

## Cartas científicas

**Déficit de antitrombina como causa de trombosis valvular aórtica en la válvula aórtica bicúspide****Antithrombin deficiency as a cause of aortic valve thrombosis in a bicuspid aortic valve****Sr. Editor:**

El déficit hereditario de antitrombina (AT), previamente llamada AT III, es una trombofilia hereditaria de baja prevalencia (0,02-0,2%), descrita por primera vez en 1965, que presenta una herencia autosómica dominante y penetrancia variable. Pese a ser una de las trombofilias con mayor riesgo de que se produzca enfermedad tromboembólica venosa, los fenómenos trombóticos arteriales y/o valvulares son poco habituales y se han descrito en presencia de una lesión valvular previa, como insuficiencia aórtica grave<sup>1</sup> o en prótesis aórtica biológica<sup>1</sup>.

Por otra parte, la válvula aórtica bicúspide es la cardiopatía congénita más frecuente (1-2%) e implica mayor riesgo de complicaciones como disfunción valvular, disección aórtica e incluso trombosis valvular aórtica, que suele estar relacionada con estados de hipercoagulabilidad como el déficit de proteína S<sup>2</sup> o el síndrome antifosfolípido<sup>3</sup>, e incluso puede producirse espontáneamente<sup>4</sup>.

A continuación se describe un caso de trombosis valvular aórtica en una válvula aórtica bicúspide de un paciente con déficit de AT. Se trata de un varón de 56 años, con antecedente de colitis ulcerosa, que ingresó por síncope de origen incierto. Se realizó un ecocardiograma, en el que se aprecia una válvula aórtica bicúspide con insuficiencia aórtica moderada y gradientes transvalvulares elevados (gradiente pico, 30 mmHg; gradiente medio, 12 mmHg),

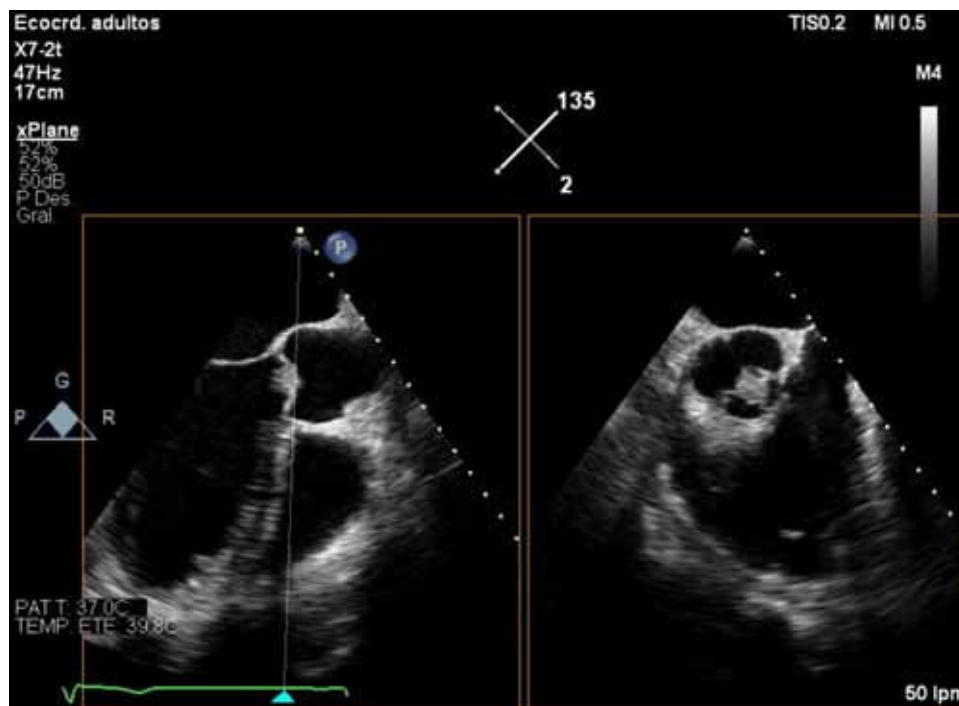
con presencia de masa aórtica de naturaleza indeterminada a nivel de rafe entre los velos no coronario y coronario derecho (figura 1 y figura 2).

