedio de la FE del VI en todos los pacientes estudiados fue de 63,4% mm (SD 9,36), mediana 64%, valor máximo 81%, mínimo 30%.

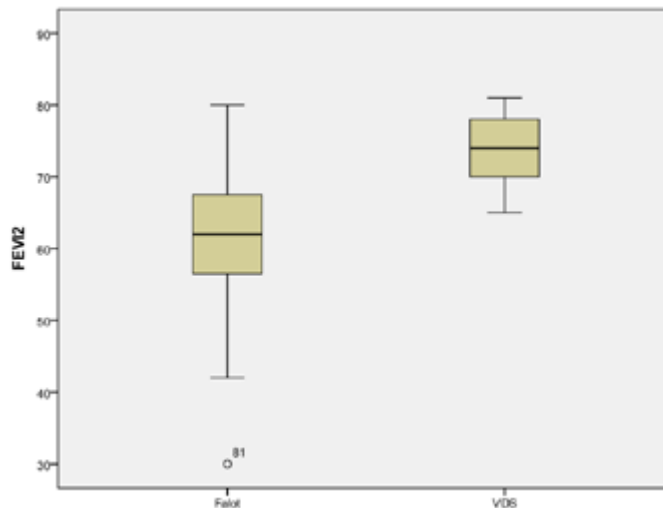


Diagrama de cajas 16: El promedio de la FE del VI en el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen fue de 61,5% (SD 8,7), mediana 62%, valor máximo 80%, mínimo 30%. El promedio de la FE del VI en el grupo con VD sistémico fue de 73,9% (SD 4,92), mediana 74%, valor máximo 81%, mínimo 65%.

8. CIV residual

- El 19,2% del total de los pacientes presentan CIV residual
- El 19 % del grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen presentan una CIV residual.
- El 20% del grupo con VD sistémico presentan una CIV residual.

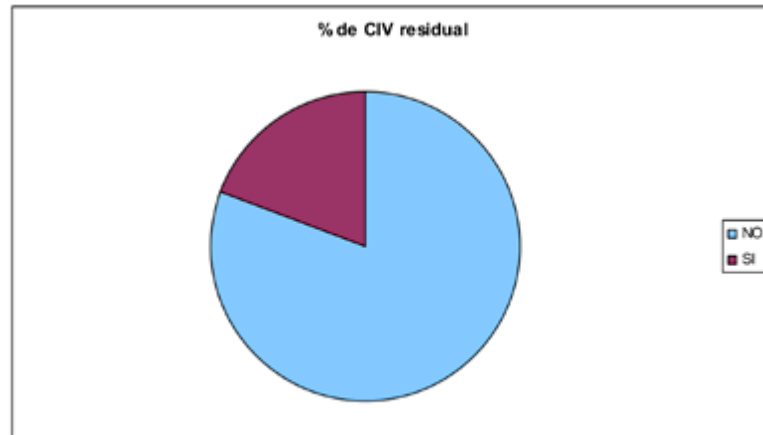


Gráfico 13: Proporción de pacientes con CIV residual.

9. Gradiente de la CIV

- El gradiente pico de presión a través de la CIV fue de promedio 61,2 mmHg, (SD 36,4) máximo 70,5 mmHg, mínimo 1 mmHg. En los pacientes en los que el gradiente era muy bajo (no restrictivo), dos persistían en la edad adulta con una hemicorrección y uno era una transposición congénitamente corregida con estenosis pulmonar. Si extraemos estos tres últimos pacientes el promedio era 76 mmHg (que se aproxima más a la mediana del grupo global).

10. Grado de IT

- El promedio de grado de IT en todos los pacientes estudiados fue de 0,95 (SD 1,11), mediana 1, valor máximo 4, mínimo 0. "0": 45%, "1": 30%, "2": 15%, "3": 6%, "4": 4%.



Gráfico 14: Graduación de la IT global.

- En el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen, el promedio fue de 0,86 (SD 1,14), mediana 0, valor máximo 4, mínimo 0. "0": 51%, "1": 29%, "2": 8%, "3": 7%, "4": 5%.



Gráfico 15: Graduaç n de la IT en el grupo Fallot.

- En el grupo con VD sistémico, el promedio fue de 1,44 (SD 0,74), mediana 2, valor máximo 2, mínimo 0. "0": 11%, "1": 33%, "2": 56%, "3": 0%, "4": 0%.



Gráfico 16: Graduaç n de la IT n el grupo con VD sistémico.

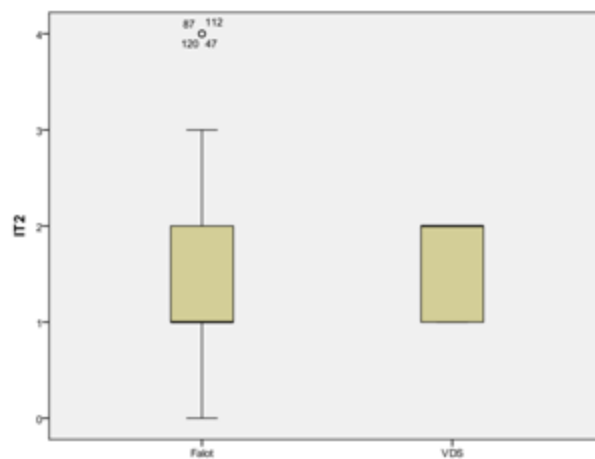


Diagrama de cajas 17: Grado de IT mostrada como variable continua en ambos grupos.

11. Gradiente IT

- El promedio de gradiente pico en todos los pacientes estudiados fue de 44,7 mmHg (SD 31,1), mediana 28, valor máximo 124, mínimo 14.

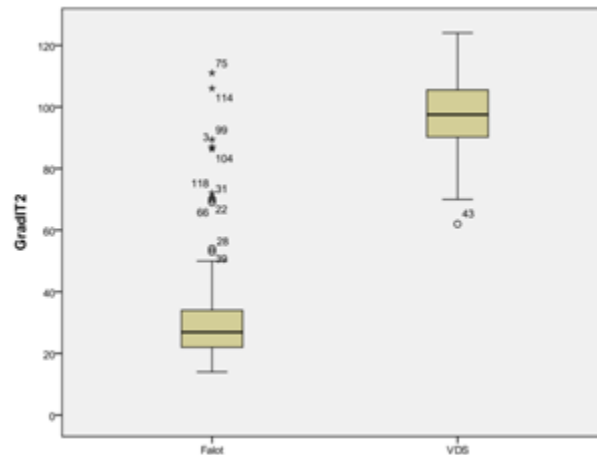


Diagrama de cajas 18: El promedio de gradiente pico en el grupo con el VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen fue de 33,94 mmHg (SD 20,94), mediana 26,9, valor máximo 111, mínimo 14. El promedio de gradiente pico en el grupo con VD sistémico fue de 96,6 mmHg (SD 15,7), mediana 97,5, valor máximo 124, mínimo 62.

PROGRESIÓN DE LOS DATOS ECOGRÁFICOS DEL VD A LO LARGO DEL TIEMPO:

a. Diámetro basal del VD

- Dilatación del diámetro basal del VD entre la 1ª eco y la última: promedio 2,51 mm (SD 3,91), mediana 2 mm, valor máximo +13 mm, mínimo -5 mm.

- Dilatación del diámetro basal del VD/año: promedio 0,557 mm/año (SD 1,29), mediana 0,34 mm/año, valor máximo +5,21 mm/año, mínimo -3,84 mm/año.

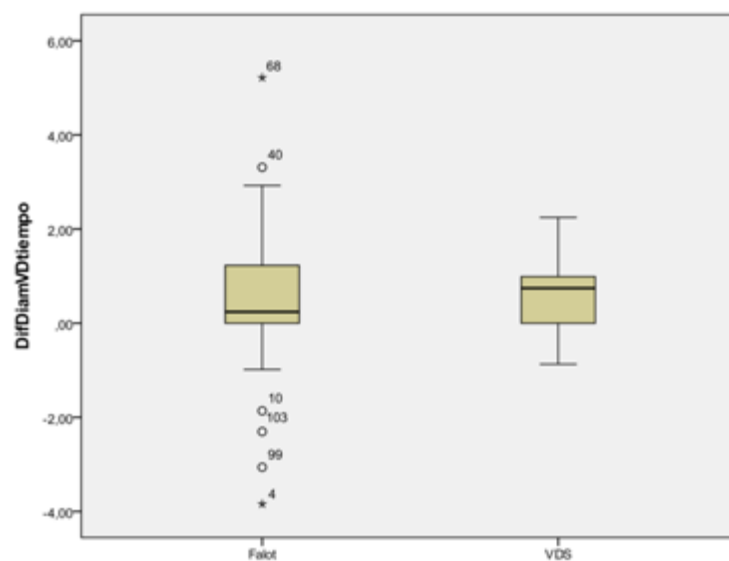


Diagrama de cajas 19: Aumento anual del diámetro basal del VD medido por ecografía en ambos grupos.

b. TAPSE

- Cambio del TAPSE entre la 1ª eco y la última: promedio 0,53 mm (SD 2,75), mediana 0 mm, +8,2 mm, -7 mm.
- Cambio del TAPSE/año: promedio 0,0382 mm/año (SD 0,96), mediana 0 mm/año, +1,89 mm/año, -4,05 mm/año.

c. FE del VI

- Cambio de la FE del VI entre la 1ª eco y la última: promedio -0,78% (SD 7,29), mediana 0%, máximo +16%, mínimo -17%.
- Cambio de la FE del VI/año: promedio -0,076%/año (SD 2,91), mediana 0%/año, máximo +14,3%/año, mínimo -11,5%/año.

Aunque se determinaron estas variables en todos los pacientes, las variaciones fueron tan insignificantes y con una SD tan amplia que se decidió no incluirlas en ninguno de los eventos que se usaron para el análisis estadístico.

NECESIDAD DE RE-CIRUGÍA EN LA EDAD ADULTA:

El 34% de todos los pacientes precisaron una cirugía reparadora de defectos residuales en la edad adulta:

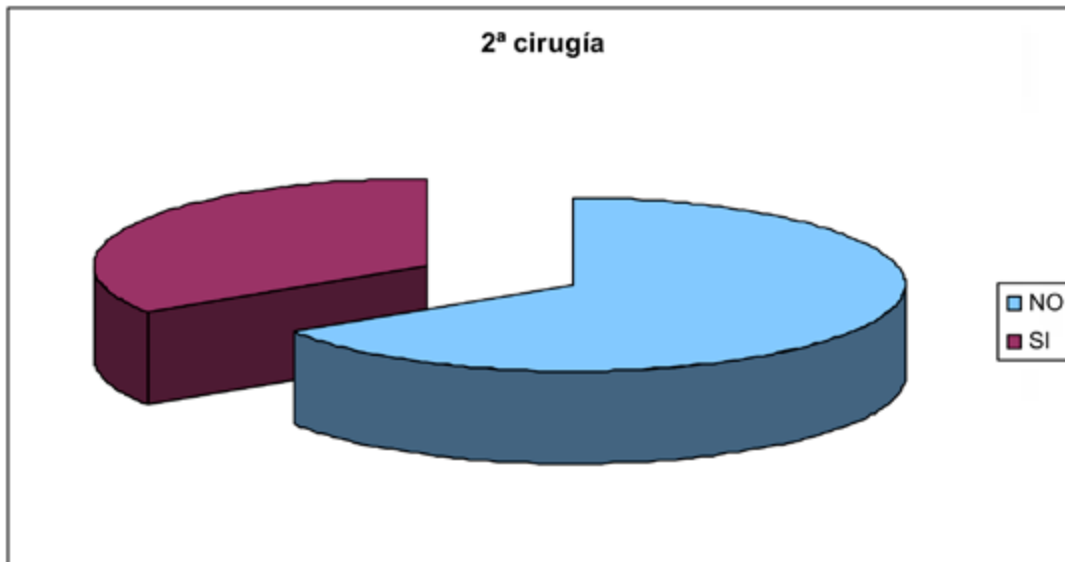


Gráfico 17: Proporción de pacientes que precisaron una re-cirugía en la edad adulta. .

El 40% de los pacientes con VD sometido a sobrecarga de presión volumen precisaron una cirugía reparadora de defectos residuales en la edad adulta:

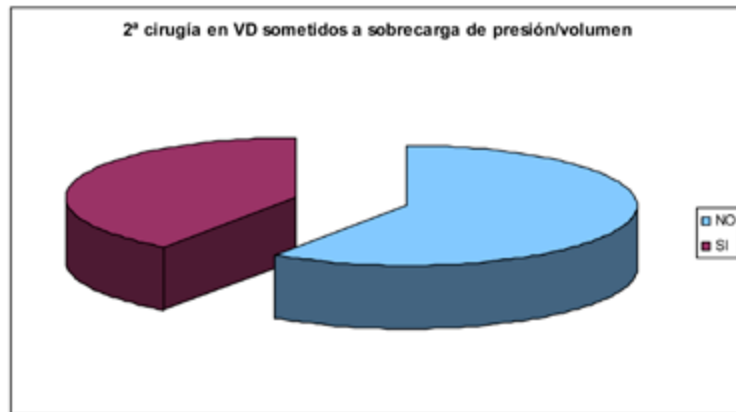


Gráfico 18: Proporción de pacientes que precisaron una re-cirugía en la edad adulta, dentro del grupo Fallot.

El promedio de edad de edad a la que se operaron estos pacientes fue a los 33 años (SD 16), mediana 29 años, máximo 69 años, mínimo 13 años.

TIPOS DE RE-CIRUGÍAS:

El siguiente gráfico muestra las diferentes cirugías realizadas:

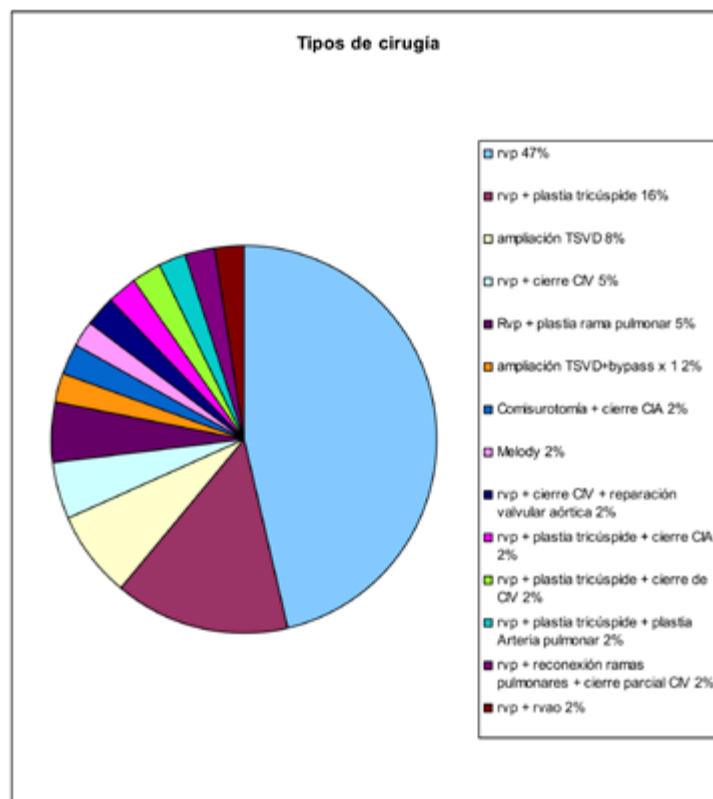


Gráfico 19: Distribución de las distintas re-cirugías. (rvp: recambio valvular pulmonar, rvao: recambio valvular aórtico).

En resumen, el 85% fueron recambios valvulares pulmonar (RVP) aisladas o acompañadas de corrección de otros defectos concomitantes:

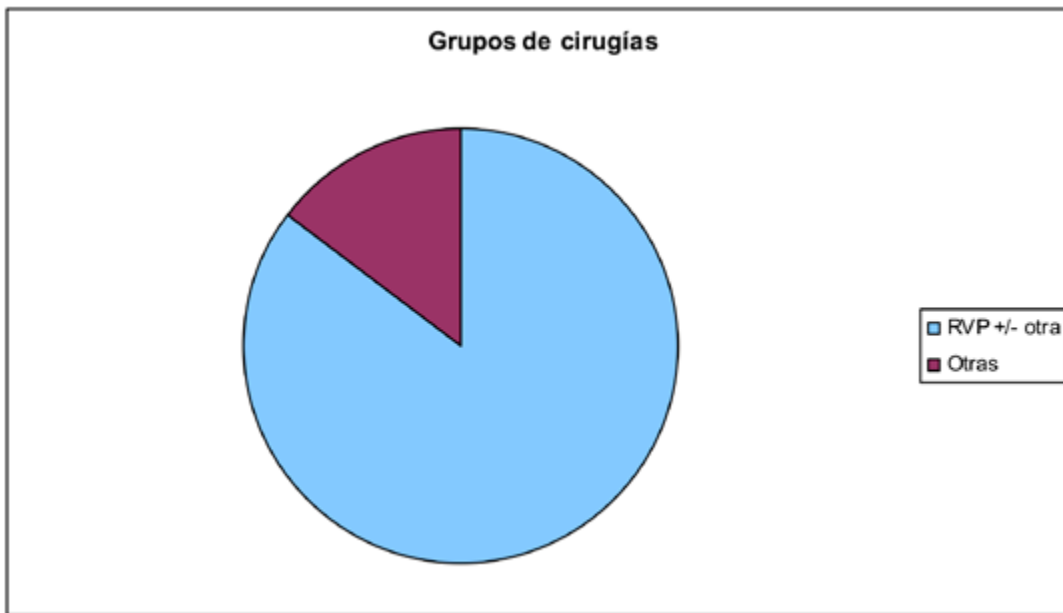


Gráfico 20: agrupación en función de la técnica principal.

Ninguno de los pacientes afectos de VD sistémico precisó una nueva cirugía en la edad adulta:

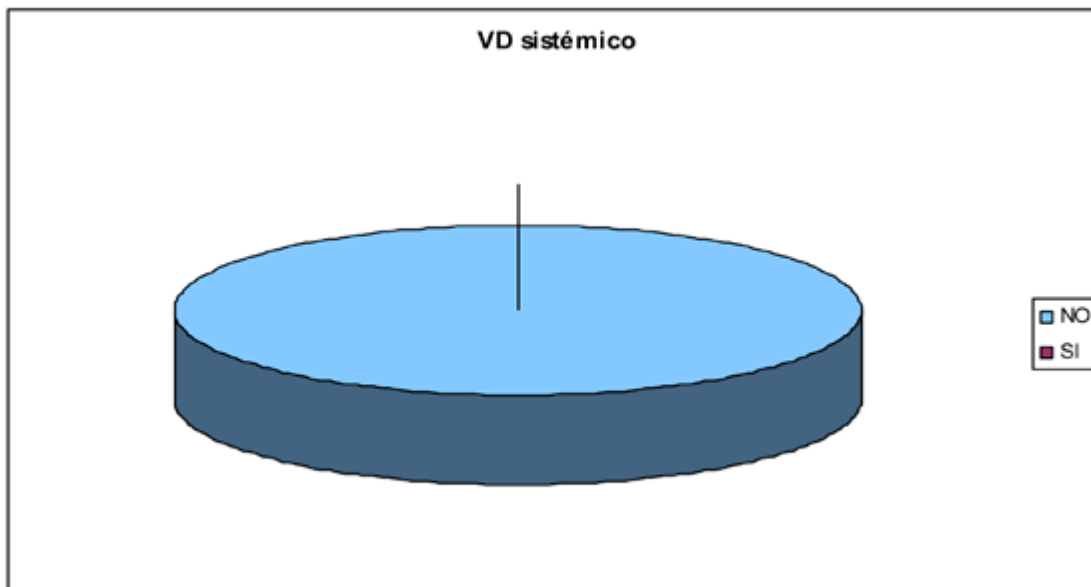


Gráfico 21: porcentaje de cirugías en los pacientes con VD sistémico.

EVENTOS ARRÍTMICOS:

El 11% de nuestros pacientes presentó una arritmia:

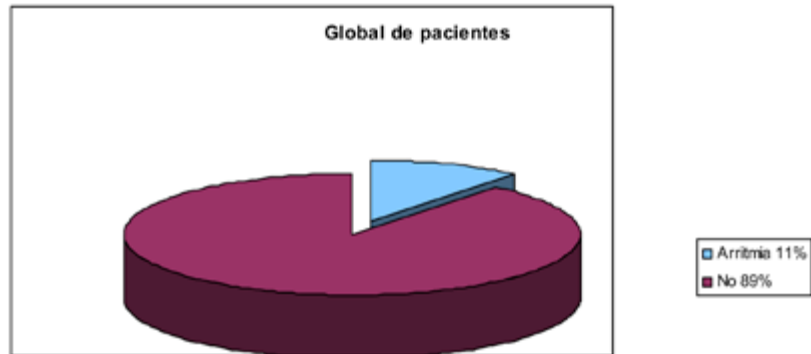


Gráfico 22: Porcentajes de pacientes que han presentado arritmias.

Y el tipo de arritmias fue el siguiente:

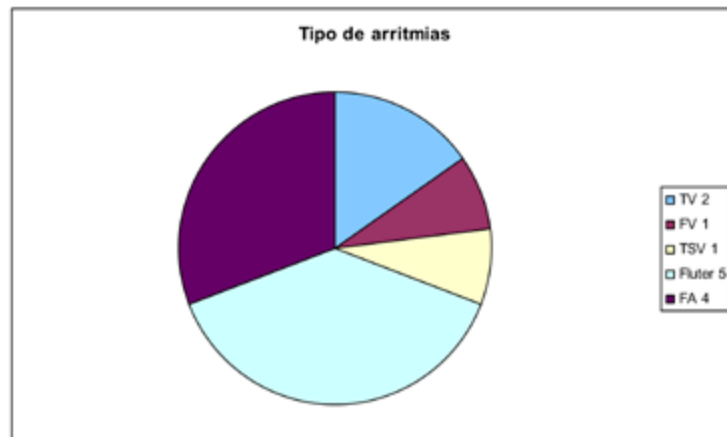


Gráfico 23: Tipos de arritmias en la globalidad (TV: taquicardia ventricular, FV: fibrilación ventricular, TSV: taquicardia supraventricular, FA: fibrilación ventricular).

