

# Rendimiento diagnóstico de la indicación de ecocardiografía en el seguimiento de los pacientes con «síndrome del aceite tóxico»

María M. Plaza Cano<sup>a</sup>, Xabier A. García de Albéniz Martínez<sup>a</sup>, Pilar de Andrés Copa<sup>a</sup>, Beatriz Braun Saro<sup>a</sup>, Carmen Suárez Álvarez<sup>a</sup>, María L. García de Aguinaga<sup>a</sup>, Eva Estirado de Cabo<sup>a</sup>, Juan Guinea Esquerdo<sup>b</sup> y Manuel Posada de la Paz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación Clínica para el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER).

Hospital Carlos III. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>b</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Carlos III. Madrid. España.

**Introducción y objetivos.** El «síndrome del aceite tóxico» es una enfermedad multisistémica, aparecida en España en 1981, debida al consumo de aceite de colza desnaturalizado con un 2% de anilina. Tiene similitudes con enfermedades como el síndrome eosinofilia-mialgia. La hipertensión pulmonar es una de las alteraciones cardiovasculares secundarias a este síndrome. Nuestro objetivo era conocer la validez de nuestras indicaciones de ecocardiografía para el seguimiento de las afecciones cardiovasculares en esta enfermedad.

**Pacientes y método.** Nuestro centro realiza el seguimiento de estos enfermos con visitas anuales protocolizadas. Entre diciembre de 1997 y julio de 2002 se examinó a 1.993 pacientes. En este período se realizaron 487 ecocardiogramas a 424 pacientes. Las indicaciones se recogieron de las historias clínicas y se utilizaron las últimas guías de práctica clínica (American College of Cardiology/American Heart Association) para agruparlas en varias categorías. Los diagnósticos se obtenían del informe de cardiología del hospital donde se realizaron dichas pruebas. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad y la razón de probabilidades diagnósticas.

**Resultados.** El 67% de los ecocardiogramas fue solicitado por sospecha de hipertensión pulmonar, que fue diagnosticada en el 9,9% de las pruebas realizadas (n = 476). La sensibilidad más alta (83%) fue la referida a sospecha de hipertensión pulmonar. La especificidad fue muy alta para la mayor parte de las indicaciones.

**Conclusiones.** Aunque este estudio no permite extraer conclusiones generales sobre las enfermedades cardiovasculares asociadas al síndrome tóxico, la ecocardiografía aparece como una técnica adecuada para el seguimiento de estos pacientes y para la detección de complicaciones como la hipertensión pulmonar.

**Palabras clave:** *Síndrome del aceite tóxico. Ecocardiografía. Hipertensión pulmonar.*

Correspondencia: Dra. M.M. Plaza Cano.  
Centro de Investigación sobre el Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras (CISATER). Instituto de Salud Carlos III. Sinesio Delgado, 6. 28029 Madrid. España.  
Correo electrónico: mplaza@isciii.es

Recibido el 3 de febrero de 2003.

Aceptado para su publicación el 11 de septiembre de 2003.

## Diagnostic Performance of Doppler-Echocardiography in the Follow-Up of Patients With Toxic Oil Syndrome

**Introduction and objectives.** Toxic oil syndrome is an epidemic, multisystemic disease that appeared in Spain in 1981, and was caused by the consumption of rapeseed oil denatured with 2% aniline. The disease is similar to eosinophilia-myalgia syndrome. One of the cardiovascular disorders caused by this syndrome is pulmonary hypertension. We conducted a study to assess the validity of our indications for echocardiography in the follow-up of cardiovascular disorders in patients with this disease.

**Patients and method.** These patients are followed at our center with a standardized protocol for annual check-ups. From December 1997 through July 2002, a total of 1993 patients were examined. In this period we performed a total of 487 echocardiographic studies in 424 patients. The clinical records were reviewed to assess the indications for echocardiography according to the most recent guidelines for the clinical application of echocardiography of the American College of Cardiology and American Heart Association, and the indications were grouped into several categories. The diagnosis was recorded from the cardiologist's reports at the hospital where echocardiography was done. We calculated the sensitivity, specificity and positive likelihood ratio.

**Results.** 67% of the echocardiographic examinations were indicated to investigate possible pulmonary hypertension. About one-tenth of the studies (476 studies, 9.9%) led to a diagnosis of pulmonary hypertension. Sensitivity was highest (83%) for suspected pulmonary hypertension. Specificity was very high for most of the other indications.

**Conclusions.** This study does not allow us to draw general conclusions about the cardiovascular disorders associated with toxic oil syndrome. However, echocardiography appears to be a good follow-up technique to diagnose complications such as pulmonary hypertension in these patients.