Se planteó el diagnóstico diferencial entre endocarditis infecciosa, endocarditis abacteriana, trombosis valvular, origen tumoral de dicha masa, etc., y se realizaron hemocultivos, serologías y determinaciones de autoinmunidad, anticoagulante lúpico y marcadores tumorales, todo ello con resultado negativo.

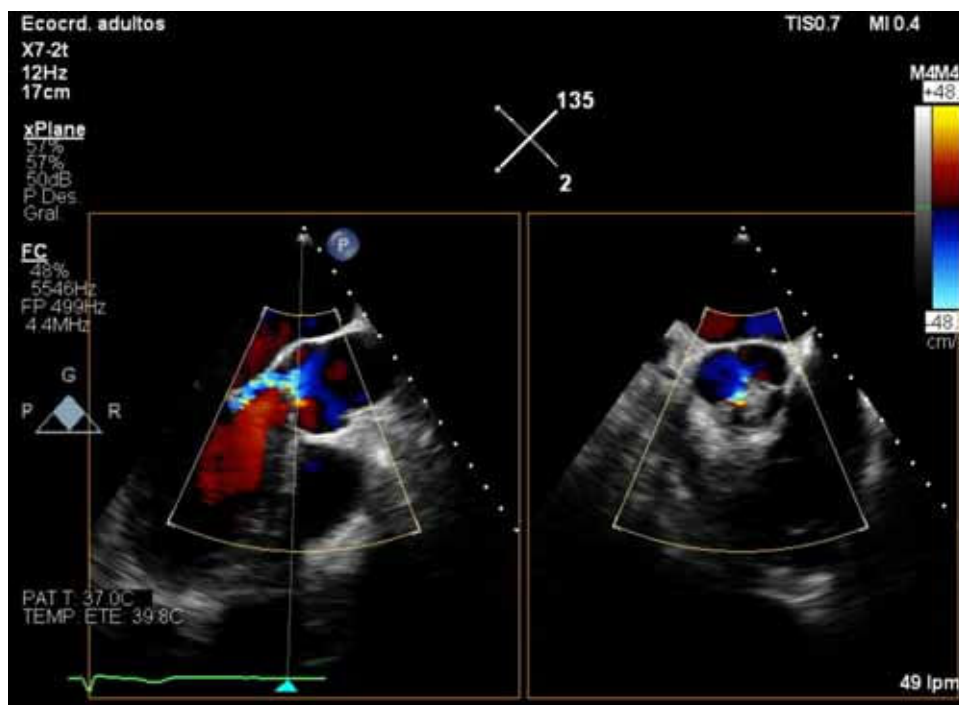
Se realizaron otras técnicas de imagen complementarias, como una tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (que descarta hallazgos compatibles con endocarditis infecciosa) y una resonancia magnética cardiaca, que muestra una imagen nodular que no capta gadolinio a nivel de rafe entre no coronario y coronario derecho. Además, como el paciente refería disestesias en la extremidad inferior derecha a nivel distal, se realizó una resonancia magnética cerebral, que muestra pequeñas lesiones en la sustancia blanca profunda frontal derecha, occipital izquierda y la convexidad bilateral, informadas como lesiones isquémicas subagudas de probable origen embólico.

Mientras se realizaba el estudio completo descrito, en una anamnesis familiar más exhaustiva, el paciente refirió, además del padre fallecido de endocarditis bacteriana a los 42 años, un sobrino estudiado en otro centro por isquemia de origen embólico en la extremidad inferior derecha a los 17 años, con diagnóstico de déficit de AT, actualmente en tratamiento con acenocumarol oral.