En el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión tuvo un 10% de arritmias:



Gráfico 24: Porcentaje de arritmias en el grupo Fallot.

Y el tipo de arritmias fue el siguiente:



Gráfico 25: Tipos de arritmias en el grupo Fallot.

Pero realmente las arritmias ventriculares comprometedoras para la vida fue del 3%:



Gráfico 26: Proporción de arritmias ventriculares en el grupo Fallot.

En el grupo con VD sistémico el porcentaje de pacientes con arritmias fue parecido 13%:



Gráfico 27: Proporción de arritmias en el grupo con VD sistémico.

Pero todas fueron arritmias supra-ventriculares y no hubo ninguna arritmia ventricular.

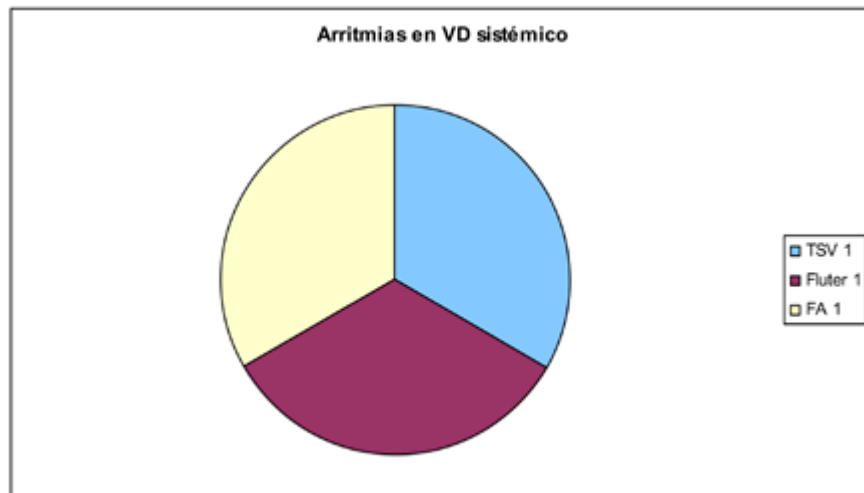


Gráfico 28: Tipos de arritmias en el grupo con VD sistémico.

INGRESOS Y CAUSAS:

En global solamente hubo un 11% de ingresos y en su mayor parte fue por arritmias, solamente un paciente ingresó por IC (que a la vez estaba en FA).



Gráfico 29: Proporción de pacientes que precisaron más de un ingreso. Las causas fueron las arritmias y la insuficiencia cardíaca.

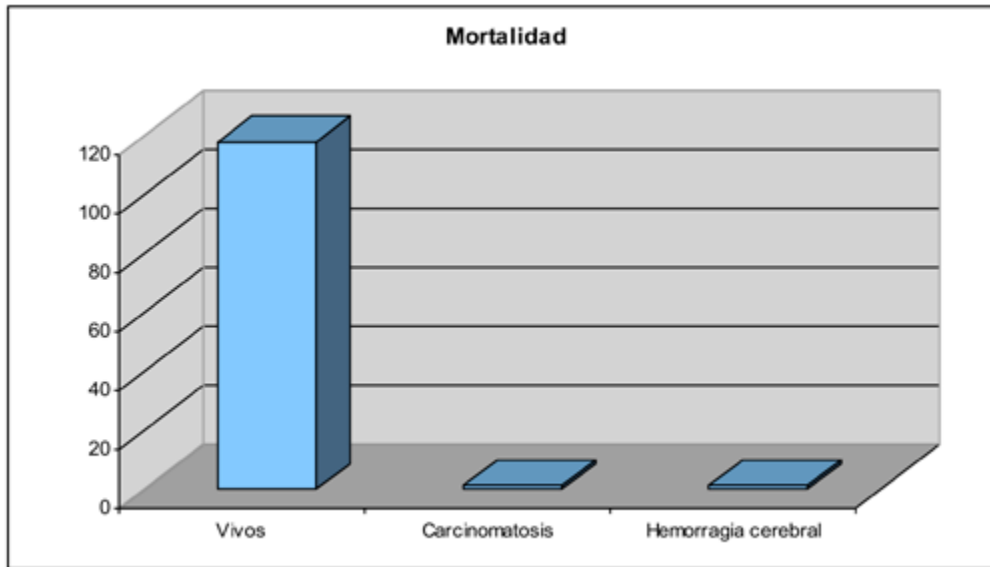
MORTALIDAD:

Gráfico 30: Mortalidad y causas.

Solamente murieron dos pacientes, un paciente murió por una carcinomatosis peritoneal (causa no cardíaca) y el otro paciente murió por una hemorragia cerebral probablemente en relación con anticoagulación con Sintrom indicada por FA permanente.

HAPLOTIPOS MITOCONDRIALES:

Grupo control:

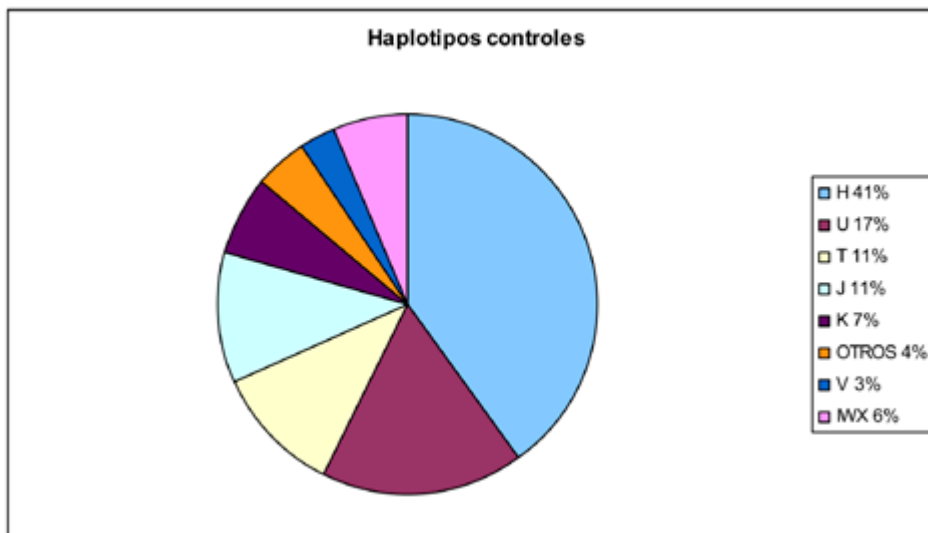


Gráfico 31: Distribución de haplogrupos en el grupo control.

Grupo del estudio:

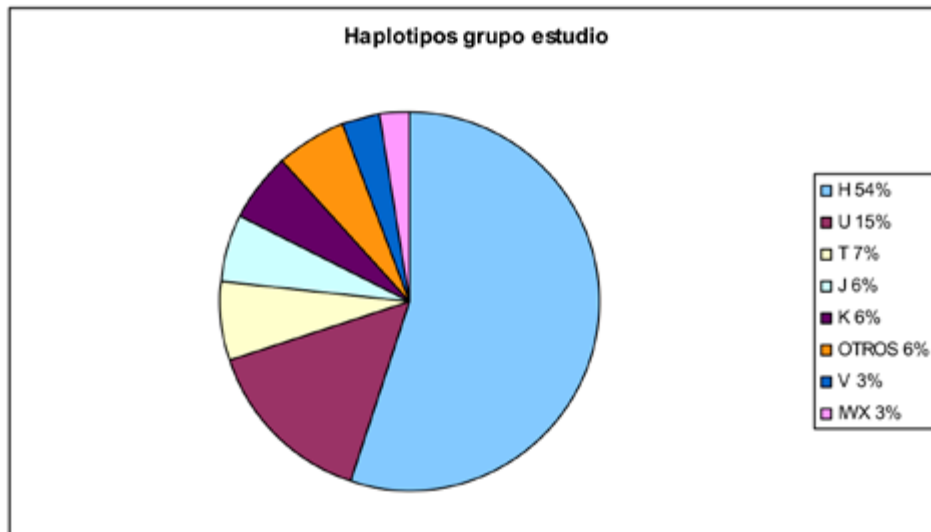


Gráfico 32: Distribución de haplogrupos en la muestra de estudio.

EVENTOS

A. Cuando se dilata el volumen VD diastólico indexado $> 140 \text{ ml/m}^2$ medido por RMN (gráficos de la última RMN):

En el 18% de todos nuestros pacientes se confirmó una dilatación del VD con un volumen diastólico indexado por encima de 140 ml/m^2 . Si solamente se tuvieran en cuenta los pacientes en los que se realizó RMN el porcentaje aumenta hasta el 21%.

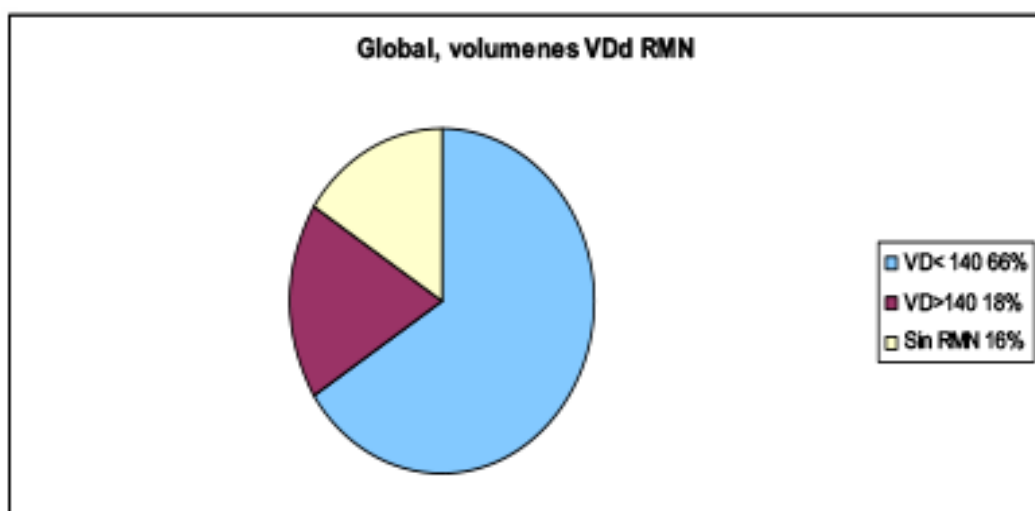


Gráfico 33: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen diastólico del VD $> 140 \text{ ml/m}^2$ en la globalidad.

En el 22% del grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen se confirmó una dilatación del VD con un volumen diastólico indexado por encima de 140 ml/m². Si solamente se tuvieran en cuenta los pacientes en los que se realizó RMN el porcentaje aumenta hasta el 26%.

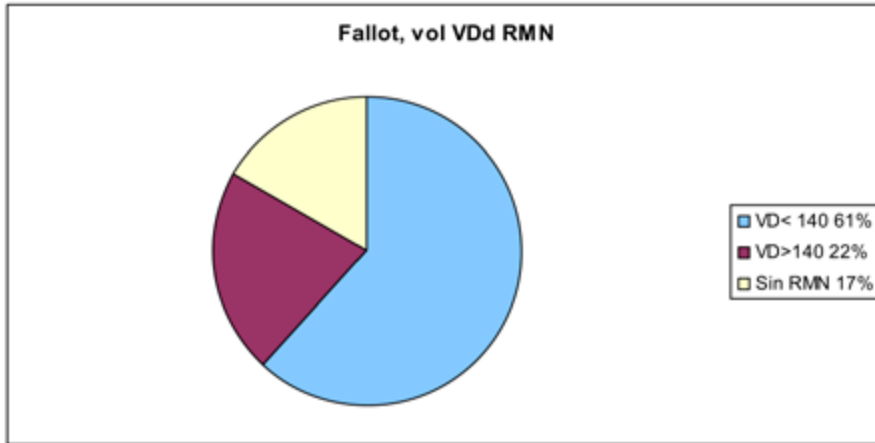


Gráfico 34: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen diastólico del VD > 140 ml/m² en el grupo Fallot.

En el grupo de VD sistémico no hubo ningún paciente en el que volumen diastólico indexado del VD se dilatase más de 140 ml/m².

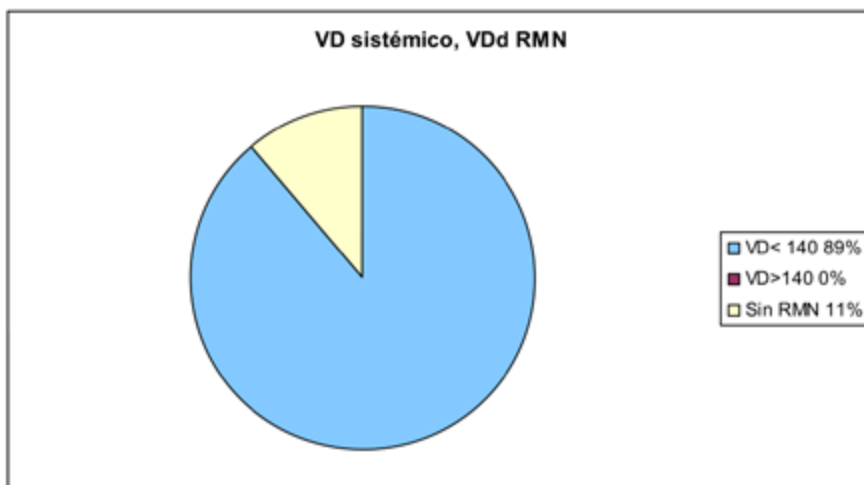


Gráfico 35: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen diastólico del VD > 140 ml/m² en el grupo con VD sistémico.

B. Cuando se dilata el volumen VD sistólico indexado > 90 ml/m² medido por RMN (gráficos de la última RMN):

En el 8% de todos nuestros pacientes se confirmó una dilatación del VD con un volumen sistólico indexado por encima de 90 ml/m². Si solamente se tuvieran en cuenta los pacientes en

los que se realizó RMN el porcentaje aumenta hasta el 9%.

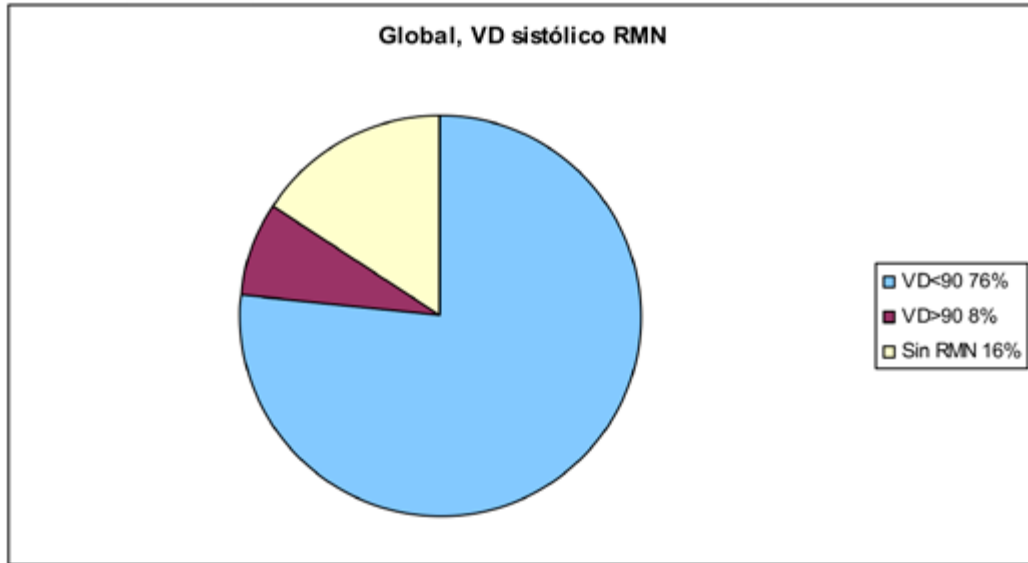


Gráfico 36: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen sistólico $VD > 90 \text{ ml/m}^2$ en la globalidad.

En el 9% del grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen se confirmó una dilatación del VD con un volumen sistólico indexado por encima de 90 ml/m^2 . Si solamente se tuvieran en cuenta los pacientes en los que se realizó RMN el porcentaje aumenta hasta el 10,5%.

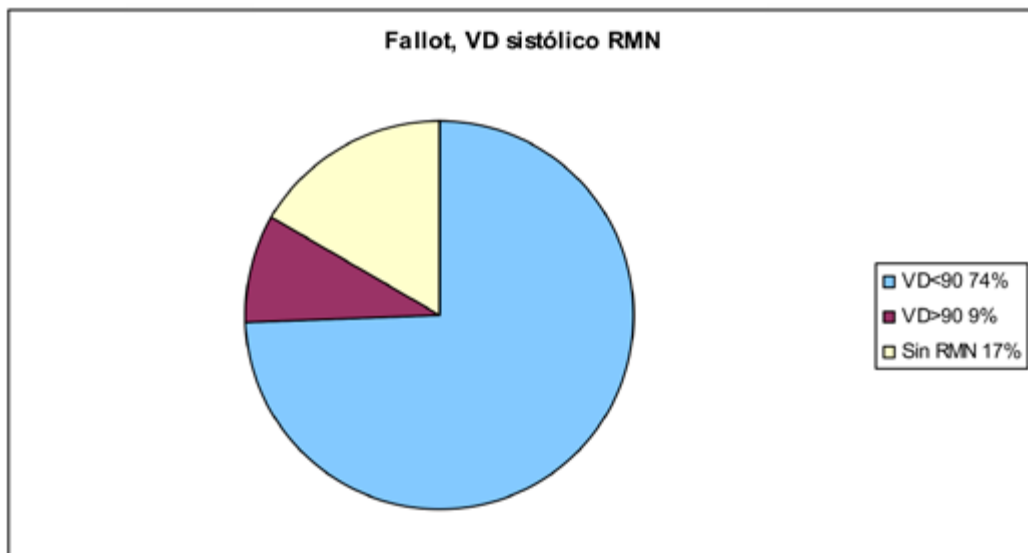


Gráfico 37: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen sistólico $VD > 90 \text{ ml/m}^2$ en el grupo Fallot.

En el grupo de VD sistémico no hubo ningún paciente en el que el volumen sistólico indexado del VD se dilatase más de 90 ml/m^2 .

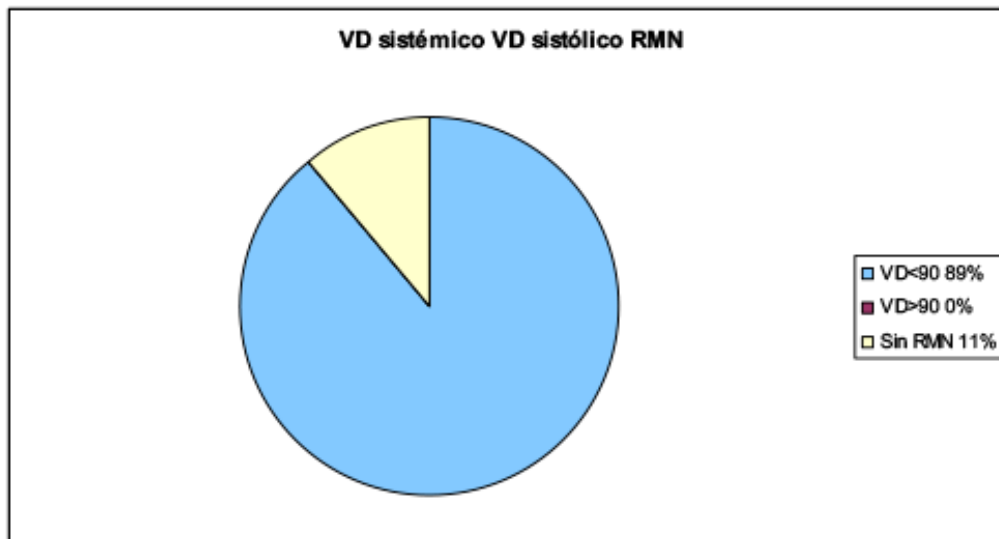


Gráfico 38: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen sistólico VD > 90 ml/m² en el grupo con VD sistémico.

C. Cuando disminuye la FEVD < 40% medido por RMN (gráficos de la última RMN):

En el 14% de todos nuestros pacientes se confirmó una FE del VD < 40%. Si solamente se tuvieran en cuenta los pacientes en los que se realizó RMN el porcentaje aumenta hasta el 17%.

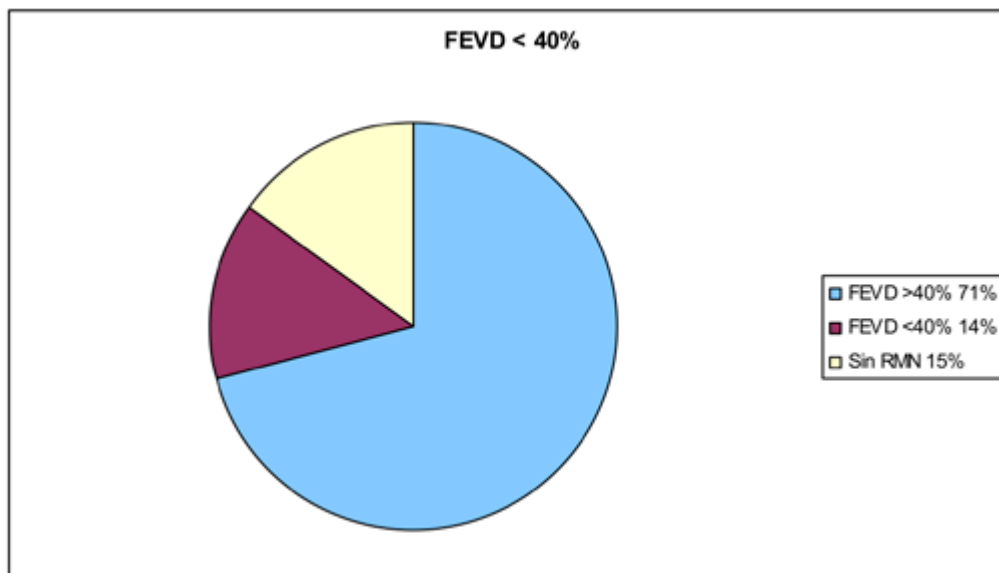


Gráfico 39: Proporción de pacientes que presentan una FEVD < 40%, en la globalidad.