**Key words:** *Toxic oil syndrome. Echocardiography. Pulmonary hypertension.*

Full English text available at: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

SAT: síndrome del aceite tóxico.  
HTP: hipertensión pulmonar.  
HTA: hipertensión arterial.  
ACC/AHA: American College of Cardiology/  
American Heart Association.  
DL<sub>CO</sub>: coeficiente de difusión pulmonar.

## INTRODUCCIÓN

El «síndrome del aceite tóxico» (SAT) es una nueva enfermedad multisistémica aparecida en España en 1981 y originada por el consumo de aceite desnaturalizado con anilina al 2%, desviado para el consumo humano de forma fraudulenta. La enfermedad adquirió proporciones epidémicas y afectó a un colectivo de más de 20.000 personas, con más de 300 fallecidos en los primeros años<sup>1,2</sup>. Su patogenia no está del todo elucidada, aunque existen pruebas que sugieren la implicación de un mecanismo autoinmunitario<sup>3</sup>. Por otro lado, en los pacientes afectados por el SAT se ha demostrado una susceptibilidad genética relacionada con un perfil metabólico específico en la N-acetiltransferasa 2<sup>4</sup>.

En la evolución de la enfermedad se distinguen tres fases clínicas: aguda, intermedia y crónica. La fase aguda duró unos 2 meses y se caracterizó por eosinofilia, edema pulmonar, mialgias, fiebre y erupción cutánea. En la fase intermedia, la pérdida de peso, el edema, la hepatopatía, el síndrome seco, la hipertensión pulmonar (HTP), la hipertensión arterial (HTA), los fenómenos tromboembólicos y la intensificación de las mialgias fueron los problemas clínicos más relevantes. La fase crónica (a partir de los 4 meses) se caracterizó por neuropatía periférica, hepatopatía, esclerodermia e hipertensión pulmonar<sup>5,6</sup>.

La evolución clínica del SAT presenta similitudes con otras enfermedades de mecanismo autoinmunitario, como la esclerosis sistémica progresiva, el síndrome de Sjögren, la enfermedad injerto contra huésped y el síndrome eosinofilia-mialgia<sup>7</sup>.

En los pacientes más gravemente afectados se describieron alteraciones histológicas en el parénquima cardíaco, como afección endotelial (degeneración proliferativa miointimal), de las arterias coronarias e isquemia, afectación miocárdica (fibrosis secundaria a inflamación) y del sistema de conducción (destrucción fibrótica del nodo sinusal y otras vías de conducción). En algún caso estas alteraciones produjeron desestabilización mecánica y/o eléctrica de la actividad cardíaca. Así, se han descrito casos de síncope, insuficiencia cardíaca, angina o alteraciones electrocardiográficas (taquicardia sinusal, bloqueos de rama tanto derecha

como izquierda, dilatación auricular, trastornos de la repolarización, etc.)<sup>8-11</sup>.

La HTP merece una atención especial, ya que presentó una incidencia del 20% en los afectados por SAT al comienzo de la enfermedad<sup>12-14</sup>, mientras que su incidencia en la población general es de 1-2 casos por millón<sup>15,16</sup>. En algunos individuos se resolvió de manera espontánea, en otros evolucionó mortalmente y en un tercer grupo evolucionó con lentitud hacia la cronicidad<sup>12-14</sup>. Los estudios llevados a cabo sobre esta manifestación clínica demuestran que esta HTP es clínica y anatomopatológicamente indistinguible de la HTP primaria<sup>10,17</sup>.

El Centro de Investigación para el Síndrome del Aceite Tóxico es el único centro del mundo que se dedica a la investigación de esta nueva y única enfermedad. Este trabajo ha sido realizado en el marco de la labor asistencial e investigadora que la unidad clínica de esta institución lleva a cabo desde 1997 en el Hospital Carlos III. En esa fecha se comenzó un estudio de seguimiento clínico que continúa hasta la actualidad, con visitas protocolizadas consistentes en una anamnesis, exploración física y pruebas complementarias básicas (analítica, electrocardiograma, pruebas de función respiratoria y radiografía de tórax). De acuerdo con la valoración clínica y con los resultados de dichas pruebas, se considera la indicación de pruebas diagnósticas de segunda línea, como la ecocardiografía. De esta manera, el centro intenta no sólo mejorar la atención y el manejo terapéutico de los pacientes afectados, sino también aportar nuevos conocimientos científicos sobre este síndrome y su historia natural que puedan ser aplicables al resto de los pacientes, así como a otras afecciones similares al SAT.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la validez de nuestras indicaciones de ecocardiograma para los pacientes afectados por SAT con sospecha de HTP o cardiopatía y valorar su papel en el seguimiento de esta enfermedad.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Población y sujetos de estudio

De los 1.993 pacientes afectados por este síndrome y atendidos en nuestra unidad del SAT desde diciembre de 1997 hasta julio de 2002, se seleccionó a todos los que se les había realizado al menos una ecocardiografía (n = 424); de ellos, el 74,3% eran mujeres; la edad media fue de 51,8 años para las mujeres y 48,1 años para los varones. El número total de ecocardiogramas realizados en este período fue de 487.