Ante la sospecha clínica de probable trombosis en la válvula aórtica bicúspide por el antecedente familiar de dicha trombofilia hereditaria, se completó el estudio con determinación de AT III funcional, que resultó del 45% y confirmó el déficit tipo I de AT, tras haberse descartado también otras causas de trombofilia



**Figura 1.** Imagen de ecocardiograma transesofágico 2 D de la válvula aórtica con planos ortogonales en eje largo (135°) y eje corto (45°).



**Figura 2.** Ecocardiograma transefágico Doppler color de la válvula aórtica con planos ortogonales en eje largo ( $135^\circ$ ) y eje corto ( $45^\circ$ ). Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

(determinaciones en la banda de la normalidad de proteína C, proteína S antigénica y funcional, resistencia a la proteína C activada, anticuerpos antifosfolípidos (AL, anticardiolipina y anti- $B_2$  glucoproteína I), mutaciones del factor V Leiden y mutación G20210A del gen de la protrombina).

Finalmente, se realizó un estudio molecular del gen *SERPINC1*, que presentaba en heterocigosis la variante patogénica c.1154-14G>A (NM\_000488.3) ya descrita en asociación con el déficit de AT; este estudio reforzó el diagnóstico de sospecha y permitió dar el consejo genético familiar.

Se inició enoxaparina a dosis terapéutica (teniendo en cuenta la resistencia a las heparinas que se produce en el déficit de AT) seguida de acenocumarol oral; aunque la evidencia científica es débil, dada la alta tasa de recurrencia y siguiendo las recomendaciones actuales, se decidió mantener el acenocumarol de manera permanente<sup>5</sup>.

En el seguimiento, el paciente permanecía asintomático, y a los 8 meses del inicio del tratamiento se documentó la desaparición completa de la trombosis valvular aórtica y una insuficiencia aórtica residual de grado leve, con normalización de los gradientes (gradiente pico, 19 mmHg). Se trata del primer caso no comunicado previamente en la literatura médica de trombosis valvular aórtica en una válvula aórtica bicúspide de un paciente con déficit de AT, e ilustra la importancia de una anamnesis familiar exhaustiva que permita orientar el diagnóstico clínico de una masa valvular aórtica de naturaleza indeterminada como hallazgo incidental. La aparición de una trombosis valvular aórtica se justificaría por una situación de riesgo añadido, como es la distorsión hemodinámica del flujo transvalvular aórtico condicionada por la apertura bicúspide de la válvula aórtica, que aumenta la posibilidad de que se forme un trombo. Además, se ha descrito que

las turbulencias de flujo locales producidas por la apertura en bicúspide promueven la repetición de ciclos de depósito de trombos, organización y reendotelización con engrosamiento valvular progresivo<sup>6</sup>, lo que habría contribuido a la aparición inicial de gradientes transvalvulares elevados.

En resumen, se presenta un ejemplo único de trombosis valvular aórtica en una válvula aórtica bicúspide secundaria a un estado de hipercoagulabilidad añadido como es el déficit de AT, en el que una simple anamnesis familiar es de gran ayuda para dirigir el estudio diagnóstico y establecer el tratamiento adecuado.

#### Agradecimientos

Los autores agradecen al paciente su colaboración para el desarrollo de este trabajo.

Javier Rekondo Olaetxea<sup>a,\*</sup>, Arantza Manzanal Rey<sup>a</sup>,  
Nora García Ibarrondo<sup>a</sup>, Jon Ander Atucha Fernández<sup>b</sup>  
y Sonia Merino Fernández<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, OSI Basurto-Bilbao, Bilbao, Vizcaya, España

<sup>b</sup>Servicio de Hematología, OSI Basurto-Bilbao, Bilbao, Vizcaya, España

<sup>c</sup>Servicio de Genética, OSI Basurto-Bilbao, Bilbao, Vizcaya, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico:

[JAVIERGREGORIO.REKONDOOLAETXEA@osakidetza.eus](mailto:JAVIERGREGORIO.REKONDOOLAETXEA@osakidetza.eus)

(J. Rekondo Olaetxea).