En el 13% del grupo con sobrecarga de presión/volumen se confirmó una FE del VD < 40%. Si solamente se tuvieran en cuenta los pacientes en los que se realizó RMN el porcentaje

aumenta hasta el 15%.

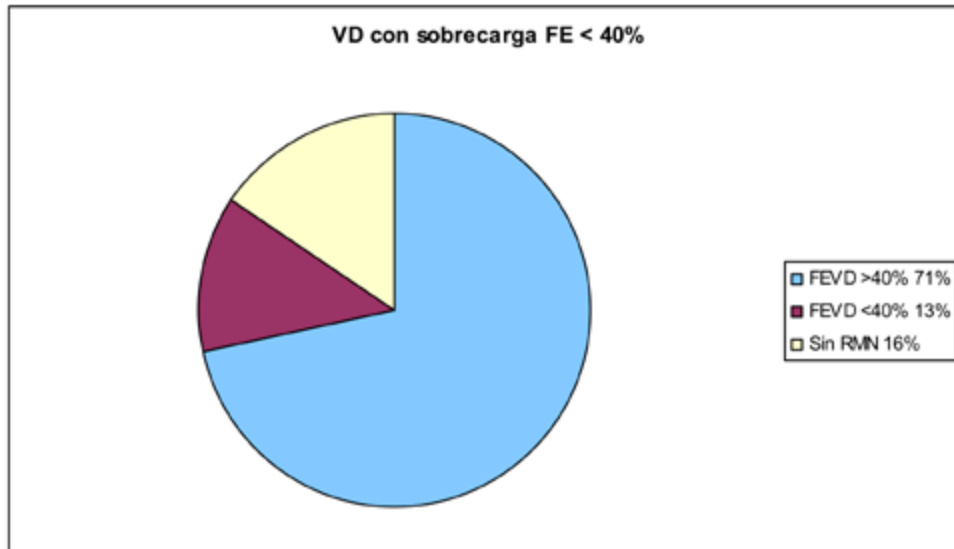


Gráfico 40: Proporción de pacientes que presentan una FEVD < 40%, en el grupo Fallot.

En el 22% del grupo con VD sistémico se confirmó una FE del VD < 40%. Si solamente se tuvieran en cuenta los pacientes en los que se realizó RMN el porcentaje aumenta hasta el 25%.

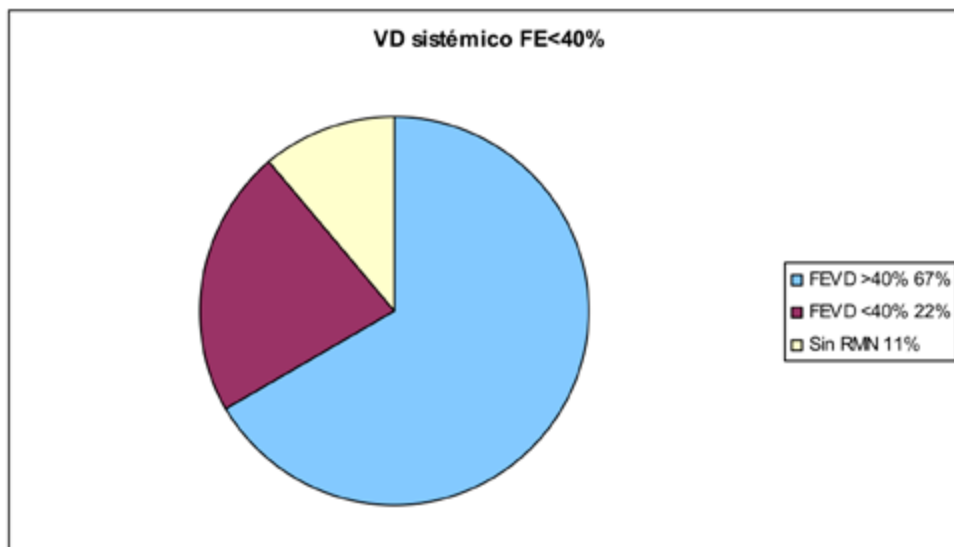


Gráfico 41: Proporción de pacientes que presentan una FEVD < 40%, en el grupo con VD sistémico.

D. Cuando aumenta el diámetro basal del VD > 50 mm medido por ecocardiografía (gráficos del último ecocardiograma):

En el 26% de todos nuestros pacientes se dilató el diámetro del VD por encima de 50 mm (lo que se considera en la práctica clínica una dilatación severa del VD). Si solamente se tuvieran en cuenta los pacientes en los que no se recogió el dato el porcentaje aumenta hasta el 27%.

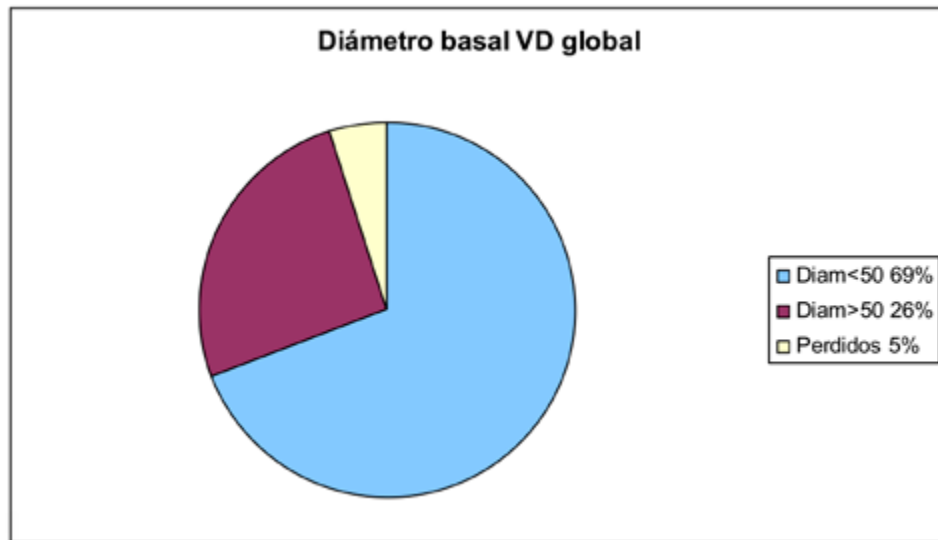


Gráfico 42: Proporción de pacientes que presentan un diámetro basal del VD en la ecocardiografía > 50 mm, en toda la muestra.

En el 26% del grupo de pacientes con sobrecarga de VD por presión/volumen se dilató el diámetro del VD por encima de 50 mm (lo que se considera en la práctica clínica una dilatación severa del VD). Si solamente se tuvieran en cuenta los pacientes en los que no se recogió el dato el porcentaje aumenta hasta el 28%.

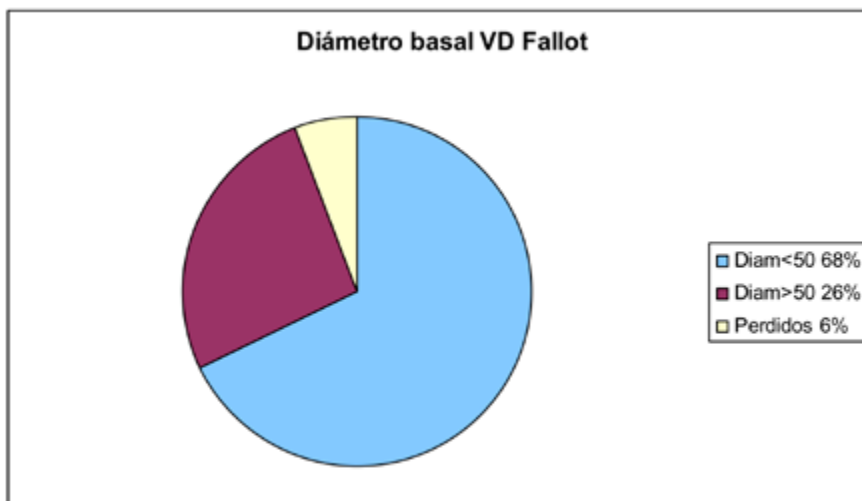


Gráfico 43: Proporción de pacientes que presentan un diámetro basal del VD en la ecocardiografía > 50 mm, en el grupo Fallot.

En el 22% del grupo de pacientes con VD sistémico se dilató el diámetro del VD por encima de 50 mm (lo que se considera en la práctica clínica una dilatación severa del VD). No hubo datos perdidos.



Gráfico 44: Proporción de pacientes que presentan un diámetro basal del VD en la ecocardiografía > 50 mm, en el grupo con VD sistémico.

E. Cuando disminuye el TAPSE por debajo de 10 mm se considera disfunción sistólica severa del VD (gráficos de la última ecocardiografía)

Solamente en el 1% de todos nuestros pacientes se detectó un TAPSE < 10 mm (lo que se considera en la práctica clínica una disfunción sistólica severa del VD). El porcentaje no varía aunque no se tengan en cuenta los datos perdidos.

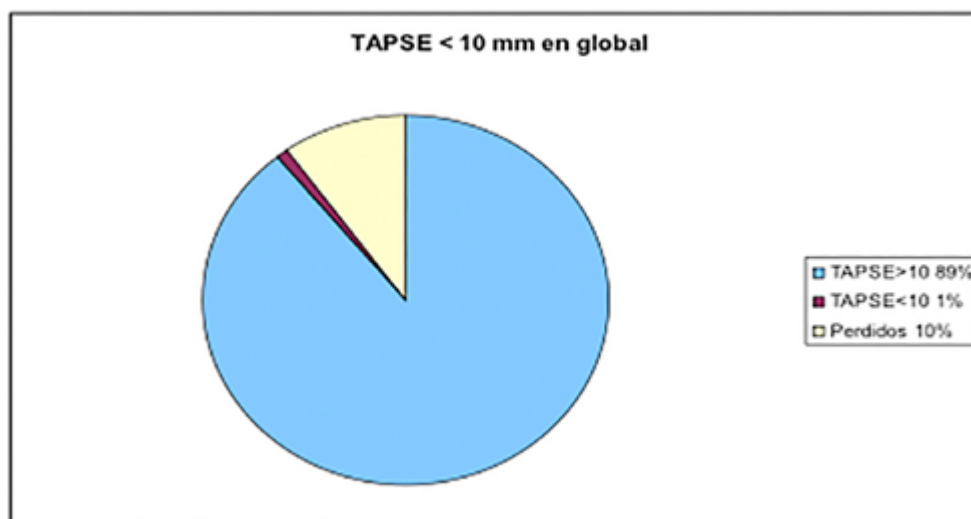


Gráfico 45: Proporción de pacientes con TAPSE < 10 mm, en toda la muestra.

En ninguno de los pacientes con VD sometido a sobrecarga de volumen/presión se detectó un TAPSE < 10 mm.



Gráfico 46: Proporción de pacientes con TAPSE < 10 mm, en el grupo Fallot.

En el 6% del grupo de pacientes con VD sistémico se detectó un TAPSE < 10 mm (lo que se considera en la práctica clínica una disfunción sistólica severa del VD). El porcentaje no varía aunque no se tengan en cuenta los datos perdidos.

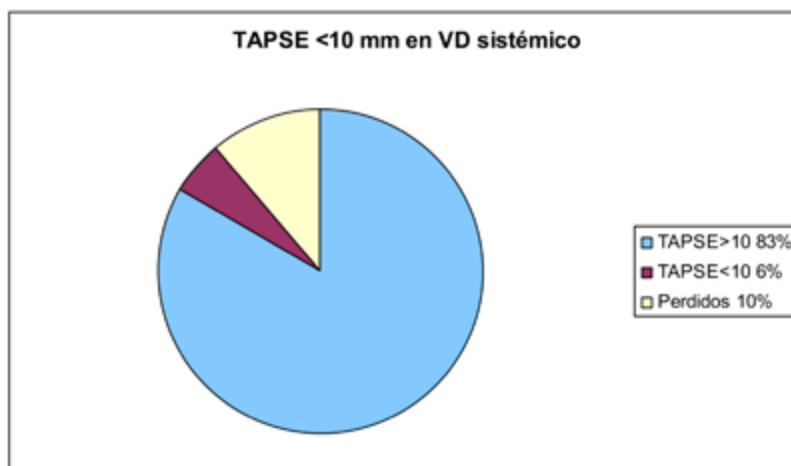


Gráfico 47: Proporción de pacientes con TAPSE < 10 mm, en el grupo con VD sistémico.

EVENTOS COMBINADOS:

- F. Evento combinado en el VD: Cualquier evento en el VD definido por los pacientes que cumplen cualquiera de las variables-evento que indican dilatación o disfunción del VD definidas previamente: A, B, C, D ó E.**

El 43% de todos nuestros pacientes cumplió alguno de los criterios de dilatación y/ disfunción del VD determinados mediante ecocardiografía o RMN.



Gráfico 48: Proporción de pacientes que cumplen cualquiera de los eventos previos (A, B, C, D ó E) en toda la muestra.

No hubo prácticamente diferencias entre el global y el grupo de VD con sobrecarga de presión/volumen o el grupo de VD sistémico.

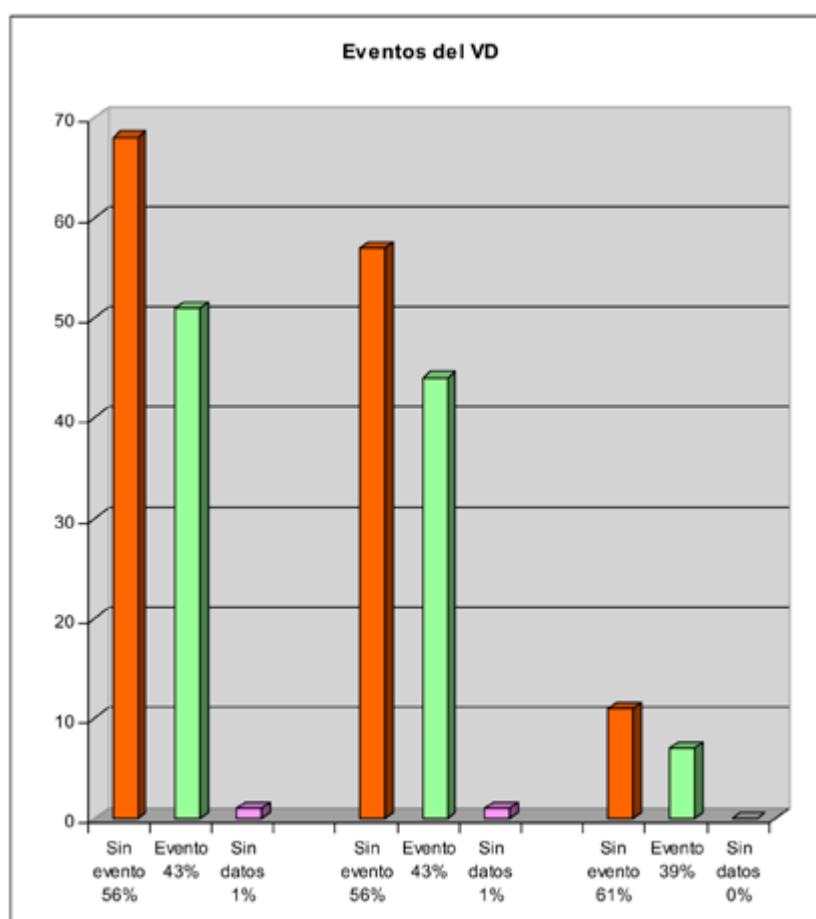


Gráfico 49: Distribución de cumplir el evento definido por A, B, C, D ó E. En toda la muestra: primeras tres barras. En el grupo de Fallot: siguientes tres barras. En el grupo con VD sistémico: últimas tres barras.

G. Evento combinado en el VD y/o necesidad de cirugía: Cualquier evento en el VD definido por los pacientes que cumplen cualquiera de las variables-evento que indican dilatación o disfunción del VD definidas previamente: A, B, C, D, E ó indicación de cirugía.

El 51% de todos nuestros pacientes cumplió alguno de los criterios de dilatación y/ disfunción del VD determinados mediante ecocardiografía o RMN y/o necesitaron una cirugía por cualquier motivo.

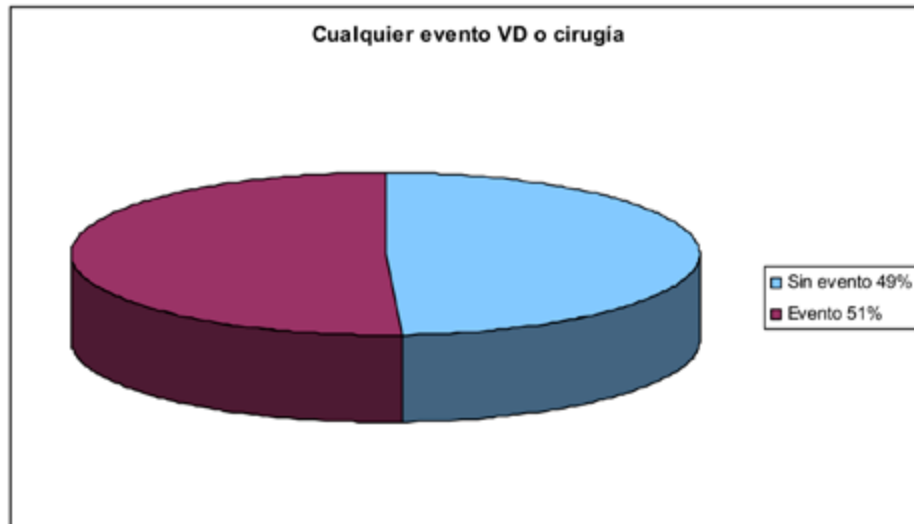


Gráfico 50: Proporción de pacientes que cumplen cualquiera de los eventos previos: A, B, C, D, E ó indicación de cirugía, en toda la muestra.

El 53% del grupo con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen cumplió alguno de los criterios de dilatación y/ disfunción del VD determinados mediante ecocardiografía o RMN y/o necesitaron una cirugía por cualquier motivo.

El 39% de los pacientes con VD sistémico cumplió alguno de los criterios de dilatación y/ disfunción del VD determinados mediante ecocardiografía o RMN y/o necesitaron una cirugía por cualquier motivo. Este grupo no varió con respecto al evento compuesto de VD pues ninguno precisó una cirugía.

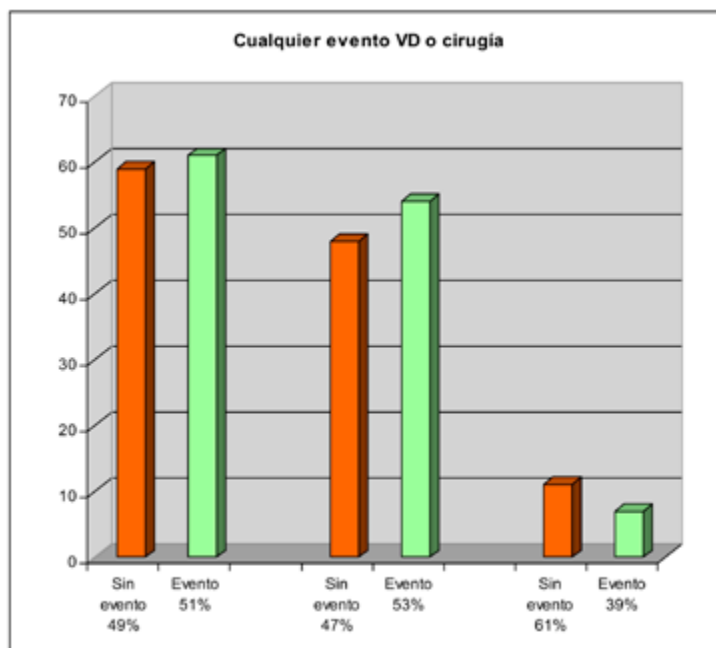


Gráfico 51: Distribución de cumplir el evento definido por A, B, C, D, E ó necesidad de una cirugía. En toda la muestra: primeras tres barras. En el grupo Fallot: siguientes tres barras. En el grupo con VD sistémico: últimas tres barras.

Nota: Este es uno de los eventos principales analizados posteriormente en el análisis uni y multivariado.

H. Evento combinado de deterioro del VD a lo largo del tiempo, cuando se cumple cualquiera de las siguientes variables:

Dilatación del volumen diastólico del VD indexado > mediana.

Dilatación del volumen sistólico del VD indexado > mediana.

Disminución de la FE del VD > mediana.

El 44% de los pacientes fueron datos perdidos pues no tenían más de una RMN, en el 43% de los pacientes se cumplía alguno de los criterios de empeoramiento y un 13% no cumplían ningún criterio de empeoramiento.



Gráfico 52: Proporción de pacientes en los que empeoraba el VD, en toda la muestra.

El 75% de los pacientes con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen y el 86% de los pacientes con VD sistémico empeoraron por encima de la mediana en alguno de los criterios de progresión de disfunción ventricular.