### Variables

Las indicaciones fueron recogidas de la historia clínica de cada uno de los pacientes a los que se les había

realizado una ecocardiografía. Se utilizaron las últimas guías de práctica clínica publicadas por el American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>18</sup> (tabla 1) para incluir cada una de las indicaciones en las siguientes categorías: estudio de HTP (con las siguientes subcategorías: seguimiento anual de HTP; sospecha de HTP por hipoxemia y/o disminución del coeficiente de difusión pulmonar [DL<sub>CO</sub>], sin afección respiratoria que lo justifique<sup>19,20</sup>; episodio de HTP en la fase aguda del SAT del que se perdió el seguimiento; sospecha de HTP por hiperventilación crónica, sin otra afección que la justifique; sospecha de HTP por dilatación de las arterias pulmonares; sospecha de HTP por bloqueo de rama derecha, y sospecha de HTP por dilatación de las cavidades derechas), estudio de afección pericárdica, filiación de soplo, estudio de valvulopatía, valoración funcional de insuficiencia cardíaca, estudio de dolor torácico cuando las exploraciones de primera línea no han sido concluyentes, valoración funcional de cardiopatía isquémica, valoración funcional de cardiopatía hipertensiva, cardiomegalia, síncope recurrentes no filiados y colagenopatías con posible afección cardíaca.

Como patrón de referencia (*gold standard*) se ha utilizado el diagnóstico que figuraba en el informe del ecocardiograma emitido por escrito por el servicio de cardiología-ecocardiografía del hospital. Este servicio realiza eco-Doppler transtorácica bidimensional a nuestros pacientes con un equipo ATL-PHILIPS HDI-5000. Los diagnósticos fueron agrupados en una de las siguientes categorías: sin alteraciones, cardiopatía hipertensiva, hipertensión pulmonar, valvulopatía, cardiopatía isquémica, derrame pericárdico, dilatación de cavidades, disfunción diastólica, hipertrofia de ventrículo izquierdo y otras categorías, con el objetivo de establecer las comparaciones apropiadas con las indicaciones.

Respecto al diagnóstico de HTP, se siguieron los criterios establecidos en el simposio mundial de hipertensión pulmonar primaria celebrado en Francia en 1998<sup>21</sup>. El método utilizado para realizar este diagnóstico fue la valoración del gradiente ventrículo derecho-aurícula derecha por Doppler continuo, al que se suman 10 mmHg. Solamente en un caso fue necesario utilizar ecopotenciadores (LEVOVIST®, Schering) por mala señal de la insuficiencia tricúspide y sospecha de hipertensión más o menos significativa.

Tanto la clasificación de las indicaciones como la de los diagnósticos fueron realizadas por personas diferentes y a ciegas entre sí.

Las indicaciones se han enfrentado al patrón de referencia mencionado (diagnóstico dado por la ecocardiografía) mediante tablas de contingencia 2 x 2. Se calcularon:

– Sensibilidad: probabilidad de que un sujeto con la enfermedad (diagnosticada por ecocardiografía) sea

TABLA 1. Entidades publicadas por la ACC/AHA como susceptibles de estudio ecocardiográfico<sup>18</sup>

I	Soplos y valvulopatías
II	Dolor torácico
III	Cardiopatía isquémica
IV	Miocardopatía y valoración de la función del ventrículo izquierdo
V	Enfermedad pericárdica
VI	Masas y tumores cardíacos
VII	Afección de los grandes vasos
VIII	Enfermedad pulmonar
IX	Hipertensión sistémica
X	Afección neurológica y otras afecciones cardioembólicas
XI	Arritmias y palpitaciones
XII	Ecocardiografía en el enfermo crítico
XIII	Ecocardiografía en el adulto con enfermedad cardíaca congénita
XIV	Ecocardiografía en el paciente pediátrico

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association.

clasificado adecuadamente con un resultado positivo, esto es, que se le indique una ecocardiografía por sospecha diagnóstica positiva<sup>22</sup>.