On-line el 3 de junio de 2020

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez-Lavin L. Thrombosis of an aortic porcine xenobioprosthesis associated with familial antithrombin III deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984;88:631-633.
2. Jobic Y, Provost K, Larlet JM, et al. Intermittent left coronary occlusion caused by native aortic valve thrombosis in a patient with protein S deficiency. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:1114-1116.
3. Rachwan RJ, Daher GE, Fares J, et al. Complete resolution of a large bicuspid aortic valve thrombus with anticoagulation in primary antiphospholipid syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:59.
4. Jin Cho S, Hoon Yang J, Uk Shin J, et al. A case of spontaneous native aortic valvular thrombosis that caused aortic stenosis in the bicuspid aortic valve. *Korean Circulation J.* 2006;36:666-668.

5. Patnaik M, Moll M. Inherited antithrombin deficiency: a review. *Haemophilia.* 2008;14:1229-1239.
6. Stein PD, Sabbah HN, Pitha JV. Continuing disease process of calcific aortic stenosis. Role of microthrombi and turbulent flow. *Am J Cardiol.* 1977;39:159-163.

<https://doi.org/10.1016/j.recsep.2020.04.033>  
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Validación prospectiva y comparación de los nuevos índices de evaluación de las estenosis coronarias: *resting full-cycle y quantitative flow ratio*



#### *Prospective validation and comparison of new indexes for the assessment of coronary stenosis: resting full-cycle and quantitative flow ratio*

##### Sr. Editor:

A pesar de la evidencia a favor del uso de índices de fisiología coronaria, no se emplean ampliamente<sup>1</sup>. Las principales razones son la confianza en que la valoración angiográfica es suficiente, la necesidad de introducir una guía intracoronaria para medirlos<sup>2</sup> y la necesidad de inducir hiperemia en el caso de la reserva fraccional de flujo (FFR)<sup>3</sup>.

Se han desarrollado índices simplificados (el índice instantáneo sin ondas o *instantaneous wave-free ratio* [iFR], el cociente de presiones diastólicas en reposo o *diastolic resting pressure ratio* [dPR], el cociente de reposo del ciclo completo o *resting full-cycle ratio* [RFR] y el cociente de flujo cuantitativo o *quantitative flow ratio* [QFR]) con el objetivo de incrementar y simplificar la evaluación funcional<sup>4</sup>. Tras el éxito del iFR, se han desarrollado otros índices obtenidos sin necesidad de inducir hiperemia como el RFR, que muestra buena concordancia y acuerdo con iFR y FFR en análisis retrospectivos<sup>5</sup>. Un paso más allá para evitar el uso de guía intracoronaria es el QFR que, mediante el análisis tridimensional del árbol coronario, extrae un valor de QFR que presenta una buena concordancia y acuerdo con la FFR<sup>6</sup>. No se ha publicado una comparación prospectiva del RFR y QFR con la FFR. Los objetivos de nuestro estudio son evaluar y comparar la capacidad de predecir FFR con RFR y QFR en una muestra prospectiva y, según los resultados, proponer un algoritmo combinado mínimamente invasivo.

Tras la aprobación por el comité de investigación, se incluyó a pacientes consecutivos sometidos a evaluación funcional en 3 centros de alto volumen. Para las mediciones fisiológicas invasivas, se empleó la guía de presión de Abbott Vascular (Estados Unidos). El RFR se obtuvo mediante el *software* específico Coroventis AB (Suecia). Después se indujo hiperemia para el cálculo de FFR. Se llevó a cabo un análisis centralizado de las imágenes angiográficas, obtenidas siguiendo las recomendaciones<sup>6</sup>, para obtener el QFR (Medis, Países Bajos).