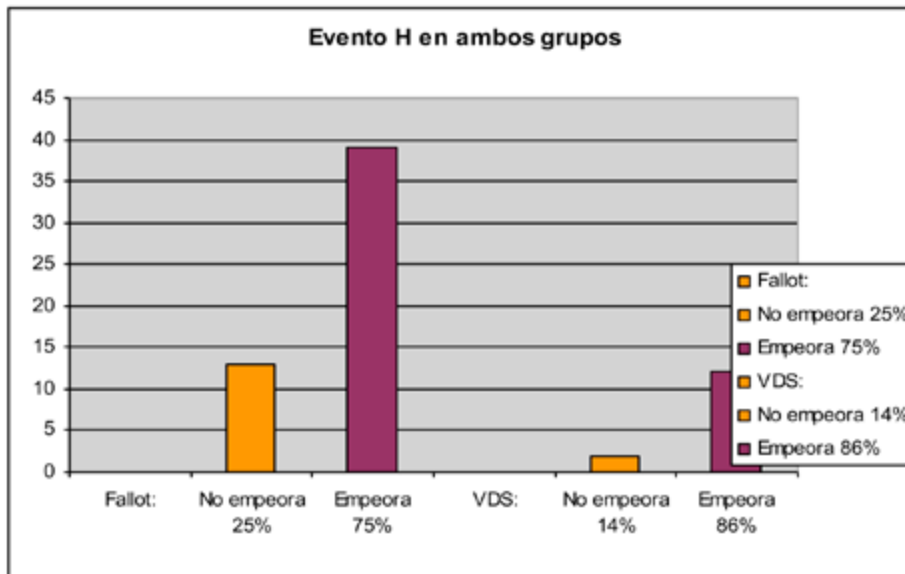


Gráfico 53: Proporción de pacientes en los que empeoraba el VD en alguna de las tres variables. Grupo Fallot: primeras dos barras. VD sistémico: últimas dos barras.

I. Evento combinado de deterioro del VD a lo largo del tiempo (entre primera y última RMN cardiaca, cuando se cumple cada una de las siguientes variables (todas) :

- Dilatación del volumen diastólico del VD indexado > mediana.
- Dilatación del volumen sistólico del VD indexado > mediana.
- Disminución de la FE del VD > mediana.

El 45% de los pacientes fueron datos perdidos pues no tenían más de una RMN, en el 12% de los pacientes se cumplían todos los criterios de empeoramiento y un 43% no los cumplía.

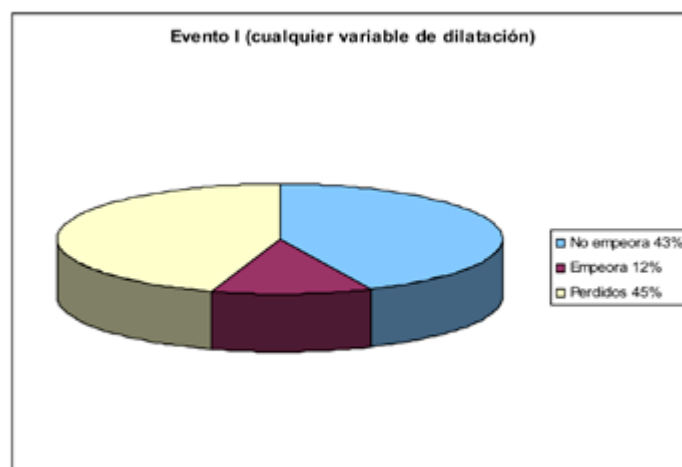


Gráfico 54: Proporción de pacientes en los que empeoraba el VD cada una de las tres variables en toda la muestra.

El 25% de los pacientes con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen y el 8% de los pacientes con VD sistémico empeoraron por encima de la mediana en todos los criterios de progresión de disfunción ventricular.

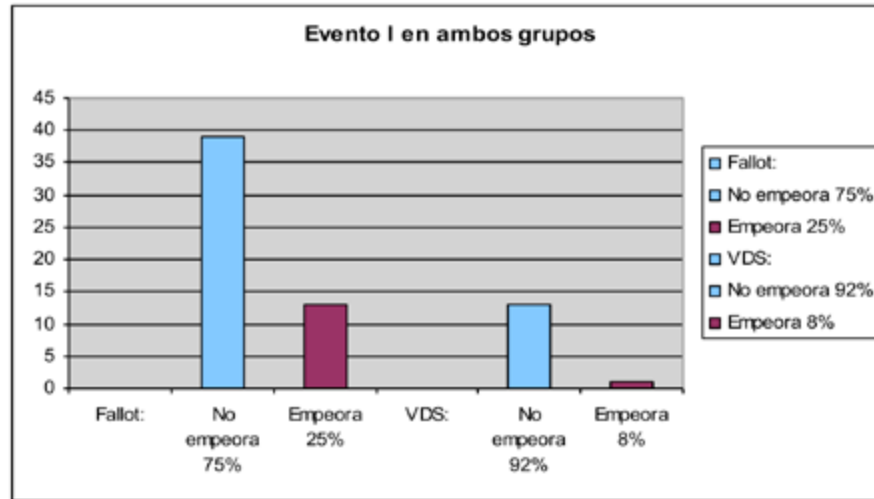


Gráfico 55: Proporción de pacientes en los que empeoraba el VD en las tres variables. Grupo Fallot: primeras dos barras. VD sistémico: últimas dos barras.

RESULTADOS ESTADÍSTICOS

ANÁLISIS UNIVARIADO

1. Distribución de Haplogrupos mitocondriales. Datos muy importantes que podemos extraer de nuestro estudio es si hay diferencias entre la distribución de los haplogrupos mitocondriales en nuestro grupo de pacientes con CC con respecto a la población general. Para ello se comparó la distribución de haplogrupos de nuestro grupo de pacientes con CC, un total de 120 pacientes, con la distribución de haplogrupos en un grupo control de individuos sanos emparejados por edad y sexo, un total de 423 individuos sanos, todos pertenecientes a la población gallega.

a. Diferencias entre nuestra muestra estudiada con cardiopatías congénitas y la población general gallega:

Tablas de contingencia:

1: Grupo estudiado con CC.

2. Grupo control

Frecuencias observadas

	1	2	Total
H	66	169	235
U	18	73	91
T	8	47	55
J	7	47	54
K	7	28	35
Otros	7	19	26
V	4	13	17
IWX	3	27	30
Total	120	423	543

Porcentajes (Por columnas)

	1	2	Total
H	55,00%	39,95%	43,28%
U	15,00%	17,26%	16,76%
T	6,67%	11,11%	10,13%
J	5,83%	11,11%	9,94%
K	5,83%	6,62%	6,45%
Otros	5,83%	4,49%	4,79%
V	3,33%	3,07%	3,13%
IWX	2,50%	6,38%	5,52%
Total	100,00%	100,00%	100,00%

% de celdas con frecuencia esperada < 5 : 6,3%

Prueba Ji-cuadrado de Pearson

Ji-cuadrado	gl	Valor p
12,6287	7	0,0817

Con estos datos podemos concluir que aunque hay ciertas diferencias en la distribución de haplogrupos, las diferencias no son estadísticamente significativas. A modo de descripción solamente podemos decir que en nuestro grupo de CC el haplogrupo H y J fue más frecuente y el grupo IWX lo fue algo menos pero sin ningún tipo de significación estadística.

b. Diferencias entre el grupo que no presentó eventos y sí que los presentó, dentro de nuestra muestra estudiada con CC predisponente.

Tablas de contingencia:

1: Sin evento.

2. Con evento (VdiVD > 140 ml/m², ó VsiVD > 90 ml/m², ó FEVD $< 40\%$, ó diámetro VD > 50 mm, ó TAPSE < 10 , ó necesidad de cirugía)

Frecuencias observadas

	1	2	Total
H	33	33	66
U	5	13	18
T	4	4	8
J	5	2	7
K	5	2	7
Otros	3	2	5
V	1	3	4
SHV	1	1	2
I	1	0	1
W	1	0	1
X	0	1	1
Total	59	61	120

Porcentajes (Por columnas)

	1	2	Total
H	55,90%	54,10%	55,00%
U	8,50%	21,30%	15,00%
T	6,80%	6,60%	6,70%
J	8,50%	3,30%	5,80%
K	8,50%	3,3%	5,80%
Otros	5,10%	3,30%	4,2%
V	1,70%	4,90%	3,30%
SHV	1,70%	1,60%	1,70%

I	1,7%	0%	0,8%
W	1,7%	0%	0,8%
X	0%	1,6%	0,8%

-----	-----	-----	-----
Total	100,00%	100,00%	100,00%

% de celdas con frecuencia esperada <5: 81,8%

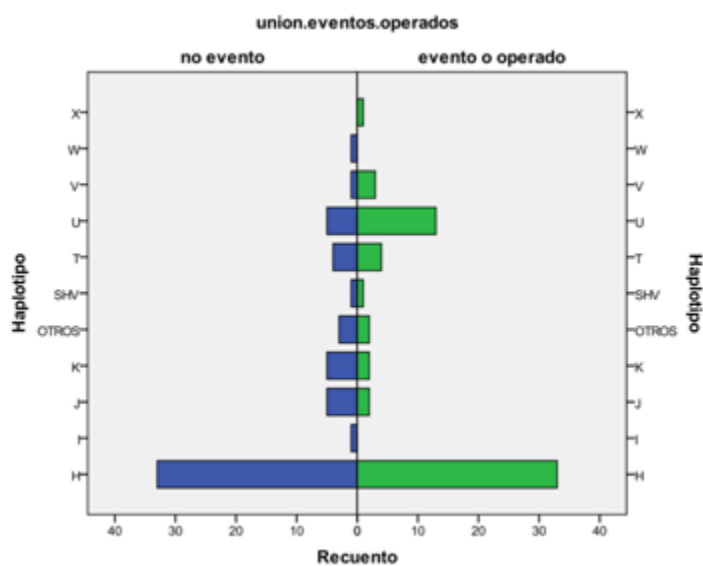
Prueba Ji-cuadrado de Pearson

Ji-cuadrado	gl	Valor p
-------------	----	---------

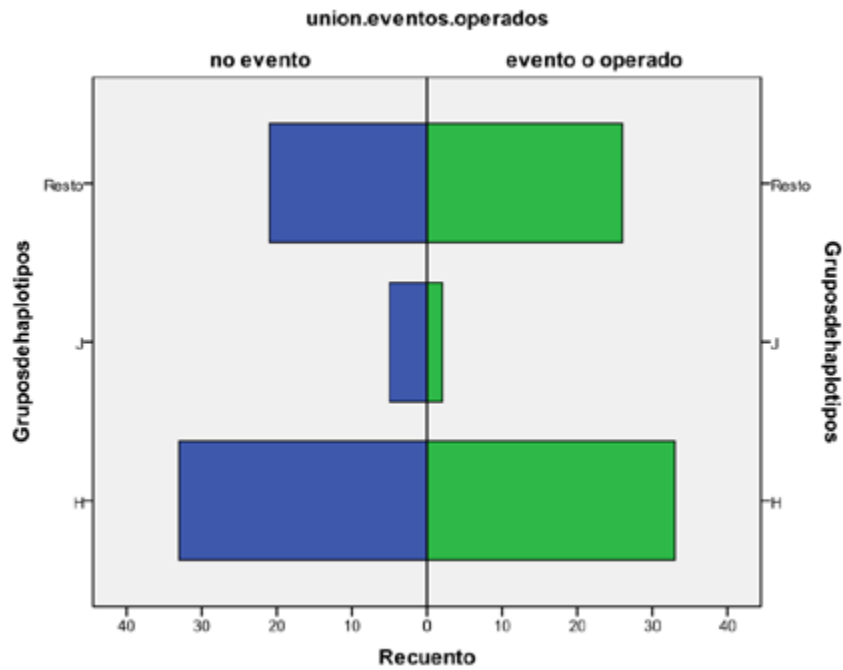
-----	-----	-----
10,297	10	0,415

En nuestro estudio el análisis de haplogrupos fue más exhaustivo pues se analizaron un total de 11 haplogrupos, aunque por una parte no es posible hacer ningún análisis estadístico con la tabla previa (pues hay muchas casillas con valores < 5), si que nos da idea de la distribución de los haplogrupos en nuestra muestra. Comprobamos que no hay un aumento significativo de ningún isomorfismo de escasa prevalencia, en nuestra particular muestra.

A continuación se muestran las tablas que muestran la aparición de eventos en función del haplogrupo mitocondrial:

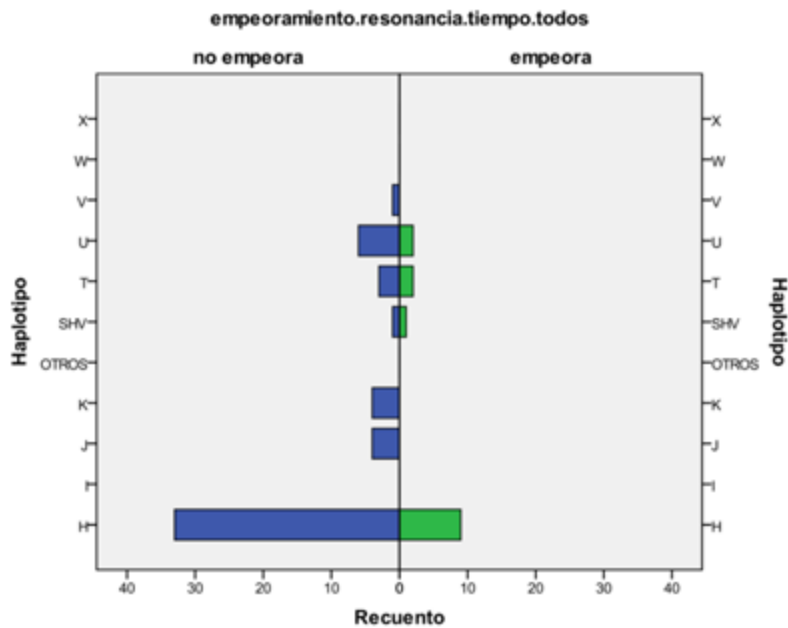


Gráfica 56. Esta gráfica muestra la distribución de todos los haplogrupos en función de la aparición de eventos. No existieron diferencias significativas.

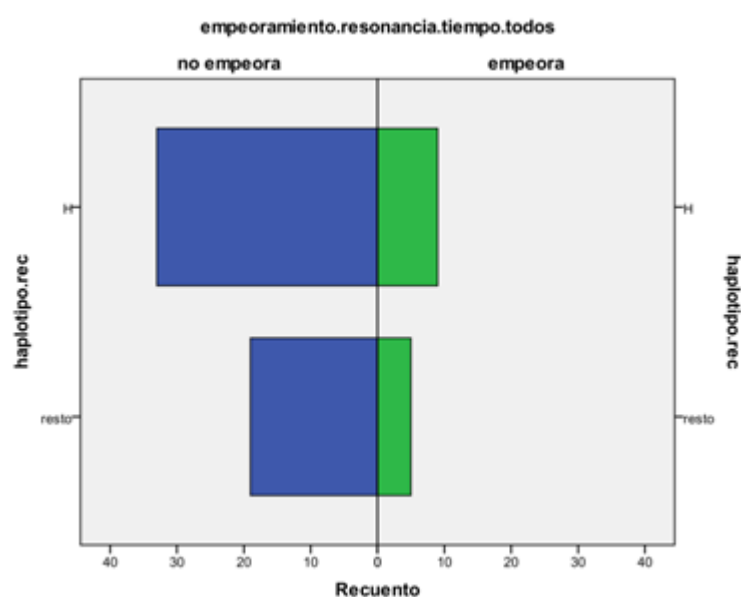


Gráfica 57. Esta gráfica muestra la relación del haplogrupo H, el haplogrupo J y el resto de haplogrupos con la aparición de eventos. Aunque se hizo esta agrupación para poder hacer el análisis estadístico no existieron diferencias significativas.

A continuación se muestran las tablas que muestran la aparición de deterioro ventricular en función del haplogrupo mitocondrial:



Gráfica 58. Esta gráfica muestra la distribución de todos los haplogrupos en función del empeoramiento de la función a lo largo del tiempo. No existieron diferencias significativas.



Gráfica 59. Esta gráfica muestra la relación del haplogrupo H y el resto de haplogrupos con el empeoramiento de la función a lo largo des tiempo. Aunque se hizo esta agrupación para poder hacer el análisis estadístico no existieron diferencias significativas.

2. Deterioro del VD a lo largo del tiempo.

Tabla de contingencia.

	TODOS	N(%)(DS)	N(%)(SD)	Valor p	OR (IC)
	N 66	No deterioro 52 (78,8%)	Deterioro 14 (21,2%)		
Mujer	29 (43,9%)	24 (82,8%)	5 (17,2%)	0,487	0,648 (0,19-2,20)
VD sistémico	13 (19,6%)	12 (92,3%)	1 (7,7%)	0,211	0,256 (0,03-2,16)
HaplogrupoH	42 (64,6%)	33 (78,6%)	9 (21,4%)	0,955	1,04 (0,30-3,45)
Edad	30,4 (±10,9)	31,3 (±10,5)	26,8 (±12,2)	0,179	0,954 (0,89-1,02)
SC	1,81 (±0,21)	1,82 (±0,20)	1,78 (±0,23)	0,516	0,384 (0,02-6,93)
NYHA	1,21 (±0,51)	1,17 (±0,382)	1,36 (±0,84)	0,256	1,815 (0,65-5,01)
QRS	136,2 (±31,8)	130,2 (±29,5)	158,2 (±31,1)	0,008	1,036 (1,01-1,063)
EP RMN	12,7 (±15,3)	12,9 (±16,9)	11,9 (±4,65)	0,855	0,995 (0,95-1,05)
IP RMN	29,1 (±16,3)	27,05 (±17,6)	36 (±7,68)	0,103	1,039 (0,99-1,09)
EP eco	26,3 (±21,20)	26,9 (±22,69)	24,23 (±16,1)	0,698	0,993 (0,96-1,03)

Grado IP eco	3,02 (\pm 1,19)	2,9 (\pm 1,30)	3,38 (\pm 0,65)	0,212	1,535 (0,78-3,01)
FEVI eco	63,7 (\pm 10,3)	63,58 (\pm 9,9)	64,0 (\pm 11,9)	0,893	1,004 (0,95-1,06)
Grado IT eco	1,57 (\pm 0,88)	1,48 (\pm 0,83)	2,0 (\pm 1,09)	0,201	1,895 (0,71-5,05)
Gradiente IT eco	50,93 (\pm 32,8)	53,9 (\pm 33,5)	38,36 (\pm 27,3)	0,496	0,991 (0,97-1,02)

Tabla 2: Análisis de las variables relacionadas con deterioro del VD con el paso del tiempo.

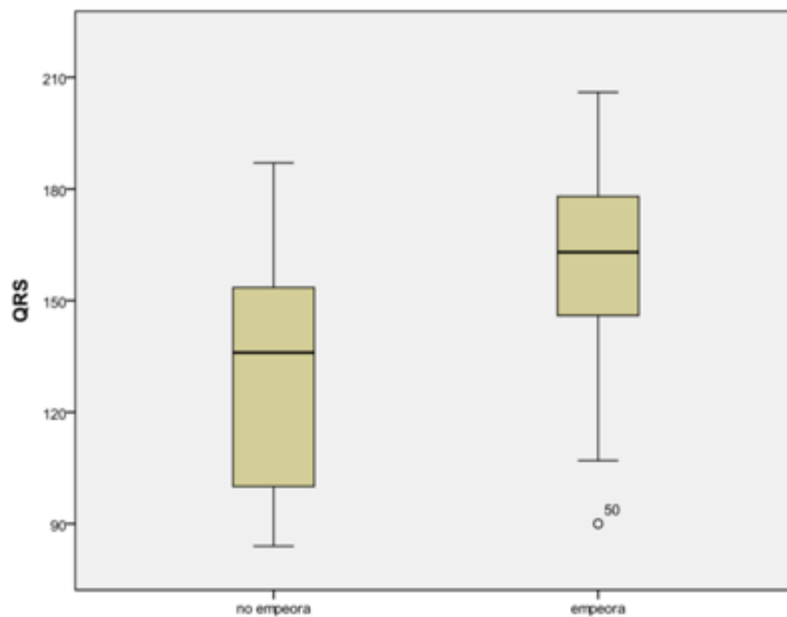


Diagrama de cajas 20. Relación del QRS con la progresión de disfunción ventricular derecha a lo largo del tiempo.

Esta tabla muestra la influencia de todas las variables clínicas analizadas en la progresión de disfunción del VD o también descrito evento I. Se cumple el evento combinado de empeoramiento de VD a lo largo del tiempo, cuando se cumple cada una de las siguientes características (todas): Dilatación del volumen diastólico del VD indexado por SC a lo largo del tiempo > mediana, dilatación del volumen sistólico del VD indexado por SC a lo largo del tiempo > mediana y disminución de la FE del VD a lo largo del tiempo > mediana.

Una de las dificultades del análisis de esta parte del estudio fue el importante número de casos perdidos porque carecían de más de una RMN cardiaca a lo largo del tiempo. Se recogieron los datos de 66 de los 120 pacientes de nuestra muestra (55%). Esta circunstancia ha imposibilitado el análisis individualizado de los haplogrupos o incluso su análisis en grupos pues no es posible diferenciar estadísticamente grupos tan pequeños, así que para poder analizar el objetivo principal del estudio se ha tenido que comparar al haplogrupo H (el más numeroso) con el resto.

Ninguna de las variables epidemiológicas como son el sexo, la edad o la SC, tampoco el estado funcional, ni tampoco las variables de evaluación por eco o RMN de los factores en teoría influyentes en

la aparición de disfunción del VD, son predictores de empeoramiento del VD tanto en dilatación como en pérdida de función.

El grupo de pacientes con VD sistémico se comparó con el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen y aunque no hubo diferencias significativas ($p 0,211$) podemos decir que probablemente el VD sistémico difunciona menos y/o con más lentitud que el VD sobrecargado (OR 0,256).

El haplogrupo H comparado con el resto de haplogrupos no parece ser un factor influyente en la dilatación y/o disminución de FE del VD a largo plazo en nuestra muestra.