– Especificidad: probabilidad de que un sujeto sin la enfermedad (diagnosticada por ecocardiografía) sea clasificado adecuadamente con un resultado negativo, esto es, que se le indique una ecocardiografía por sospecha diagnóstica negativa<sup>22</sup>.

– Cociente de probabilidad positivo, con un intervalo de confianza del 95%: es un índice de valoración de una prueba diagnóstica que, a diferencia del valor predictivo positivo o negativo, no depende de la proporción de enfermos de la muestra estudiada. El cociente se obtiene dividiendo la tasa de verdaderos positivos y la tasa de falsos positivos. Cuanto más alto es el valor de este cociente (por encima de la unidad) indica que se trata de un test con mejor capacidad para diagnosticar la presencia de enfermedad<sup>23</sup>; en nuestro caso valoramos la indicación de ecocardiografía por sospecha diagnóstica.

El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS y el programa The Two By Two Analyzer.

## RESULTADOS

De los 487 ecocardiogramas realizados sólo se pudo incluir 476. En los 11 ecocardiogramas restantes no se pudo localizar las historias clínicas en el archivo del hospital durante el período del estudio.

A 38 de los pacientes se les realizó más de un ecocardiograma, de manera que el número total de pacientes estudiados mediante esta prueba fue de 424. Igualmente, a 55 pacientes se les solicitó esta prueba por más de un motivo y 34 pacientes recibieron un diagnóstico encuadrable en más de una de nuestras

**TABLA 2. Síndrome del aceite tóxico (SAT): categorías de indicaciones de la ecocardiografía (1997-2002)**

Indicaciones ecocardiografía en población SAT	N.º indicaciones (% ecocardiografías) <sup>b</sup>	Categorías de la AHA <sup>a</sup>
Estudio de hipertensión pulmonar	319 (67)	VIII
Afección pericárdica	9 (1,9)	III
Filiación de soplo	54 (11,3)	I
Estudio valvulopatía	29 (6,1)	I
Valoración funcional insuficiencia cardíaca	12 (2,5)	IV
Estudio de dolor torácico	11 (2,3)	II
Valoración funcional de cardiopatía isquémica	15 (3,2)	III
Valoración funcional hipertensión arterial	57 (11,9)	IX
Isquemia periférica de posible origen cardíaco	1 (0,2)	X
Afección de los grandes vasos	9 (1,9)	VII
Otros	7 (1,5)	
Síndrome de Marfan	1 (0,2)	I-VII
Comunicación interventricular	1 (0,2)	XIII
Síncopes	3 (0,6)	XI
Miocardiopatía obstructiva	1 (0,2)	IV
Antecedentes de miopericarditis (fase aguda de SAT)	1 (0,2)	IV
Total indicaciones	523	
Total ecocardiografías	476	

AHA: American Heart Association.

<sup>a</sup>Tabla 1. <sup>b</sup>Porcentaje de ecocardiografías solicitadas para cada una de las indicaciones. Una misma ecocardiografía puede haberse solicitado con más de una indicación.

**TABLA 3. Síndrome del aceite tóxico: clasificación diagnóstica de las enfermedades cardiovasculares (1997-2000)**

Diagnóstico	N.º diagnósticos (% ecocardiografías) <sup>a</sup>
Normal	270 (54,5)
Cardiopatía hipertensiva	98 (19,8)
Valvulopatía	68 (13,7)
Hipertensión pulmonar	49 (9,9)
Derrame pericárdico	13 (2,6)
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	10 (2)
Dilatación de cavidades	9 (1,8)
Cardiopatía isquémica	2 (0,4)
Otros diagnósticos	19 (3,8)
Aneurisma del septo auricular	1 (0,2)
Disfunción diastólica primaria	8 (1,6)
Total de diagnósticos	528
Total de ecocardiografías	476

<sup>a</sup>Porcentaje de ecocardiografías en las que figura cada diagnóstico. En una misma ecocardiografía puede aparecer más de un diagnóstico.

categorías, por lo que el número total de indicaciones fue de 534 y el de diagnósticos, de 528 (tablas 2 y 3).

La distribución en el tiempo del número de ecocardiogramas realizados sigue una curva descendente. En 1997 se realizaron sólo 3 de estas pruebas, ya que el seguimiento empezó en diciembre de dicho año. Durante 1998 y 1999, la gran mayoría de los pacientes acudía a la consulta por primera vez, por lo que el número de ecocardiogramas solicitados (138 y 124, respectivamente) fue mayor debido a una labor de cribado en busca de HTP. Con posterioridad, el número de pacientes nuevos disminuyó y se incrementaron las correspondientes revisiones anuales incluidas en el protocolo, y fue menor el número de ecocardiogramas solicitados (88 en 2000 y 2001, y 35 en 2002).