Se realizó un análisis de correlación de Pearson para QFR, RFR y FFR. Se usaron el método de Bland-Atman y el coeficiente de correlación intraclase para identificar el acuerdo entre los diferentes índices. Mediante curva ROC, se analizó la capacidad de predecir estenosis significativas con el valor de corte predefinido de cada índice (FFR y QFR  $\leq 0,80$  y RFR  $\leq 0,89$ ).

Se incluyó un total de 101 vasos (77 pacientes). La media de edad fue 69,3  $\pm$  10 años y el 70,1% eran varones. La angina estable fue el diagnóstico más frecuente (40,3%).

El diámetro medio de estenosis por estimación visual fue del 54%  $\pm$  14%. El FFR medio fue 0,84  $\pm$  0,09, con el 30,7% de estenosis significativas. El RFR medio fue 0,88  $\pm$  0,09 y el 51,5% fueron significativas. Se pudo realizar el análisis mediante QFR en 89 vasos (88,1%). El valor medio de QFR fue 0,86  $\pm$  0,08, y el 27% de los vasos presentaba estenosis significativa.

Las correlaciones entre QFR-FFR y RFR-FFR fueron 0,92 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,88-0,95) y 0,76 (IC95%, 0,67-0,84). Las diferencias medias entre RFR y FFR fueron 0,04  $\pm$  0,006 y para QFR-FFR 0,01  $\pm$  0,03 (figura 1B). Hubo 20 lesiones (30,3%) que fueron falsos positivos por RFR y 1 caso (3%), falso negativo. Por el contrario, solo 1 de las lesiones (1,6%) considerada significativa mediante QFR no lo fue mediante FFR y 5 (17,9%) no significativas por QFR presentaron FFR  $\leq 0,80$  (figura 1C).

La agudeza diagnóstica para detectar FFR  $\leq 0,80$  mediante estimación visual (estenosis  $> 70\%$  del diámetro) presentó una sensibilidad del 34,4% y una especificidad del 87,5%. Mediante RFR se observaron un 96,97 y un 67,7% de sensibilidad y especificidad, que en el caso de QFR fueron el 82,14 y el 98,36% (figura 1E). Aunque en los valores extremos la agudeza del QFR y el RFR fue 100 del y el 84,4% respectivamente, para valores cercanos al punto de corte (valores de FFR entre 0,75 y 0,85), su agudeza disminuyó al 80% con QFR y el 68,6% con RFR.

El abordaje combinado propuesto se presenta en la figura 2. La exactitud del QFR en los valores extremos evita el uso de guía intracoronaria en 61 lesiones y 42 pacientes (54,5%) de la población en estudio. En los valores cercanos al punto de corte y en los casos en que el QFR no sea medible, se debería utilizar el RFR. Esta estrategia muestra una agudeza diagnóstica general para detectar FFR  $\leq 0,80$  del 97,03%.

Este trabajo es el primer estudio prospectivo que compara el RFR y el QFR con la FFR. El abordaje combinado muestra excelente agudeza diagnóstica comparado con la FFR. Tras el exceso de confianza en la estimación visual, las principales razones de la falta de aplicación de índices fisiológicos son la necesidad de inducir hiperemia<sup>1</sup> y la dificultad en avanzar la guía<sup>2</sup>. Aplicando el abordaje combinado, se evitaría la inducción de hiperemia en todos los pacientes y el uso de guía intracoronaria en más de la mitad, como se muestra en el algoritmo propuesto (figura 2).

Sin olvidar las limitaciones más importantes de este estudio, como la falta de comparación con otros índices de reposo o la incógnita de la consistencia de estos datos en profesionales menos entrenados en el análisis mediante QFR, este abordaje podría ser útil para la generalización del estudio funcional en lesiones coronarias. Se necesitan investigaciones futuras dedicadas para confirmar esta estrategia.