Tanto la IP cuantificada por RMN como por ecografía marcan una tendencia en el empeoramiento del VD pero sin significación estadística.

Sin embargo la anchura del QRS se postula como única variable predictora de dilatación y disminución de FE del VD a largo plazo con importante significación estadística ($p 0,008$). Se podría pensar que un VD dilatado se relaciona de forma dependiente con la anchura del QRS pero el evento I es una variable que mide la dilatación y disminución de FE a lo largo del tiempo por lo que deberíamos considerarla una variable independiente.

3. Aparición de eventos a lo largo del tiempo

Tabla de contingencia

	TODOS	N(%) (DS)	N(%)	Valor p	OR (IC)
	N 120	No evento 59 (49%)	Evento 61 (51%)		
Mujer	53 (44,2%)	33(62,3%)	20 (37,7%)	0,011	0,384 (0,18-0,81)
VD sistémico	18 (15,0%)	11(61,1%)	7(38,9%)	0,276	0,566 (0,20-1,57)
Haplogrupo H	66 (55,0%)	33(50%)	33(50%)	0,840	0,929 (0,45-1,91)
Haplogrupo J vs resto	7 (5,8%)	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,293	0,400 (0,07-2,21)
Haplogrupo Otros vs resto	47 (39,2%)	21 (44,7%)	26 (55,3%)	0,577	1,238 (0,58-2,62)
<i>Edad</i>	33,24(13,4)	33,11(13,4)	33,36(13,5)	0,92	1,001 (0,97-1,03)
<i>SC</i>	1,78 (0,21)	1,74(0,23)	1,82(0,19)	0,070	6,014 (0,865-41,8)
<i>NYHA</i>	1,23 (0,51)	1,1(0,36)	1,34(0,6)	0,016	3,178 (1,24-8,15)
<i>QRS</i>	137,7(31,8)	127,63(28,67)	147,44(31,9)	0,001	1,021 (1,01-1,03)
<i>EP RMN</i>	16,80 (23,9)	19,61(30,8)	13,67(12,2)	0,317	0,988 (0,96-1,01)
<i>IP RMN</i>	28,61(17,1)	22,63(14)	33,17(17,9)	0,008	1,041 (1,01-1,07)
<i>EP eco</i>	25,60(22,9)	21,06(16,6)	29,87(27,1)	0,068	1,019 (0,99-1,04)
<i>Grado IP eco</i>	2,76 (1,34)	2,48(1,26)	3,02(1,36)	0,043	1,364 (1,01-1,84)

<i>FEVI eco</i>	63,4 (9,36)	65,48(8,7)	61,41(9,57)	0,021	0,952 (0,91-0,99)
<i>Grado IT eco</i>	1,56 (1,03)	1,34(0,78)	1,73(1,17)	0,124	1,467 (0,90-2,39)
<i>Gradiente IT eco</i>	44,73(21,1)	45,41(31,8)	44,06(30,6)	0,834	0,999 (0,99-1,01)

Tabla 3: Análisis de las variables relacionadas con aparición de eventos.

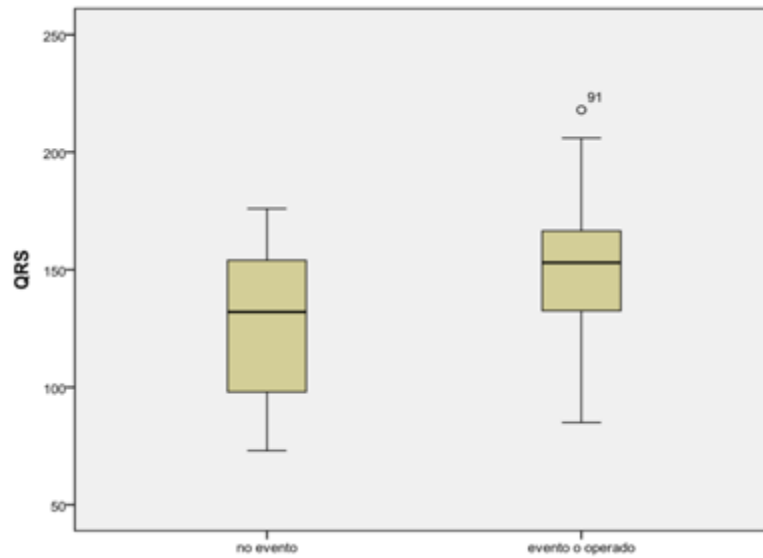


Diagrama de cajas 21. Relación del QRS con la aparición de eventos.

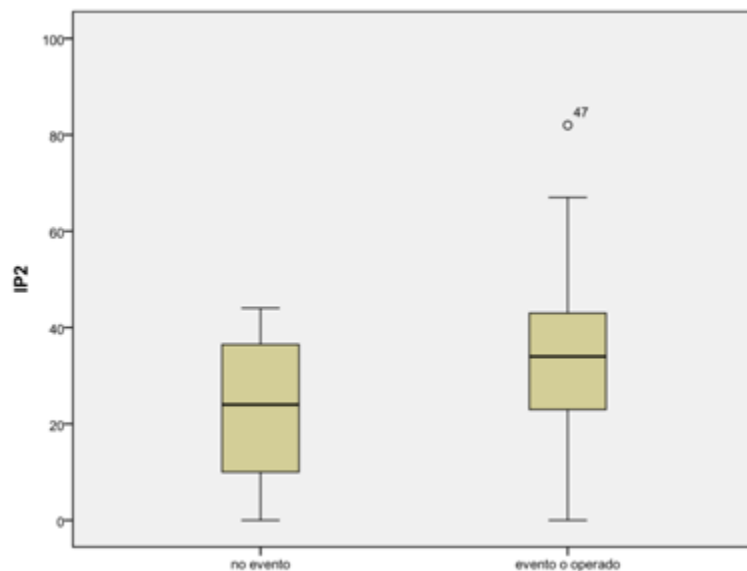


Diagrama de cajas 22. Relación del grado de IP medido por RMN con la aparición de eventos.

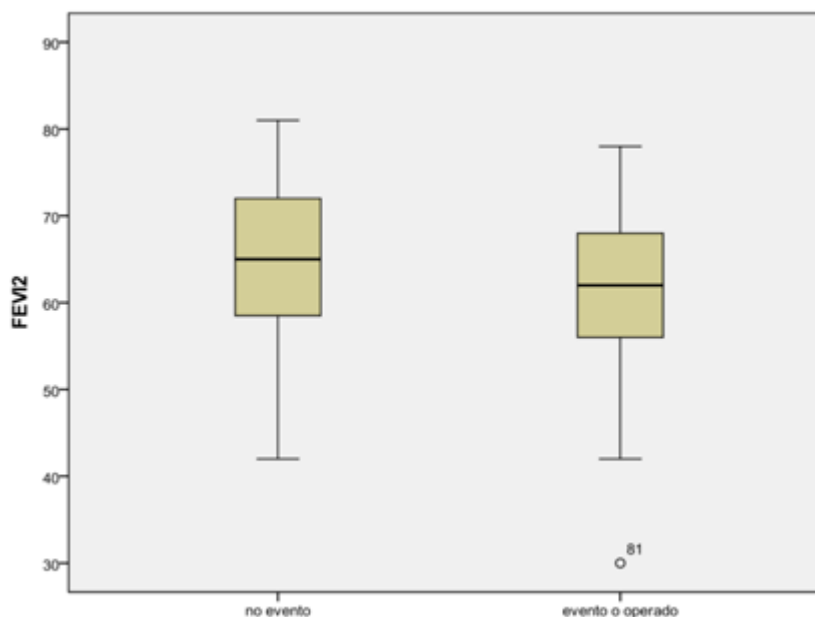


Diagrama de cajas 23. Relación de la FE medida por eco con la aparición de eventos.

Esta tabla muestra la influencia de todas las variables clínicas analizadas en la aparición del evento combinado de afectación del VD (cualquiera de los siguientes criterios: Volumen diastólico > 140 ml/m², volumen sistólico > 90 ml/m², FE < 40%, diámetro basal del VD > 50 mm o TAPSE < 10 mm) o la necesidad de cirugía cardíaca en la edad adulta. Hay que decir que todas las mediciones en RMN y eco fueron realizadas previas a cualquier cirugía, pues se supone que la cirugía del paciente adulto se realizó para liberar de la sobrecarga de presión o volumen al VD y el objetivo del estudio era evaluar la evolución del VD cuando está sometido a sobrecarga de presión o volumen (y saber si la determinación de los haplogrupos nos puede servir como predictor de adelantar la corrección o no).

En el análisis de esta parte no hubo casos perdidos y la muestra alcanzó los 120 pacientes. Esta circunstancia ha posibilitado el análisis en grupos de los haplogrupos pero sigue sin ser posible diferenciar estadísticamente los haplogrupos individualizados pues sigue si poder ser posible diferenciar estadísticamente grupos tan pequeños, así que finalmente se ha comparado al haplogrupo H (el más numeroso) con el haplogrupo J y con el resto. La respuesta a porqué se ha diferenciado al haplogrupo J no tiene una explicación estadística sino clínica. Aunque el número de pacientes que tienen el haplogrupo J es escaso (tan solo de 7 pacientes), en los estudios publicados previamente se ha postulado al haplogrupo J como un haplogrupo protector y queríamos comprobar la influencia de este haplogrupo en nuestra muestra.

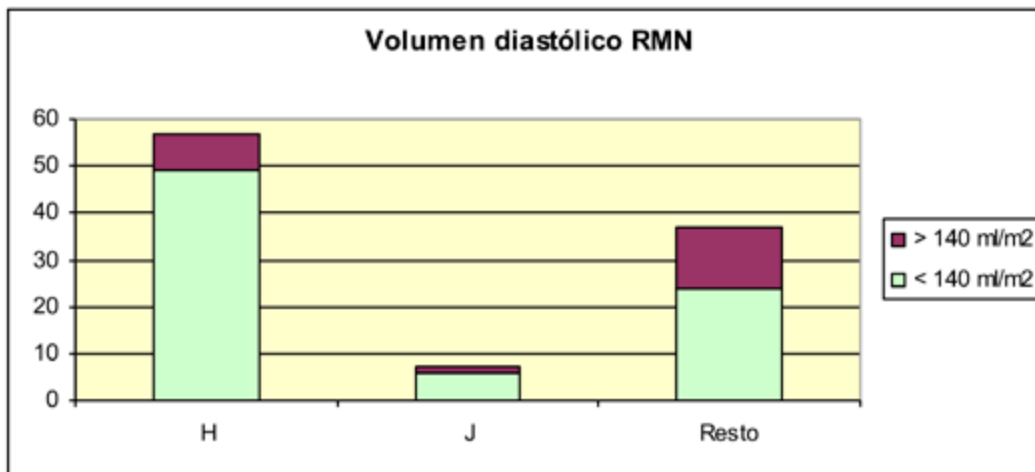
4. Subanálisis de variables en las que se encontró significación estadística para los distintos haplogrupos.

Última RMN con volumen de VD indexado > a 140 ml/m²

	N(%)	N(%)	TODOS
	< 140	> 140	
H	49(86%)	8(14%)	57
J	6(85,7%)	1(14,3%)	7
Resto	24(64,9%)	13(35,1%)	37
TODOS	79	22	101

P 0,047

Tabla 4: Relación de los haplogrupos H, J y resto con la dilatación del VD > 140 ml/m².



Gráfica 60. Esta gráfica muestra la proporción de pacientes con haplogrupo H, J y grupo del resto de haplogrupos, que dilatan el VD por encima de los 140 ml/m².

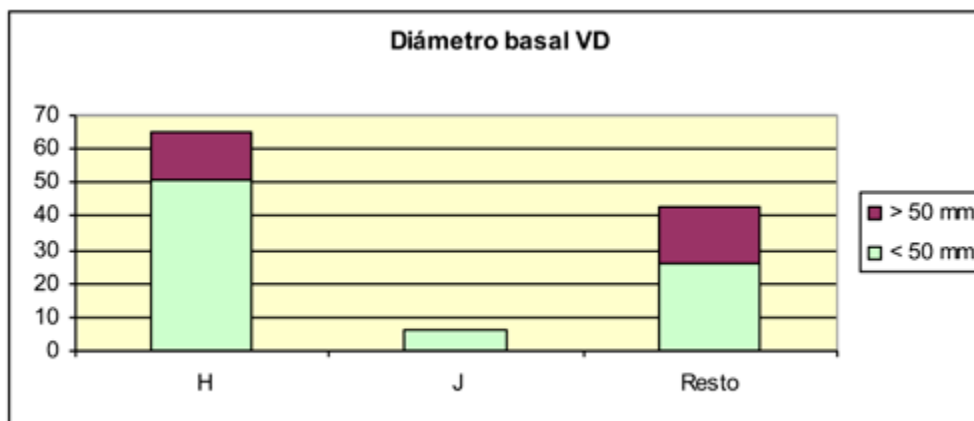
Último ecocardiograma con diámetro basal del VD > 50 mm

	N(%)	N(%)	TODOS
	< 50 mm	> 50 mm	
H	51(78,5%)	14(21,5%)	65
J	6(100%)	0(0%)	6
Resto	26(60,5%)	17(39,5%)	43
TODOS	83	31	114

P 0,037

Tabla 5: Relación de los haplogrupos H, J y resto con la dilatación del VD > 50 mm.

Aunque estas variables tuvieron significación estadística, no se consideraron eventos y es el motivo por el que no formaron parte del análisis uni o multivariado. Aunque ambas variables formaban parte del evento principal a estudio ($V_{di}VD > 140 \text{ ml/m}^2$, ó $V_{si}VD > 90 \text{ ml/m}^2$, ó $FEVD < 40\%$, ó diámetro VD $> 50 \text{ mm}$, ó $TAPSE < 10$, ó necesidad de cirugía) estas no influyeron lo suficiente como para también encontrar significación estadística al analizar el evento principal.



Gráfica 61. Esta gráfica muestra la proporción de pacientes con haplogrupo H, J y grupo del resto de haplogrupos, que dilatan el VD por encima de 50 mm en la ecocardiografía.

ANÁLISIS MULTIVARIADO

MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA PREDECIR DETERIORO

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad	-,047	,036	1,671	1	,196	,954	,888	1,025
Sexo	,466	,753	,383	1	,536	1,593	,364	6,976
QRS	,040	,015	6,908	1	,009	1,041	1,010	1,072
H frente resto	,498	,731	,463	1	,496	1,645	,392	6,896
Constante	-6,232	2,717	5,259	1	,022	,002		

Tabla 6: Análisis multivariable para predecir deterioro del VD (dilatación diastólica, sistólico y disminución de la FEVD por encima de la mediana a lo largo del tiempo).

MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA PREDECIR EL EVENTO DE INTERÉS

	Variables en la ecuación						I.C. 95% para	
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	EXP(B)	
							Inferior	Superior
Edad	-,024	,027	,816	1	,366	,976	,926	1,029
Sexo	-,702	,861	,665	1	,415	,495	,092	2,680
SC	1,687	1,820	,859	1	,354	5,404	,153	191,484
NYHA	2,242	1,132	3,927	1	,048	9,417	1,025	86,531
QRS	,003	,011	,056	1	,812	1,003	,981	1,025
H frente resto	-,583	,648	,809	1	,368	,558	,157	1,989
IP	,075	,026	8,337	1	,004	1,077	1,024	1,133
Grad EP	,036	,017	4,370	1	,037	1,036	1,002	1,072
FEVI	-,028	,034	,675	1	,411	,972	,909	1,040
Constante	-5,701	4,666	1,493	1	,222	,003		

Tabla 7: Análisis multivariable para predecir eventos ($V_{di}VD > 140 \text{ ml/m}^2$, ó $V_{si}VD > 90 \text{ ml/m}^2$, ó FEVD $< 40\%$, ó diámetro VD $> 50 \text{ mm}$, ó TAPSE < 10 , ó necesidad de cirugía).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO POST HOC: QRS en función de haplogrupo mitocondrial:

La duración del QRS nos sirvió para identificar pacientes en riesgo. Por otra parte la ventaja de analizar la duración del QRS es que no hay variabilidad intra o interobservador mientras que en las mediciones por RMN o ecografía hay cierto margen de error. Es por ello que hemos realizado también un estudio post-hoc de la relación de esta variable con los distintos haplogrupos.

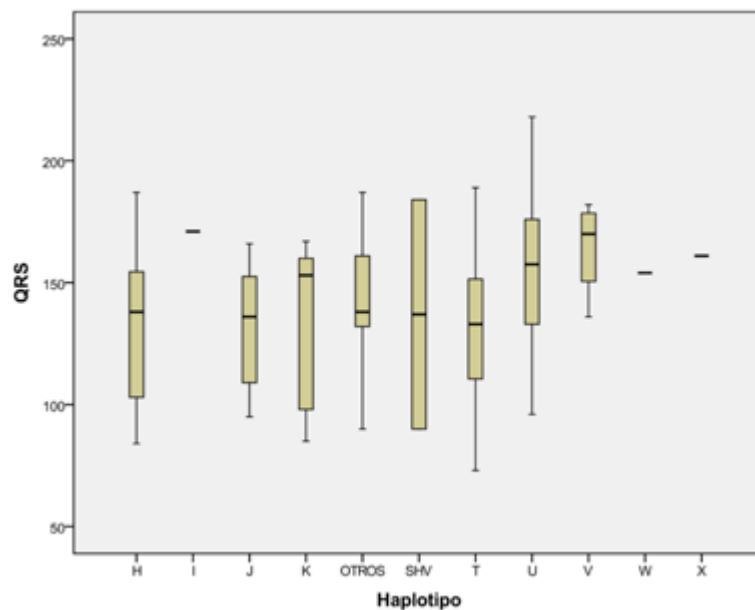


Diagrama de cajas 24. Estudio post-hoc de la duración del QRS en función del haplogrupo. No es posible analizar estadísticamente estos datos. Pero a simple vista no se aprecian diferencias entre los distintos haplogrupos.

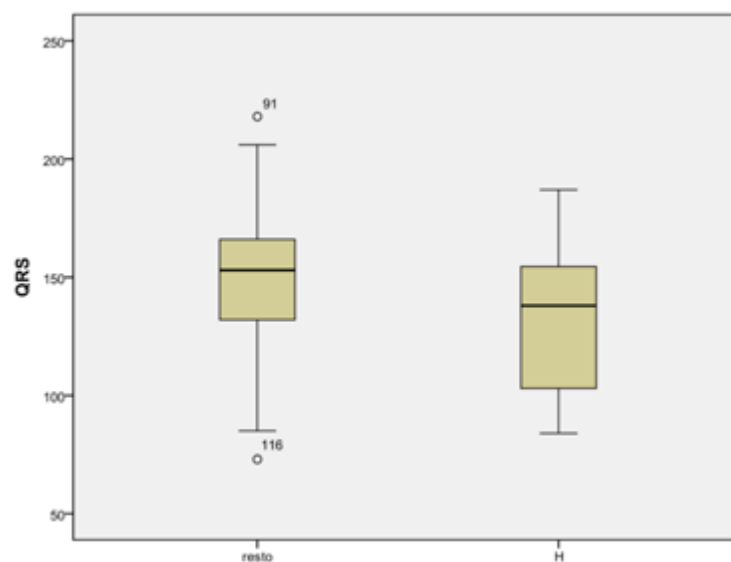


Diagrama de cajas 25. Estudio post-hoc de la duración del QRS en función de si presentaban el haplogrupo H o el resto. Existe asociación estadísticamente significativa ($p < 0,014$).

En el haplogrupo H la duración media del QRS fue de 131,25 ($\pm 29,98$) y en el resto de haplogrupos de 145,38 ($\pm 33,58$). $p 0,014$.

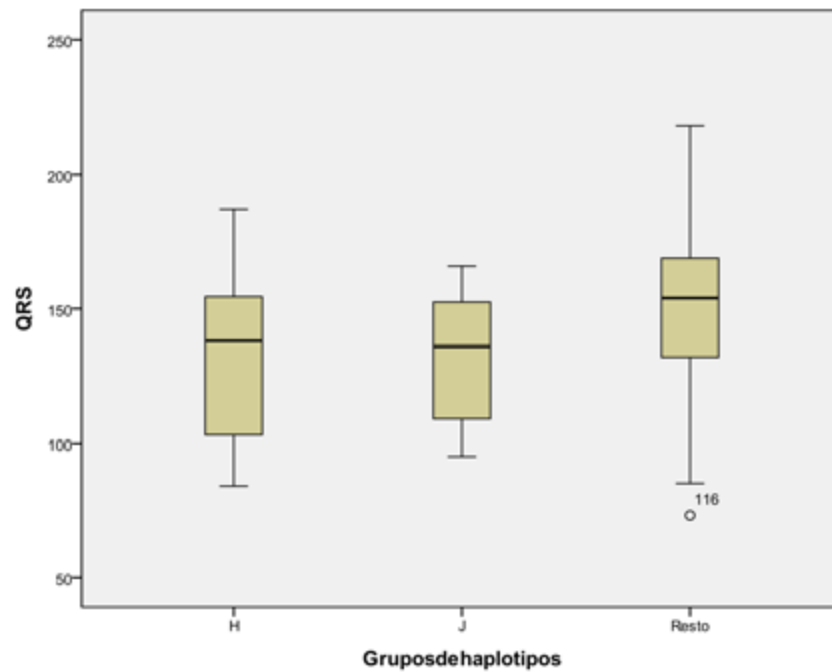


Diagrama de cajas 26. Estudio post-hoc de la duración del QRS en función de si presentaba un haplogrupo H, J o pertenecía al resto. Existe asociación estadísticamente significativa ($p 0,021$).

En el haplogrupo H la duración media del QRS fue de 131,25 ($\pm 29,98$), en el haplogrupo J de 131,43 ($\pm 28,8$) y en el resto haplogrupos de 147,5 ($\pm 34,08$). $p 0,021$.

DISCUSIÓN

La disfunción mitocondrial se ha correlacionado en diversos estudios con el desarrollo de disfunción ventricular e IC. (67, 68)

En la presente tesis doctoral describimos de manera retrospectiva un grupo de 120 pacientes con VD sometido a sobrecarga crónica de presión o de volumen y relacionamos la posibilidad de sufrir un evento adverso o desarrollar deterioro del VD con su haplogrupo mitocondrial. En este estudio se han incluido enfermos con defectos en el tracto de salida del VD, en su mayoría TF corregida en la infancia temprana, LTGA no reparada y DTGA tras cirugía de intercambio auricular.

El resultado más relevante de nuestro estudio es que los haplogrupos H y J confieren una protección estadísticamente significativa a la dilatación del VD.

Concretamente, los pacientes con haplogrupo H ó J se mantuvieron con un volumen diastólico indexado del VD medido por RMN por debajo de 140 ml/m², con respecto al resto de haplogrupos de forma significativa (p 0.047). Esta descripción es coincidente con la medición ecográfica del diámetro telediastólico basal del VD donde los pacientes con haplogrupos H ó J también se mantuvieron con un diámetro telediastólico basal medido por ecografía por debajo de 50 mm de forma significativa (p 0,037). Finalmente tras realizar el análisis uni y multivariado se revisó la influencia del haplogrupo en la duración del QRS en el ECG y también se comprobó que los pacientes con el haplogrupo H y J se mantuvieron con un QRS menor (p 0,021). No hubo asociación significativa de los diferentes haplogrupos mitocondriales con otras variables.

La distribución de los haplogrupos en la población de nuestro estudio es representativa de la población general del norte de España, ya que no existen diferencias significativas entre la distribución de las haplogrupos mitocondriales en la población general utilizada como controles en esta tesis doctoral y la población de pacientes con CC. Varios trabajos han señalado el papel biológico del haplogrupo H en condiciones de estrés energético y metabólico, así como su papel predisponente para enfermedades neurodegenerativas como Parkinson o Alzheimer, por el contrario también se ha encontrado al haplogrupo H un papel protector frente a sepsis y frente a la degeneración macular. (75)

Estudios realizados en poblaciones semejantes a la nuestra también han relacionado algunos haplogrupos con la progresión de distintas cardiopatías. Por ejemplo existe un estudio todavía no publicado realizado en nuestro grupo de investigación que sugiere que el haplogrupo H sería un factor de riesgo para padecer estenosis aórtica severa, mientras que tener el haplogrupo Uk conferiría protección. En un estudio sobre determinación de haplogrupos mitocondriales en 304 pacientes con miocardiopatía isquémica publicado por Fernández-Caggiano et al en 2012 concluyeron que la prevalencia del haplogrupo H era significativamente mayor en controles (40.0%) que en los casos (50.7%) (p 0.04) por lo que el haplogrupo H parecía conferir riesgo. (62) De manera similar, investigadores del mismo grupo comunicaron en 2013 un estudio realizado sobre 358 pacientes con miocardiopatía idiopática y 423 controles sanos. En este estudio la prevalencia del haplogrupo H era significativamente mayor en los casos que en los controles 40.0% vs 50.0% (p 0.039) mientras que la frecuencia del haplogrupo J fue significativamente inferior (11.1% vs 5.6%, p = 0.048). Los autores concluyeron que los haplogrupos H y J son factor de riesgo

y protector, respectivamente para el desarrollo de miocardiopatía isquémica. (63) En la misma línea, otro estudio realizado en otro centro del norte de España también asoció el haplogrupo H al desarrollo temprano de infarto de miocardio. (73)

Sin embargo otros estudios en otras poblaciones Europeas han obtenido resultados dispares. En una población Danesa, Hagen et al. analizaron 91 pacientes con cardiomiopatía hipertrófica y encontraron que el haplogrupo H y el polimorfismo HV constituían también factores de riesgo, mientras que el haplogrupo J y el polimorfismo UK constituían factores protectores. (74) Sin embargo en contra del resto de estudios descritos, Benn et al. publicaron en 2008 un estudio con 9254 sujetos del norte de Europa donde no se encontró ninguna asociación entre haplogrupos y riesgo cardiovascular global. (60)

Se ha publicado que las mitocondrias pertenecientes al haplogrupo H tienen un mayor consumo máximo de oxígeno (VO₂max) y que esto se asocia a un mayor daño oxidativo comparado con las mitocondrias del haplogrupo J. Este estudio también sugiere que la cadena transportadora de electrones estaría más firmemente acoplada en el haplogrupo H, lo que conferiría una mayor producción de ERO (especie reactiva de oxígeno) a este haplogrupo comparado con el J, que ha sido descrito como factor de protección en la miocardiopatía isquémica. (76) Por otro lado, se ha descrito que la actividad de las enzimas de la cadena transportadora de electrones es normal en el miocardio de un modelo animal de IC y que el defecto se produce en el ensamblaje y función del supercomplejo respirasoma. (77) El ensamblaje del respirasoma minimiza la generación de ERO del complejo I. (78, 79) Se ha demostrado que cada haplogrupo se comporta de manera diferente en cuanto al ensamblaje de los supercomplejos de la cadena respiratoria, por lo tanto la influencia del haplogrupo H podría repercutir, no sólo en la producción de ATP y ERO, sino en la cinética de ensamblaje del respirasoma. Cuando la demanda respiratoria aumenta en el corazón, las diferentes respuestas de los diferentes haplogrupos podrían ser un factor que contribuyese al mecanismo patogenético involucrado en la progresión a IC. (80)

El mecanismo funcional mediante el cual los haplogrupos H y J influirían como factores protectores de dilatación del VD en nuestra tesis (existe dilatación severa cuando por ecografía el diámetro basal es > 50 mm o cuando por RMN el volumen distólico indexado en > 140 ml/m²) no se conoce.

El hecho de que ambos haplogrupos H y J se comporten como efecto protector, hace que tomemos estos resultados con cautela. Más aún teniendo en cuenta que estos resultados no se reprodujeron cuando se concluyó el análisis univariado y multivariado para la aparición de eventos. Tampoco cuando se relacionaron los haplogrupos con el desarrollo de deterioro ventricular derecho con el paso del tiempo. Dado que nuestro estudio presenta la limitación de un estudio retrospectivo y la limitación de una muestra de pocos pacientes, creemos que la interpretación debe restringirse a reforzar la hipótesis de que existe una relación entre el comportamiento del ADN mitocondrial con la dilatación del VD.

En un reciente estudio publicado por Karamanlidis et al. se determinó si la depleción de ADN mitocondrial era un marcador sensible de daño del VD y si la alteración en la replicación del ADN mitocondrial contribuía a la transición de la hipertrofia compensada al fallo cardíaco. En 31 muestras frescas de miocardio obtenidas de pacientes sometidos a cirugía cardíaca fueron comparadas con 5 muestras de VD de corazones sin IC (controles). Los pacientes fueron divididos en grupos de hipertrofia e insuficiencia cardíaca compensada, basado en ecocardiografía preoperatoria, cateterismo y/o datos de RNM. La actividad enzimática mitocondrial (citrato sintasa y Succinato deshidrogenasa) se mantuvo

durante el estadio de hipertrofia y disminuyeron $\approx 40\%$ ($P < 0.05$ vs control) en la etapa de IC. Por el contrario, el contenido de ADN mitocondrial disminuyó progresivamente en el VD hipertrofiado y en el de IC ($p < 0,05$ para ambos), mientras que la expresión de genes codificados por el ADN mitocondrial fue sostenida por mayor actividad transcripcional durante hipertrofia compensada, pero no en la insuficiencia. La deplección de ADN mitocondrial fue atribuida a replicación reducida de ADN mitocondrial en el VD hipertrofiado y en el de IC, y fue independiente de la regulación a la baja de la PGC-1, aunque fue acompañado por la expresión reducida de proteínas que constituyen la horquilla de replicación del ADN mitocondrial. El contenido de ADN mitocondrial observado en el estadio de hipertrofia compensada también se asoció con cambios patológicos de la ultraestructura de las mitocondrias. Los autores concluyeron que la replicación del ADN mitocondrial es una alteración que se produce de manera temprana y es progresiva en los pacientes con enfermedad cardíaca congénita durante la transición de la hipertrofia a la IC. La disminución en el contenido de ADN mitocondrial constituye probablemente un marcador sensible de lesión mitocondrial en esta población de pacientes.

En nuestro estudio la relación encontrada entre los haplogrupos H y J y el menor riesgo de dilatación del VD podría reforzar la idea de que existe una alteración en el ADN mitocondrial en los pacientes con CC que evolucionan desde una situación de hipertrofia compensada a un estadio de IC sintomática.

En este mismo estudio también se observó que la deplección en el ADN mitocondrial era significativamente más intensa en los pacientes con sobrecarga de presión con respecto a aquellos que presentaban una sobrecarga de volumen.

Sin embargo, en la presente tesis doctoral no se observan diferencias significativas entre ambos grupos (grupo de sobrecarga de presión y grupo de sobrecarga de volumen) con respecto a la posibilidad de desarrollar dilatación VD o evento combinado. Específicamente, en el análisis univariado no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la posibilidad de desarrollar un evento ($p = 0,276$) ni respecto al deterioro del VD con el paso del tiempo ($p = 0,221$). Esto podría deberse a que la población más numerosa en nuestro estudio es la compuesta por los pacientes con TF reparados en la infancia y con IP crónica. En este grupo de pacientes existe evidencia cada vez más consistente de que la presencia de una lesión valvular pulmonar mixta (estenosis + insuficiencia no severas) es un factor beneficioso en la situación clínica y funcional de los pacientes largo plazo con respecto a la existencia de IP severa crónica. (25) De hecho, diferentes grupos quirúrgicos, incluido el nuestro, están comunicando buenos resultados a medio plazo con técnicas de reparación de la TF que tratan de mantener cierta funcionalidad de la válvula pulmonar en el momento de la reparación y de evitar, por tanto, el desarrollo de una IP severa crónica. (26)

Análisis de los resultados: haplogrupos mitocondriales como factores de riesgo

Los resultados de esta investigación han mostrado una asociación modesta entre los haplogrupos mitocondriales con el riesgo de evolucionar a deterioro del VD con el paso del tiempo o con el riesgo de aparición de eventos, en esta particular muestra de pacientes afectos de CC que además están sometidos a sobrecarga de presión o volumen del VD. Nuestro estudio apoya la noción de que son las variables clínicas ya descritas previamente y menos los polimorfismos del ADN mitocondrial las que influyen en la morbilidad de este grupo de pacientes.

Según lo discutido previamente en base a las publicaciones previas, lo que sí se puede asegurar es que cuando se ha asociado un haplogrupo a una determinada enfermedad de forma estadísticamente significativa su papel clínico ha sido muy modesto al igual que en nuestra tesis doctoral. Además si se revisa la mayoría de estudios al respecto se puede extraer la conclusión de que la mayoría no se han realizado con la potencia estadística suficiente. Y cuando la potencia no es suficiente existe un alto riesgo de error tipo I por lo que se corre el riesgo de encontrar hallazgos aleatorios que se confunden con verdaderas diferencias o asociaciones, nuestro estudio tampoco ha conseguido la suficiente potencia estadística debido al menor tamaño de la muestra del que en un principio se preveía. (60)

Precisamente para evitar este error se diseñó nuestra investigación con el máximo poder estadístico asumiendo una seguridad del 95%, una potencia estadística del 80% (error tipo I) y un porcentaje de censuras del 70%. Además en el análisis uni y multivariado se incluyeron las variables que consideramos más influyentes en el desarrollo de disfunción ventricular derecha para ver si eran éstas y no los polimorfismos mitocondriales las que realmente influyen.

De la misma forma que somos contundentes en rechazar una asociación clínica significativa entre los haplogrupos y la evolución clínica del grupo de pacientes que hemos analizado, podemos apuntar que cuando hemos revisado de forma pormenorizada cada uno de los eventos hemos encontrado una significación estadística entre los haplogrupos mitocondriales y la dilatación del VD. Los pacientes con haplogrupo H ó J se mantienen con un volumen diastólico indexado del VD medido por RMN < 140 ml/m² con el paso del tiempo, con respecto al resto de haplogrupos de forma significativa (p 0.047). Esta descripción es coincidente con la medición ecográfica del diámetro telediastólico basal del VD donde los haplogrupos H ó J también muestran cierto grado de protección con respecto al resto de haplogrupos de forma significativa (p 0,037). Aunque pudiera tener consistencia clínica el hecho de coincidir ambas mediciones mediante diferentes pruebas de imagen, estas variables no se incluyeron en el análisis univariado como evento así que no se puede extraer ninguna conclusión estadísticamente objetiva. No hubo asociación de los diferentes haplogrupos mitocondriales con ninguna otra variable.

Así pues, tras intentar dilucidar si los haplogrupos mitocondriales pueden ser un factor de riesgo, solamente podemos decir que se asocian de forma estadísticamente significativa con dilatación diastólica del VD, pero no con el pronóstico de estos pacientes (ni en cuanto al deterioro del VD a lo largo del tiempo ni en cuanto a la aparición de eventos). Si esta asociación se confirmara, la determinación del haplogrupo podría ayudar a establecer el momento más adecuado para un tratamiento individualizado de cada paciente.

Otros resultados

Estudio de la duración del QRS:

En esta tesis doctoral hemos encontrado una correlación estadística significativa entre la duración del QRS y la aparición de disfunción ventricular a lo largo del tiempo. Esta correlación no solamente se ha confirmado en el análisis univariado ($p 0,008$) sino también en el multivariado ($p 0,009$). Específicamente la duración del QRS se ha confirmado como factor de riesgo del evento principal ($V_{di}VD > 140 \text{ ml/m}^2$, ó $V_{si}VD > 90 \text{ ml/m}^2$, ó $FEVD < 40\%$, ó diámetro $VD > 50 \text{ mm}$, ó $TAPSE < 10$, ó necesidad de cirugía) en el análisis univariado ($p 0,001$) pero no se ha confirmado en el análisis multivariado ($p 0,812$). Este hecho tiene varias explicaciones. Por una parte la influencia de la duración del QRS en el análisis univariado está sobre valorada porque el QRS también se alarga en proporción al grado de dilatación del VD y porque la indicación de cirugía se realizó fundamentalmente en el grupo con TF (quienes presentan BRD en su mayoría). Por otra parte a la hora de decidir una cirugía en la toma de decisiones se tienen muy en cuenta los valores objetivos del VD medidos mediante RMN y no tanto la duración del QRS, lo que repercute en el análisis multivariado.

La duración del QRS en el ECG refleja la velocidad de transmisión del estímulo eléctrico en los ventrículos y no solamente depende de las alteraciones propias del tejido de conducción (El BRD es la norma en los pacientes operados de TF) sino que también depende de la despolarización de la fibra miocárdica. Por tanto la duración del QRS aumenta tanto con los trastornos de conducción como con el miocardio dilatado. Existe amplia literatura que habla de la duración del QRS como factor de riesgo independiente de mortalidad, sabemos que el tiempo de duración del QRS es reflejo del grado de dilatación del VD sobretodo cuando hay asociado un bloqueo de conducción previo. (70, 24)

Es por ello que el QRS ha servido clásicamente para identificar pacientes en riesgo. Por otra parte, es importante destacar que en la medición del QRS en el ECG no hay variabilidad intra o interobservador mientras que en las mediciones por RMN o ecografía hay cierto margen de error. Es por ello que hemos realizado también un estudio post-hoc de la relación de esta variable con los distintos haplogrupos.

De manera interesante los resultados obtenidos al comparar la duración del QRS entre los distintos haplogrupos concuerdan con los resultados obtenidos en la relación de estos con el grado de dilatación del VD medido tanto por RMN como por ecocardiografía. Es decir, los haplogrupos H y J serían factores protectores.

Factores clásicos de riesgo en el análisis multivariado.

Los criterios para indicar una nueva cirugía reparadora difieren de unos centros a otros. En nuestro centro se siguen habitualmente los criterios de Boston y las guías de práctica clínica emitidas por la Sociedad europea y americana de cardiología. Para indicar una nueva cirugía reparadora de los defectos anatómicos que provocan sobrecarga de presión o volumen en el VD de forma crónica se siguen los siguientes criterios: pacientes sintomáticos y pacientes asintomáticos en el caso de volumen diastólico del $VD > 150 \text{ ml/m}^2$, volumen sistólico del $VD > 80 \text{ ml/m}^2$, FE del $VD < 45\%$, FE del $VI < 55\%$, aneurisma del tracto de salida del VD, $QRS > 160 \text{ ms}$, presión sistólica del $VD > 70\%$ del VI, estenosis

severa de ramas pulmonares, IT severa, cortocircuito residual significativo $> 1,5$ y insuficiencia aórtica severa. (69, 71, 72)

Sin embargo a pesar de la realización de un tratamiento exitoso que minimice o resuelva completamente la sobrecarga del VD, diferentes estudios han observado que muchos pacientes no llegan a recuperar los volúmenes normales del VD e incluso no cambian su pronóstico vital cuando ya han aparecido arritmias ventriculares o disfunción ventricular. Específicamente Pigula et al. del grupo del Boston Children's Hospital estudiaron los efectos del remplazo valvular pulmonar sobre la taquicardia ventricular y la mortalidad a largo plazo. En 98 pacientes con TF y RVP por dilatación del VD y 77 pacientes con TF pero sin RVP (controles) "matcheados" por el edad y duración del QRS basal ($+30$ ms). No se encontraron diferencias significativas entre los casos y los controles en edad, duración del QRS, tipo o década de reparación inicial, edad en la reparación de la TOF, o presencia de taquicardia ventricular pre-RVP. Además la ecocardiografía y la RNM no demostraron ninguna diferencia en la función ventricular izquierda pero sí en la dilatación del VD que era mayor en los pacientes que recibieron un RVP. La ausencia de mortalidad o taquicardia ventricular a 5 y 10 años fue del 80 y del 41% en el grupo de pacientes con RVP. De manera interesante, no se encontraron diferencias significativas con el grupo control en términos de taquicardia ventricular, muerte o ambos eventos combinados. Los autores concluyeron que el RVP en pacientes con TF con IP sintomática no disminuía la incidencia de taquicardia ventricular o muerte. Este estudio fue pionero en resaltar que los criterios clínicos son muchas veces insuficientes con CC para determinar el momento de realizar una intervención para mejorar el pronóstico de este complejo grupo de pacientes. Más aún, este trabajo denota la necesidad de estudiar otros factores que pueden determinar el momento en que van a fallar los mecanismos compensadores cardíacos ante una situación de sobrecarga de presión y/o volumen y, por tanto, que sirvan de apoyo para indicar una acción terapéutica. (6)

Incluso tomando como referencia las guías de práctica clínica y los criterios de Boston, en la práctica clínica habitual de la atención a pacientes con CC en nuestro Hospital, nos encontramos frecuentemente con la dificultad de decidir cuando debemos resolver una lesión anatómica que está causando sobrecarga de presión o de volumen en el VD de forma continuada. En nuestros propios pacientes, no sabemos por qué con un mismo grado de sobrecarga en su VD, unos desarrollan disfunción ventricular y otros no.

En concordancia con estos criterios de severidad que indican la necesidad de una nueva intervención, en esta tesis se incluyó la necesidad de una nueva cirugía como una de las causas de cumplir el evento ($V_{di}VD > 140$ ml/m², ó $V_{si}VD > 90$ ml/m², ó FEVD $< 40\%$, ó diámetro VD > 50 mm, ó TAPSE < 10 mm, ó necesidad de cirugía).

De manera similar a los factores de riesgo previamente descritos, en el análisis univariado de nuestra investigación los factores que se asociaron a una mayor posibilidad de desarrollar un evento durante el seguimiento fueron: ser hombre (p 0,011), duración aumentada del QRS (p 0,001), NYHA (p 0,016), IP medida por RMN (0,008), grado de IP medido por ecografía (p 0,041) y FEVI medida por ecografía (p 0,021).

Cuando realizamos el análisis multivariado persisten como factores de riesgo para cumplirse el evento principal: el estado funcional NYHA (p 0,048), el grado de IP medido por RMN (p 0,004) y el gradiente pico transvalvular pulmonar medido por ecocardiografía (p 0,037). Este resultado es el reflejo

de incluir como evento la necesidad de una nueva cirugía reparadora y es consistente con la práctica clínica habitual en este grupo específico de pacientes.

Limitaciones:

Nuestra investigación tiene importantes limitaciones que se revisan a continuación por lo que creemos que se necesitan más estudios para clarificar la contribución de los haplogrupos mitocondriales en la morbi-mortalidad de este grupo de pacientes.

La limitación más importante del estudio ha sido el poco tamaño de la muestra, esta limitación ya era prevista pues la prevalencia de CC objeto de esta investigación es muy baja en la población gallega. Esta limitación ha influido aún más al terminar el estudio pues no se consiguió reclutar el número suficiente de pacientes con la potencia estadística necesaria para encontrar diferencias significativas. Según el análisis previo de justificación del tamaño muestral se estimó que eran necesarios más de 140 pacientes para encontrar significación estadística. Tal y como se explica en el apartado donde se describe el reclutamiento de pacientes, se incluyeron en el estudio un total de 120 pacientes en vez de los 140 necesarios, lo que representa un 14% menos de lo esperado.

Por otra parte el escaso número de pacientes incluidos en buena parte de los haplogrupos menos frecuentes ha hecho imposible el análisis estadístico de cada uno de ellos. Por tal motivo los diferentes haplogrupos se han tenido que agrupar en 3 grupos fundamentales: el haplogrupo H, el haplogrupo J y el grupo que contiene a todo el resto de polimorfismos. Se escogió el haplogrupo H y el haplogrupo J porque éstos habían sido descritos como haplogrupos de riesgo y de protección (respectivamente) en estudios previos. Aunque el análisis estadístico se ha realizado solamente en base a estos tres grupos, la distribución de todos los haplogrupos incluyendo a los menos frecuentes es muy parecida tanto entre los grupos que han presentado eventos y los que no, como cuando se ha comparado con la población de controles estudiados en la población norma.

Otra limitación si cabe más importante es la gran heterogeneidad de los pacientes analizados. Las CC son un grupo muy amplio y heterogéneo de cardiopatías distintas y a la vez con diferentes grados de severidad, motivo por el que es complicado formar grupos comparables. A esta dificultad se añade la diversidad de las cirugías definitivas realizadas y la diferente edad a la que se realizaron. Si por ejemplo analizamos la edad a la que nuestros pacientes fueron operados, la edad promedio fue de 6,17 años pero la SD fue de 8,64 con una muy diferente mediana 3,3, de hecho la edad máxima fue a los 61,21 años y la edad mínima a los 7 días. Con la intención de facilitar su análisis se han agrupado en dos grupos principales, el grupo que abarca todas las cardiopatías en las que el VD está continuamente sometido a sobrecarga de volumen y/o presión en la edad adulta y el grupo que en el que el VD está en posición sistémica también en la edad adulta, el 84% de nuestros pacientes pertenecen al primer grupo y el 16% de pacientes al segundo. El diagnóstico de diversas CC que obligó a agrupar a los pacientes en dos únicos grupos con fisiología parecida y la enorme heterogeneidad del tipo o grado de lesiones anatómicas acompañantes, hacen que estas variables sean las que realmente influyan en la disfunción del ventrículo derecho y sobretodo en la aparición de eventos.

Considerando los dos eventos analizados en el análisis uni y multivariado, éstos se han escogido en base a criterios clínicos por lo que pudieran ser motivo de discusión. Sin embargo los datos registrados que se han utilizado para definir el evento han sido objetivos y validados.

El principal defecto del primer evento analizado (aparición de disfunción ventricular a lo largo del tiempo) ha sido el gran porcentaje de datos perdidos (N 66, 45% de los datos perdidos), esto fue debido a que muchos de los pacientes carecían de más de una RMN. En este análisis solamente se pudo comparar el haplogrupo H frente al resto y no se encontraron diferencias.

El principal defecto del segundo evento analizado ($V_{di}VD > 140 \text{ ml/m}^2$, ó $V_{si}VD > 90 \text{ ml/m}^2$, ó $FEVD < 40\%$, ó diámetro VD $> 50 \text{ mm}$, ó TAPSE < 10 , ó necesidad de cirugía) fue el haber añadido la necesidad de cirugía como parte del evento. Aunque todas las variables en todos los pacientes se recogieron antes de la última cirugía reparadora y aunque siempre se han usado los criterios de dilatación del equipo de Boston, la realidad es que en un buen número de pacientes la indicación de cirugía se hizo en base a probablemente criterios de otra índole. Creemos que ese es el motivo por el que el estado funcional aparece como variable significativa y el QRS desaparece como factor de riesgo en el análisis multivariado.

CONCLUSIONES

1. Los haplogrupos H ó J confirieron protección con respecto al resto de haplogrupos, en las variables de cuantificación del ventrículo derecho en diástole. Los pacientes con estos haplogrupos sobrepasaron con menos frecuencia los 140 ml/m² medidos por RMN (p 0,047) o los 50 mm medido por ecocardiografía (p 0,037) de forma estadísticamente significativa.
 2. Los resultados obtenidos al comparar la duración del QRS entre los distintos haplogrupos concuerdan con los resultados obtenidos en la relación de estos con el grado de dilatación del VD medido tanto por RMN como por ecocardiografía. Es decir, los haplogrupos H y J serían factores protectores a aumentar la duración del QRS (p 0,021).
 3. Por otra parte los resultados de esta investigación no han mostrado evidencia de una asociación entre los haplogrupos mitocondriales y la aparición de eventos clínicos. El evento clínico se definió cuando se cumplía alguno de los siguientes criterios: VdiVD > 140 ml/m², ó VsiVD > 90 ml/m², ó FEVD < 40%, ó diámetro VD > 50 mm, ó TAPSE < 10, ó necesidad de cirugía. Pero esto puede ser simplemente explicado por la gran heterogeneidad de los grupos de CC estudiados.
 4. Tras el análisis estadístico uni y multivariado con respecto a la aparición de deterioro del VD a lo largo del tiempo, solamente la duración del QRS se mantuvo como factor predictor de riesgo (p 0,009).
 5. Tras el análisis uni y multivariado con respecto a la aparición de eventos solamente los criterios clásicos, es decir el grado de valvulopatía pulmonar (la IP con una p 0,004 y la EP con una p 0,037) y el estado funcional (p 0,048), se mantuvieron como factores predictores de riesgo.
-

BIBLIOGRAFÍA

1. Bautista-Hernández V, Marx GR, Bacha EA, del Nido PJ. Aortic root translocation plus arterial switch for transposition of the great arteries with left ventricular outflow tract obstruction: intermediate-term results. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan 30;49(4):485-90.
2. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography and normal ventricular dimensions. *Heart*, 2006 Apr; 92 (Suppl 1): i2-i13.
3. Cosin Aguilar J, Hernández Martínez A. La disposición de las fibras miocárdicas en una banda condiciona la morfología y función del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2013 Oct;66(10):768-70.
4. Karamanlidis G, Bautista-Hernández V, Fynn-Thompson F, Del Nido P, Tian R. Impaired mitochondrial biogenesis precedes heart failure in right ventricular hypertrophy in congenital heart disease. *Circ heart Fail*. 2011 Nov;4(6):707-13.
5. Alonso-González R, Dimopoulos K, Ho S, Oliver JM, Gatzoulis MA. The right heart in adults with congenital heart disease. *Rev Esp Cardiol* 2010 Sep; 63(9):1070-86.
6. Harrild DM, Berul CL, Cecchin F, Geva T, Gauvreau K, Pigula F, Walsh EP. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot: impact on survival and ventricular tachycardia. *Circulation*. 2009 Jan 27;119(3):445-51.
7. Warnes CA. Adult congenital Heart disease importance of the right ventricle. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 17;54(21): 1903-10.
8. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, Torbicki A, Voelkel NF, Hassoun PM. Right Heart Adaptation to Pulmonary Arterial Hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D22-33.
9. Graham TP Jr, Bernard YD, Mellen BG, Celermajer D, Baumgartner H, Cetta F, et al. Long term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1): 255-61.
10. Dos L, Teruel L, Ferreira IJ, Rodríguez-Larrea J, Miró L, Girona J, Albert DC, Gonçalves A, Murtra M, Casaldaliga J. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries. *Heart*, 2005 May;91(5):652-6.
11. Vejstrup N, Sorensen K, Mattson E, Thilén U, Kvidal P, Johansson B, Iversen K, Sondergaard L, Dellbrog M, Eriksson P. Long-Term Outcome of Mustard/Senning Correction for transposition of Great Arteries in Sweden and Denmark. *Circulation* 2015 Aug 25; 132(8):633-8.
12. Dobson R, Danton M, Nicola W, Hamish W. The natural and unnatural history of the systemic right ventricle in adult survivors. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Jun;145(6):1493-501.
13. Bautista-Hernández V, Serrano F, Palacios JM, Caffarena JM. Successful neonatal double switch in symptomatic patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Ann Thorac Surg*. 2008 Feb;85(2):e1-2.
14. Ilbawi MN, Ocampo CB, Allen BS, Barth MJ, Roberson DA, Chiemmongkoltip P, Arcilla RA. Intermediate results of the anatomic repair for congenitally corrected transposition. *Ann Thorac Surg*. 2002 Feb;73(2):594-9; discussion 599-600.
15. Bautista-Hernández V, Marx GR, Gauvreau K, Mayer JE Jr, Cecchin F, del Nido PJ. Determinants of left ventricular dysfunction after anatomic repair of congenitally corrected transposition of the

- great arteries. *Ann Thorac Surg.* 2006 Dec;82(6):2059-65.
16. Hofferberth SC, Alexander ME, Mah DY, Bautista-Hernández V, del Nido PJ, Fynn-Thompson F. Impact of pacing on systemic ventricular function in L-transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016 Jan;151(1):131-8.
 17. Winlaw DS, McGuirk SP, Balmer C, Langley SM, Griselli M, Stümper O, De Giovanni JV, Wright JG, Thorne S, Barron DJ, Brawn WJ. Intention-to-treat analysis of pulmonary artery banding in conditions with a morphological right ventricle in the systemic circulation with a view to anatomic biventricular repair. *Circulation* 2005 Feb 1;111(4):405-11.
 18. Oliver JM, Gallego P, González AE, Benito F, Sanz E, Aroca A, Mesa JM, Sobrino JA. Surgical closure of atrial septal defect before or after the age of 25 years. Comparison with the natural history of unoperated patients. *Rev Esp Cardiol.* 2002 Sep;55(9):953-61.
 19. Konstantinides S, Gelbel A, Olschewski M, Görnandt I, Roskamm H, Spillner G, Just H, Kasper W. A Comparison of Surgical and Medical Therapy for Atrial Septal Defect in Adults. *N Engl J Med* 1999;340:839-846.
 20. Liberthson RR, Boucher CA, Strauss HW, Dinsmore RE, McKusick KA, Pohost GM. Right ventricular function in adult atrial septal defect. Preoperative and postoperative assessment and clinical implications. *Am J Cardiol* 1981 Jan;47(1):56-60.
 21. Gorgulu S, Eren M, Uslu N, Ozer O, Nurkalem Z. The determinants of right ventricular function in patients with atrial septal defect. *Int J Cardiol* 2006 Jul 28;111(1):127-130.
 22. Celermajer DS, Bull C, Till JA, Cullen S, Vassilikos VP, Sullivan ID, Petro LA. Ebstein anomaly: presentation and outcome from foetus to adult. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:170-6.
 23. Murphy JG, Gersh BJ, Phil D, Mair DD, Fuster V, McGoon MD, Ilstrup DM, McGoon DC, Kirklin JW, Danielson GK. Long-term outcome in patients undergoing surgical repair of Tetralogy of Fallot. *N Engl J Med* Aug 26;329 (9): 593-599.
 24. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, Siu SC, Hokanson JS, Poile C, Rosenthal M, Nakazawa M, Moller JH, Gillette PC, Webb GD, Redington AN. Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000 Sep 16; 356 (9234):975-81.
 25. Lauts H, Gummel K, Rupp S, Valeske K, Akintuerk H, Jux C, Bauer J, Schranz D, Apitz C. Beneficial effects of residual right ventricular outflow tract obstruction on right ventricular volume and function in patients after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatric Cardiol* 2013 Apr 34(2): 424-30.
 26. Bautista-Hernandez V, Cardenas I, Martinez-Bendayan I, Loyola H, rueda F, Portela F. Valve-sparing tetralogy of Fallot repair with intraoperative dilatation of the pulmonary valve. *Pediatric Cardiol* 2013 Apr 34(4): 918-23.
 27. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Schoof PH, van Suylen RJ, van Herwerden LA, ZOndeervan PE, Roos-Hesselink JW, Eikemans MJ, Yacoub MH, Bogers AJ. The Ross procedure: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2009 Jan 20;119(2):222-8.
 28. Stellin G, Milanesi O, Rbino M, Michielon G, Bianco R, Moreolo GS, Boneva R, Sorbara C, Casarotto D. Repair of tetralogy of Fallot in the first six months of life: transatrial versus transventricular approach. *Ann Thorac Surg.* 1995 Dec;60(6 Suppl):S588-91.
 29. Krongrad E, Hefler SE, Bowman FO Jr, Malm JR, Hoffman BF. Further observations on the
-

- etiology of the right bundle branch block pattern following right ventriculotomy. *Circulation* 1974 Dec;50(6):1105-13.
30. Krongrad E. Prognosis for Patients with Congenital Heart Disease and Postoperative intraventricular Conduction Defects. *Circulation*. 1978 May;57(5):867-870.
 31. Arabi P, Özer N, Ates AH, Yorgun H, Oto A, Aytemir H. Effects of pacemaker and implantable cardioverter defibrillator electrodes on tricuspid regurgitation and right sided heart functions. *Cardiol J*. 2015;22(6):637-44.
 32. Hofferberth SC, Alexander ME, Mah DY, Bautista-Hernández V, del Nido PJ, Funn-Thompson F. Impact of pacing on systemic ventricular function in L-transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Jan;151(1):131-8.
 33. Denault AY, Couture P, Beaulieu Y, Haddad F, Deschamps A, Nozza A, Pagé P, Tardif JC, Lambert J. Right Ventricular Depression Alter Cardiopulmonary Bypass for Valvular Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Aug;29(4):836-44.
 34. Bautista-Hernández V, Karamanlidis G, McCully JD, Del Nido PJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Low Cardiac Output Syndrome alter Pediatric Cardiac Surgery. *Curr Vasc Pharmacol* 2016;14(1):5-13.
 35. Velvis H, Hines MH, Klpfenstein HS, Berry DD, Vinten-Johansen J. Depression of cardiac function after deep hypothermic circulatory arrest in deeply anesthetized neonatal lambs. *J Thorac Cardiovasc Surg* . 1996 Feb; 111(2):359-66.
 36. Heinle JS, Lodge AJ, Mault JR, Whitaker EG, Ungerleider RM, Myocardial Function is normal after rapid cooling of the vivo neonatal heart. *Ann Thorac Surg*. 1994 Feb;57(2):326-31.
 37. Del Nido PJ, Benson LN, Mickle DAG, Kielmanowicz S, Coles JG, Wilson GJ. Impaired left ventricular posts ischemic function and metabolism in chronic right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76 (Supple 5):V168-73.
 38. Govindapillai A, Hua R, Rose R, Fiesen CH, O'Blenes SB. Protecting the aged heart during cardiac surgery: Use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Oct;146(4):940-8.
 39. Fellows KE, Freed MD, Keane JF, Praagh R, Bernhard WF, Castaneda AC. Results of Routine Preoperative Coronary Angiography in Tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1975 Mar;51(3):561-66.
 40. Dabizzi RP, Capriolo G, Aiazzi L, Castelli C, Baldrighi G, Parenzan L, Baldrighi V. Distribution and Anomalies of Coronary Arteries in Tetralogy of Fallot. *Circulation*. 1980 Jan;61(1):95-102.
 41. Morray BH, McElhinney DB, Cheatham JP, Zahn Em, Berman DP, Sullivan PM, Lock JE, Jones TK. Risk of coronary artery compression among patients referred for transcatheter pulmonary valve implantation: a multicenter experience. *Circ Cardiovasc Interv*. 3023 Oct 1;6(5):535-42.
 42. Hill KD, Goldstein BH, Angtuaco MJ, Chu PY, Fleming GA. Post-market surveillance to detect adverse events associated with melody-R valve implantation. *Cardiol Young*. 2016 Nov:1-8.
 43. Coutu M, Poirier NC, Dore A, Carrier M, Perrault LP. Late myocardial revascularization in patients with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 2004 Apr;77(49):1454-5.
 44. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, FlachsKampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the

- European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiography*. 2015 Jan;28(1):1-39.
45. Kitahori K, He H, Kawata M, Cowan DB, Friehs I, Del Nido PJ, McGowan FX Jr. Development of left ventricular diastolic dysfunction with preservation of ejection fraction during progression of infant right ventricular hypertrophy. *Circ Heart Fail*. 2009 Nov;2(6):599-607.
 46. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Lung B, Otto CM, Pellikka PA, Quiñones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiography*. 2009 May;10(3):479.
 47. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, Badano L, Zamorano JL. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovascular Imaging*. 2013;14(7):611-644.
 48. Alfakih K, Plein S, Bloomer T, Jones T, Ridgway J, Sivananthan M. Comparison of right ventricular volume measurements between axial and short axis orientation using steady-state free precession Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2003 Jul;18(1):25-32.
 49. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R, Bartolles R, Baumann R, Schummers G, Lang RM, Nesser HJ. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010 Jan;3(1):10-8.
 50. Wald RM, Valente AM, Gauvreau K, Babu-Narayan SV, Assenza GE, Schreier J, Gatzoulis MA, Kilner PJ, Koyak Z, Mulder B, Powell AJ, Geva T. Cardiac magnetic resonance markers of progressive RV dilation and dysfunction after tetralogy of Fallot repair. *Heart*. 2015 Nov 1;101(21):1724-30.
 51. Brown DA, Perry JB, Allen ME, Sabbah HN, Stauffer BL, Shaikh SR, Cleland JG, Colucci WS, Butler J, Voors AA, Anker SD, Pitt B, Pieske B, Filippatos G, Greene SJ, Gheorghide M. Expert consensus document: Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016 Dec 22.
 52. Urashima T, Zhao M, Wagner R, Fajardo G, Farahani S, Quertermous T, Bernstein D. Molecular and physiological characterization of RV remodelling in a murine model of pulmonary stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1351-68.
 53. Choi YH, Cowan DB, Moran AM, Colan SD, Stamm C, Takeuchi K, Friehs I, del Nido PJ, McGowan FX Jr. Myocyte apoptosis occurs early during the development of pressure-overload hypertrophy in infant myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Jun;137(6):1356-62.
 54. Friehs I, Moran AM, Stamm C, Colan SD, Takeuchi K, Cao-Danh H, Rader CM, McGowan FX, del Nido PJ. Impaired glucose transporter activity in pressure-overload hypertrophy is an early indicator of progression to failure. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II187-93.
 55. Griffiths ER, Friehs I, Scherr E, Poutias D, McGowan FX, Del Nido PJ. Electron transport chain dysfunction in neonatal pressure-overload hypertrophy precedes cardiomyocyte apoptosis independent of oxidative stress. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Dec 26.
 56. Takeuchi K, McGowan FX Jr, Glynn P, Moran AM, Rader CM, Cao-Danh H, del Nido PJ. Glucose transporter upregulation improves ischemic tolerance in hypertrophied failing heart. *Circulation*. 1998 Nov 10;98(19 Suppl):II234-9; discussion II240-1.
 57. Nagendran J, Archer SL, Soliman D. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the
-

- hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007 Jul 17;116(3):238-48.
58. Nagendran J, Gurtu V, Fu DZ, Dyck JR, Haromy A, Ross DB, Rebeyka IM, Michelakis ED. A dynamic and chamber-specific mitochondrial remodelling in right ventricular hypertrophy can be therapeutically targeted. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 Jul;136 (1):168-78.
 59. Kaza AK, Wamala I, Friehs I, Kuebler JD, Rathod RH, Berra I, Ericsson M, Yao R, Thedsanamoorthy JK, Zurakowski D, Levitsky S, Del Nido PJ, Cowan D, McCully JD. Myocardial rescue with autologous mitochondrial transplantation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Nov 15 (ahead of print).
 60. Benn M, Schwartz M, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Mitochondrial Haplogroups, ischemic Cardiovascular Disease, other diseases, mortality and longevity in the general population. *Circulation* 2008 Jun 24; 117(25): 2492-2501.
 61. Gallardo ME, García-Pavia P, Chamorro R, Vázquez ME, Gómez-Bueno M, Millán I, Almoguera B, Domingo V, Segovia L, Vilches C, Alonso-Pulpón L, Garesse R, Bornstein B. Mitochondrial Haplogroups associated with end-stage Heart Failure and coronary allograft vasculopathy in heart transplant patients. *European Heart J*. 2012 Feb;33(3):346-53..
 62. Fernández-Caggiano M, Barallobre-Barreiro J., Rego-Pérez I, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Grillé Z, Blanco FJ, Doménech N. Mitochondrial Haplogroups H and J: Risk and Protective Factors for ischemic Cardiomyopathy. *PLoS One*. 2012; 7(8) e44128.
 63. Fernández-Caggiano M, Barallobre-Barreiro J, Rego-Pérez I, Crespo-Leiro MG, Paniagua MJ, Grillé Z, Blanco FJ, Doménech N. Mitochondrial DNA Haplogroups H as a risk factor for idiopathic cardiomyopathy in Spanish population. *Mitochondrion*. 2013 Jul 13 (4) 263-8.
 64. San Roman JA, Soler Fernández R, Rodríguez garcía E, Fernández Avilés F. Conocimientos básicos para realizar resonancia magnética en cardiología. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6(Supl E):7-14.
 65. Szolar DH, Sakuma H, Higgins CB. Cardiovascular applications of magnetic resonance flow and velocity measurements. *J Magn Reson Imaging*. 1996 Jan-Feb;6:78-89.
 66. Van der Walt JM, Dementieva YA, Martin ER, Scott WK, Nicodemus KK, Kroner CC, et al. Analysis of European mitochondrial haplogroups with Alzheimer disease risk. *Neurosci Lett*. 2004;365(1):28-32.
 67. Neuber S. The failing Heart, an engine out of fuel. *Ne Engl J Med*. 2007;356:1140-51.
 68. Karamanlidis G, Nascimben I, Couper GS, Shekar PS, del Monte F, Tian R. Defective DNA replication impairs mitochondrial biogenesis in human failing hearts. *Circ Res*. 2010;106:1541-48.
 69. Geva T. Indications for pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of Fallot: the Quest continues. *Circulation*. 2013 Oct 22;128(17):1855-7.
 70. Gatzoulis MA, Till JA, Somerville J, Redington AN. Mechanoelectrical interaction in tetralogy of Fallot. QRS relates to right ventricular size and predicts malignant ventricular arrhythmias and sudden death. *Circulation*. 1995 Jul 15;95(2):231-7.
 71. Baumgartner H, Bonhoeffer P, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2010 Dec;31(23):2915-57.
 72. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, Dearani JA, del Nido P, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 1;52(23):e143-263.

73. Palacín M, Alvarez V, Martín M, Díaz M, Corao AI, Alonso B, et al. Mitochondrial DNA and TFAM gene variation in early-onset myocardial infarction: Evidence for an association to haplogroup H. *Mitochondrion*. 2011;11(1):176-81.
 74. Hagen CM, Aidt FH, Hedley PL, Jensen MK, Havndrup O, Kanters JK, Moolman-Sook JC, Larsen SO, Bundgaard H, Chistiansen M. Mitochondrial haplogroups modify the risk of developing hypertrophic cardiomyopathy in a Danish population. *PLoS One*. 2013 Aug 5;8(8):e71904.
 75. Wallace DC, Fan W, Procaccio V. Mitochondrial energetics and therapeutics. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:297-348.
 76. Martinez-Redondo D, Marcuello A, Casajus JA, Ara I, Dahmani Y, Montoya J, et al. Human mitochondrial haplogroup H: the highest VO₂max consumer--is it a paradox? *Mitochondrion*. 2010;10(2):102-7.
 77. Rosca MG, Vazquez EJ, Kerner J, Parland W, Chandler MP, Stanley W, et al. Cardiac mitochondria in heart failure: decrease in respirasomes and oxidative phosphorylation. *Cardiovasc Res*. 2008;80(1):30-9.
 78. Barrientos A, Ugalde C. I function, therefore I am: overcoming skepticism about mitochondrial supercomplexes. *Cell Metab*. 2013;18(2):147-9.
 79. Maranzana E, Barbero G, Falasca AI, Lenaz G, Genova ML. Mitochondrial respiratory supercomplex association limits production of reactive oxygen species from complex I. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(13):1469-80.
 80. Gallardo ME, Garca-Pava P, Chamorro R, Vzquez ME, Gmez-Bueno M, Milln I, et al. Mitochondrial haplogroups associated with end-stage heart failure and coronary allograft vasculopathy in heart transplant patients. *European Heart Journal*. 2012;33(3):346-53.
-

MEMORIA ECONÓMICA

El desarrollo de nuestro estudio se inició gracias a la utilización de los medios materiales y humanos de los que disponemos en los Servicios de Cardiología y de Cirugía Cardíaca de la Xerencia Xestión Integrada A Coruña y en el Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña.

Posteriormente se nos otorgó la Beca “Joan Comas” de la Sociedad Española de Cardiología pediátrica y Cardiopatías Congénitas, lo que permitió confirmar la continuación del estudio.

Finalmente se nos otorgó el Proyecto N° Expediente PI/02167, integrado en el Plan Estatal de I+D+I 2013-2016 y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la investigación – Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) “Una manera de hacer Europa”.

COMPROMISO DE PUBLICACIÓN

Los investigadores nos comprometemos a la publicación de los resultados. Esperamos que los resultados tengan la suficiente relevancia e impacto clínico como para ser publicados en una revista biomédica de ámbito internacional.

DATOS ADMINISTRATIVOS

Título:

CORRELACIÓN DE LA GENÉTICA MITOCONDRIAL CON EL DESARROLLO DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS PREDISPONETES.

Doctorando

Isaac Martínez Bendayán, Servicio de Cardiología, Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)- Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC).

Directores de Tesis:

Dr. Victor bautista Hernández, Servicio de Cirugía Cardíaca, Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)-Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC).

Póstumo: Dr. Alfonso Castro Beiras, Servicio de Cardiología, Facultade de ciencias de saude.

Dr. Jesús Peteiro Vázquez, Servicio de Cardiología, Facultade de ciencias de Saude.

Dirección de centro de trabajo:

Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC)-Instituto Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), C/As Xubias s/n 15006. A Coruña.

Centros en los que se ha realizado el estudio:

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. Xerencia Xestión Integrada A Coruña (XXIAC).

ANEXO I. ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

• Figura 1: Banda miocárdica ventricular de Torrent Guasp.	18
• Figura 2: Mapa de fibras de la banda miocárdica ventricular mediante análisis de fibras por RMN cardiaca (Ferran Poveda).	18
• Figura 3: Mapa de fibras de la banda miocárdica ventricular mediante análisis de fibras por RMN cardiaca (Ferran Poveda).	19
• Figura 4. DTGA. Anatomía nativa de la DTGA.	22
• Figura 5. DTGA. Corrección quirúrgica fisiológica mediante intercambio auricular.	22
• Figura 6. DTGA. Corrección quirúrgica anatómica mediante intercambio arterial con maniobra de Le Compte.	22
• Figura 7. LTGA. Anatomía nativa de la transposición congénitamente corregida.	22
• Figura 8. TF. Anatomía nativa de la TF.	24
• Figura 9. TF. Paliación quirúrgica de la TF.	24
• Figura 10. TF. Paliación quirúrgica de la TF.	25
• Figura 11. Cirugía de Ross.	25
• Figura 12.	34
• Figura 13. Esquema que muestra los componentes de la cadena transportadora de electrones en la membrana mitocondrial interna.	35
• Figura 14. Composición de las subunidades del citocromo bc1.	36
• Figura 15. Esquema metabólico global de producción de energía.	37
• Figura 16. Esquema de la producción de Acetil-Coenzima S.	37
• Figura 17. Ciclo de krebs.	37
• Figura 18. Resumen de las subunidades proteicas de los cinco complejos de la cadena respiratoria codificados por genes del ADN mitocondrial y/o nuclear.	39
• Figura 19. Microscopia de la estructura mitocondrial del miocardio hipertrófico del VD.	41
• Figura 20. Visión tridimensional del tracto de salida del tronco pulmonar y ramas pulmonares.	56
• Figura 21. Delimitación del endocardio del VD en diástole en uno de los planos axiales. Al sumar los planos (espesor x área) en los que se delimita todo el VD obtendremos su volumen completo.	56
• Figura 22: Delimitación del área valvular pulmonar y cuantificación de flujo perpendicular tanto en sístole (A) como en diástole (D).	57
• Figura 23. Diámetro telediastólico basal del VD en el plano apical 4C.	59
• Figura 24. TAPSE. Distancia del movimiento vertical del anillo valvular tricúspideo en su porción lateral.	59

• Figura 25. Insuficiencia valvular pulmonar. Jet de regurgitación pulmonar en doppler color.	60
• Figura 26. Doppler continuo del flujo pulmonar.	60
• Figura 27. FE del VI.	61
• Figura 28. Curva doppler continuo de la IT.	61
• Figura 29. Esquema de extracción del ADN utilizado.	63
• Figura 30. Secuencia de referencia que abarca las variantes alélicas para cada sitio polimórfico.	65

GRÁFICOS

• Gráfico 1: Distribución de diferentes cardiopatías congénitas.	69
• Gráfico 2: Distribución por sexos.	69
• Gráfico 3: Distribución de cirugías definitvas.	70
• Gráfico 4: Distribución por agrupación de cirugías con mismo tipo de corrección.	71
• Gráfico 5: Pacientes a los que se les realizó más de una cirugía paliativa previa.	71
• Gráfico 6: Proporción de pacientes pertenecientes al grupo de VD sistémico respecto al resto.	72
• Gráfico 7: Distribución en función de la clase funcional.	72
• Gráfico 8: Distribución por edades.	73
• Gráfico 9: Proporción de pacientes portadores de marcapasos.	73
• Gráfico 10: Proporción con afectación de ramas pulmonares (APD: derecha, API: izquierda).	77
• Gráfico 11: Proporción con afectación de ramas pulmonares en pacientes tipo Fallot.	78
• Gráfico 12: Grado de IP en pacientes del grupo Fallot.	82
• Gráfico 13: Proporción de pacientes con CIV residual.	85
• Gráfico 14: Graduación de la IT global.	85
• Gráfico 15: Graduación de la IT en el grupo Fallot.	86
• Gráfico 16: Graduación de la IT n el grupo con VD sistémico.	86
• Gráfico 17: Proporción de pacientes que precisaron una re-cirugía en la edad adulta. .	88
• Gráfico 18: Proporción de pacientes que precisaron una re-cirugía en la edad adulta, dentro del grupo Fallot.	89
• Gráfico 19: Distribución de las distintas re-cirugías. (rvp: recambio valvular pulmonar, rvao: recambio valvular aórtico).	89
• Gráfico 20: agrupación en función de la técnica principal.	90
• Gráfico 21: porcentaje de cirugías en los pacientes con VD sistémico.	90
• Gráfico 22: Porcentajes de pacientes que han presentado arritmias.	91

-
- Gráfico 23: Tipos de arritmias en la globalidad (TV: taquicardia ventricular, FV: fibrilación ventricular, TSV: taquicardia supraventricular, FA: fibrilación ventricular). 91
 - Gráfico 24: Porcentaje de arritmias en el grupo Fallot. 91
 - Gráfico 25: Tipos de arritmias en el grupo Fallot. 92
 - Gráfico 26: Proporción de arritmias ventriculares en el grupo Fallot. 92
 - Gráfico 27: Proporción de arritmias en el grupo con VD sistémico. 92
 - Gráfico 28: Tipos de arritmias en el grupo con VD sistémico. 93
 - Gráfico 29: Proporción de pacientes que precisaron más de un ingreso. Las causas fueron las arritmias y la insuficiencia cardiaca. 93
 - Gráfico 30: Mortalidad y causas. 94
 - Gráfico 31: Distribución de haplogrupos en el grupo control. 94
 - Gráfico 32: Distribución de haplogrupos en la muestra de estudio. 95
 - Gráfico 33: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen diastólico del VD > 140 ml/m² en la globalidad. 95
 - Gráfico 34: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen diastólico del VD > 140 ml/m² en el grupo Fallot. 96
 - Gráfico 35: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen diastólico del VD > 140 ml/m² en el grupo con VD sistémico. 96
 - Gráfico 36: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen sistólico VD > 90 ml/m² en la globalidad. 97
 - Gráfico 37: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen sistólico VD > 90 ml/m² en el grupo Fallot. 97
 - Gráfico 38: Proporción de pacientes en los que dilató el volumen sistólico VD > 90 ml/m² en el grupo con VD sistémico. 98
 - Gráfico 39: Proporción de pacientes que presentan una FEVD < 40%, en la globalidad. 98
 - Gráfico 40: Proporción de pacientes que presentan una FEVD < 40%, en el grupo Fallot. 99
 - Gráfico 41: Proporción de pacientes que presentan una FEVD < 40%, en el grupo con VD sistémico. 99
 - Gráfico 42: Proporción de pacientes que presentan un diámetro basal del VD en la ecocardiografía > 50 mm, en toda la muestra. 100
 - Gráfico 43: Proporción de pacientes que presentan un diámetro basal del VD en la ecocardiografía > 50 mm, en el grupo Fallot. 100
 - Gráfico 44: Proporción de pacientes que presentan un diámetro basal del VD en la ecocardiografía > 50 mm, en el grupo con VD sistémico. 101
 - Gráfico 45: Proporción de pacientes con TAPSE < 10 mm, en toda la muestra. 101
 - Gráfico 46: Proporción de pacientes con TAPSE < 10 mm, en el grupo Fallot. 102
 - Gráfico 47: Proporción de pacientes con TAPSE < 10 mm, en el grupo con VD sistémico. 102
-

- Gráfico 48: Proporción de pacientes que cumplen cualquiera de los eventos previos (A, B, C, D ó E) en toda la muestra. 103
- Gráfico 49: Distribución de cumplir el evento definido por A, B, C, D ó E. En toda la muestra: primeras tres barras. En el grupo Fallot: siguientes tres barras. En el grupo con VD sistémico: últimas tres barras. 103
- Gráfico 50: Proporción de pacientes que cumplen cualquiera de los eventos previos: A, B, C, D, E ó indicación de cirugía, en toda la muestra. 104
- Gráfico 51: Distribución de cumplir el evento definido por A, B, C, D, E ó necesidad de una cirugía. En toda la muestra: primeras tres barras. En el grupo Fallot: siguientes tres barras. En el grupo con VD sistémico: últimas tres barras. 105
- Gráfico 52: Proporción de pacientes en los que empeoraba el VD, en toda la muestra. 105
- Gráfico 53: Proporción de pacientes en los que empeoraba el VD en alguna de las tres variables. Grupo Fallot: primeras dos barras. VD sistémico: últimas dos barras. 106
- Gráfico 54: Proporción de pacientes en los que empeoraba el VD cada una de las tres variables en toda la muestra. 106
- Gráfico 55: Proporción de pacientes en los que empeoraba el VD en las tres variables. Grupo Fallot: primeras dos barras. VD sistémico: últimas dos barras. 107
- Gráfica 56. Esta gráfica muestra la distribución de todos los haplogrupos en función de la aparición de eventos. No existieron diferencias significativas. 111
- Gráfica 57. Esta gráfica muestra la relación del haplogrupo H, el haplogrupo J y el resto de haplogrupos con la aparición de eventos. Aunque se hizo esta agrupación para poder hacer el análisis estadístico no existieron diferencias significativas. 112
- Gráfica 58. Esta gráfica muestra la distribución de todos los haplogrupos en función del empeoramiento de la función a lo largo del tiempo. No existieron diferencias. 112
- Gráfica 59. Esta gráfica muestra la relación del haplogrupo H y el resto de haplogrupos con el empeoramiento de la función a lo largo des tiempo. Aunque se hizo esta agrupación para poder hacer el análisis estadístico no existieron diferencias significativas. 113
- Gráfica 60. Esta gráfica muestra la proporción de pacientes con haplogrupo H, J y grupo del resto de haplogrupos, que dilatan el VD por encima de los 140 ml/m2. 118
- Gráfica 61. Esta gráfica muestra la proporción de pacientes con haplogrupo H, J y grupo del resto de haplogrupos, que dilatan el VD por encima de 50 mm en la ecocardiografía. 199

DIAGRAMA DE CAJAS

- Diagrama de cajas 1. En el grupo de pacientes con ritmo propio y con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión el promedio fue 144,4 ms (SD 29,4), mediana 151 ms, valor mínimo 73 ms, valor máximo 218 ms. En el grupo de pacientes con ritmo propio y con VD sistémico el promedio fue 101,6 ms (SD 15,6), mediana 96 ms, valor mínimo 84 ms, valor máximo 138 ms. 74
- Diagrama de cajas 2. En el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen,

- el promedio de edad fue de 32 años (SD 13,77), mediana 29, edad mínima 10 años, edad máxima 68 años. En el grupo con VD sistémico, el promedio de edad fue de 33 años (SD 12,16), mediana 33, edad mínima 15 años, edad máxima 62 años. 74
- Diagrama de cajas 3. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 125,5 ml/m² (SD 37,6), mediana 123, valor máximo 238, valor mínimo 52. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 105,7 ml/m² (SD 21,7), mediana 100, valor máximo 140, valor mínimo 63. 75
 - Diagrama de cajas 4. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 63,9 ml/m² (SD 26,1), mediana 61, valor máximo 143, valor mínimo 18. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 53 ml/m² (SD 14,64), mediana 53, valor máximo 83, valor mínimo 34. 75
 - Diagrama de cajas 5. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 50,02% (SD 10,01), mediana 51, valor máximo 82, valor mínimo 27. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 48,5% (SD 10,47), mediana 47, valor máximo 72, valor mínimo 33. 76
 - Diagrama de cajas 6. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 18,3 mmHg (SD 25), mediana 10,5, valor máximo 152, valor mínimo 2. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 4,62 mmHg (SD 1,45), mediana 4,5, valor máximo 7, valor mínimo 2. 76
 - Diagrama de cajas 7. El promedio en el grupo con VD sometido a sobrecarga de volumen y/o presión, fue de 31,47% (SD 15,5), mediana 32, valor máximo 82, valor mínimo 1. El promedio en el grupo con VD sistémico fue de 2,46% (SD 2,32), mediana 2,85, valor máximo 6, valor mínimo 0. 77
 - Diagrama de cajas 8. Global: Dilatación del volumen diastólico indexado del VD/año: promedio 4,64 ml/año (SD 6,93), mediana 4 ml/año, máximo 41 ml/año, mínimo -9,59 ml/año. Sin diferencias entre ambos grupos. Grupo Fallot: Dilatación del volumen diastólico indexado del VD/año: promedio 4,93 ml/año (SD 7,4), mediana 3,83 ml/año, máximo 41 ml/año, mínimo -7,47 ml/año. Grupo VD sistémico: Dilatación del volumen diastólico indexado del VD/año: promedio 3,5 ml/año (SD 4,63), mediana 4,48 ml/año, máximo 8,81 ml/año, mínimo -9,59 ml/año. 79
 - Diagrama de cajas 9. Global: Dilatación del volumen sistólico indexado del VD/año: promedio 2,47 ml/año (SD 4,89), mediana 2,23 ml/año, máximo 22,46 ml/año, mínimo -8,71 ml/año. Grupo Fallot: Dilatación del volumen sistólico indexado del VD/año: promedio 2,97 ml/año (SD 4,99), mediana 2,32 ml/año, máximo 22,46 ml/año, mínimo -8,71 ml/año. Grupo VD sistémico: Dilatación del volumen sistólico indexado del VD/año: promedio 0,49 ml/año (SD 4,02), mediana 1,59 ml/año, máximo 6,08 ml/año, mínimo -7,31 ml/año. 80
 - Diagrama de cajas 10. Global: Disminución de la FE del VD/año: promedio -0,015%/año (SD 2,56), mediana -0,217%/año, máximo + 8,24%/año, mínimo -6,63%/año. Grupo Fallot: Disminución de la FE del VD/año: promedio -0,21%/año (SD 2,2),

- mediana -0,217%/año, máximo + 7,69%/año, mínimo -6,63%/año. Grupo VD sistémico: Disminución de la FE del VD/año: promedio +0,89%/año (SD 3,68), mediana 0%/año, máximo + 8,28%/año, mínimo -4,58%/año. 80
- Diagrama de cajas 11: En el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen, el promedio de edad fue de 32,92 años (SD 13,52), mediana 29,9, edad mínima 12 años, edad máxima 68 años. En el grupo con VD sistémico, el promedio de edad fue de 35 años (SD 13,02), mediana 33,5, edad mínima 15 años, edad máxima 65 años. 81
 - Diagrama de cajas 12: gradiente medio transvalvular pulmonar solamente en el grupo con sobrecarga de presión/volumen. 82
 - Diagrama de cajas 13: gradiente pico transvalvular pulmonar solamente en el grupo con sobrecarga de presión/volumen. 83
 - Diagrama de cajas 14: El promedio de diámetro basal del VD en el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen todos los pacientes estudiados fue de 46,71 mm (SD 9,07), mediana 46, valor máximo 79 mm, mínimo 27 mm. El promedio de diámetro basal del VD en el grupo con VD sistémico fue de 48,16 mm (SD 5,89), mediana 47, valor máximo 62 mm, mínimo 40 mm. 83
 - Diagrama de cajas 15: El promedio del TAPSE del VD en el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen fue de 18,84 mm (SD 3,71), mediana 18, valor máximo 31 mm, mínimo 11mm. El promedio del TAPSE del VD en el grupo con VD sistémico fue de 14,5 mm (SD 4,36), mediana 14,5, valor máximo 26 mm, mínimo 7mm. 84
 - Diagrama de cajas 16: El promedio de la FE del VI en el grupo con VD sometido a sobrecarga de presión/volumen fue de 61,5% (SD 8,7), mediana 62%, valor máximo 80%, mínimo 30%. El promedio de la FE del VI en el grupo con VD sistémico fue de 73,9% (SD 4,92), mediana 74%, valor máximo 81%, mínimo 65%. 84
 - Diagrama de cajas 17: Grado de IT mostrada como variable continua en ambos grupos. 86
 - Diagrama de cajas 18: El promedio de gradiente pico en el grupo con el VD sometido a sobrecarga de presión y/o volumen fue de 33,94 mmHg (SD 20,94), mediana 26,9, valor máximo 111, mínimo 14. El promedio de gradiente pico en el grupo con VD sistémico fue de 96,6 mmHg (SD 15,7), mediana 97.5, valor máximo 124, mínimo 62. 87
 - Diagrama de cajas 19: Aumento anual del diámetro basal del VD medido por ecografía en ambos grupos. 87
 - Diagrama de cajas 20. Relación del QRS con la progresión de disfunción ventricular derecha a lo largo del tiempo. 114
 - Diagrama de cajas 21. Relación del QRS con la aparición de eventos. 116
 - Diagrama de cajas 22. Relación del grado de IP medido por RMN con la aparición de eventos. 116
 - Diagrama de cajas 23. Relación de la FE medida por eco con la aparición de eventos. 117
 - Diagrama de cajas 24. Estudio post-hoc de la duración del QRS en función del haplogrupo. No es posible analizar estadísticamente estos datos. Pero a simple vista no se

-
- aprecian diferencias entre los distintos haplogrupos.
122
 - Diagrama de cajas 25. Estudio post-hoc de la duración del QRS en función de si presentaban el haplogrupo H o el resto. Existe asociación estadísticamente significativa (p 0,014).
122
 - Diagrama de cajas 26. Estudio post-hoc de la duración del QRS en función de si presentaba un haplogrupo H, J o pertenecía al resto. Existe asociación estadísticamente significativa (p 0,021).
123

TABLAS

- Tabla 1. Justificación del tamaño muestral para determinar la asociación entre la presencia de haplotipos mitocondriales y la disfunción del VD. Magnitud mínima del riesgo relativo a detectar como estadísticamente significativo.
52
 - Tabla 2: Análisis de las variables relacionadas con deterioro del VD con el paso del tiempo.
113
 - Tabla 3: Análisis de las variables relacionadas con aparición de eventos.
115
 - Tabla 4: Relación de los haplogrupos H, J y resto con la dilatación del VD > 140 ml/m².
118
 - Tabla 5: Relación de los haplogrupos H, J y resto con la dilatación del VD > 50 mm.
118
 - Tabla 6: Análisis multivariable para predecir deterioro del VD (dilatación diastólica, sistólica y disminución de la FEVD por encima de la mediana a lo largo del tiempo).
120
 - Tabla 7: Análisis multivariable para predecir eventos (VdiVD > 140 ml/m², ó VsiVD > 90 ml/m², ó FEVD < 40%, ó diámetro VD > 50 mm, ó TAPSE < 10, ó necesidad de cirugía).
121
-