Más de la mitad de los ecocardiogramas (67%) se solicitaron para estudiar una posible HTP. La sospecha de HTP se basó en las categorías reflejadas en la tabla 4. La más frecuente fue la sospecha de HTP por hipoxemia y/o disminución del DL<sub>CO</sub> (sin una afección pulmonar que lo justificase). Le seguían en frecuencia las indicaciones para la valoración funcional cardíaca en pacientes hipertensos y para la filiación de soplos. Cada una de estas 2 últimas indicaciones se encontraba en cerca de un 11% de los individuos. Al 6% de los pacientes se le realizó esta prueba para evaluar una valvulopatía ya conocida y al 3% para valorar una cardiopatía isquémica. El resto de las indicaciones representaban menos del 3% de los ecocardiogramas y correspondían a diferentes sospechas diagnósticas (tabla 2).

Desde el punto de vista de los diagnósticos recogidos, más de la mitad de los ecocardiogramas tuvieron un diagnóstico normal (54,5%). Le siguieron en frecuencia los diagnósticos de cardiopatía hipertensiva y valvulopatía con el 18,8 y el 13,5%, respectivamente. La HTP fue diagnosticada en el 9,9% de las pruebas realizadas (tabla 3). El 54,2% de las HTP de nuestra cohorte, en el período del estudio, eran leves.

En la tabla 4 se recogen la sensibilidad, la especificidad y la razón de probabilidades diagnósticas junto con los intervalos de confianza del 95% de las indicaciones con respecto a los diagnósticos. La sensibilidad más alta (83%) fue la que tenía la indicación de ecocardiograma por sospecha de HTP (por cualquiera de las razones recogidas en la tabla 1). Además, se analizó la sensibilidad de esta indicación durante el período 1998-2002. Los valores de sensibilidad oscilaron entre el 75 y el 100% y el rango de sus intervalos de confianza, entre el 39 y el 100%. Sin embargo, encontramos que, para alguno de los años, alguna celda para el cálculo de la sensibilidad tenía valores bajos, lo cual nos obliga a ser cautelosos en la interpretación de estos resultados al separarlos anualmente.

La especificidad fue muy alta para la mayor parte de las indicaciones (tabla 4). Entre las indicaciones en las que el intervalo de confianza del cociente de probabilidades no abarcaba el valor nulo, destacaban el seguimiento anual de HTP, el estudio de valvulopatía y la sospecha de cardiopatía hipertensiva (tabla 4).

**TABLA 4. Validez de las indicaciones de ecocardiografía en el síndrome del aceite tóxico: sensibilidad, especificidad y cociente de probabilidades positivo**

Indicación/diagnóstico	Sensibilidad (IC del 95%)	Especificidad (IC del 95%)	CP+ (IC del 95%)
Estudio de HTP/HTP	83 (69-92) <sup>a</sup>	35 (30-40) <sup>a</sup>	1,3 (1,1-1,4) <sup>a</sup>
Seguimiento anual de HTP	54 (39-68) <sup>a</sup>	98 (96-99) <sup>a</sup>	23,2 (12-44,5) <sup>a</sup>
Hipoxemia y/o disminución DL <sub>CO</sub>	19 (9-33)	64 (59-69)	0,5 (0,3-0,9)
HTP en fase aguda sin seguimiento	10 (4-23)	79 (75-83)	0,5 (0,2-1,1)
Hiperventilación crónica	0 (0-7)	96 (94-98)	0 (0,3-2,6)
Dilatación de las arterias pulmonares	0 (0-7)	96 (96-99)	0 (0-4,2)
Bloqueo de rama derecha	2 (0-12)	98 (96-99)	0,9 (0,2-5,7)
Dilatación de cavidades derechas	0 (0-7)	98 (97-99)	0 (0,1-6,1)
Afección pericárdica/derrame pericárdico	7 (0-38)	98 (96-99)	7,9 (4,9-12,9)
Filiación de soplo/valvulopatía	14 (7-26)	89 (86-92)	1,3 (0,7-2,5)
Estudio de valvulopatía/valvulopatía	25 (16-38)	97 (95-98)	8 (4,1-15,6)
Valoración insuficiencia cardíaca/dilatación cavidades	0 (0-33)	97 (95-98)	0 (0,2-14,9)
Sospecha cardiopatía isquémica/cardiopatía isquémica	0 (0-84)	94 (92-96)	0 (0,5-16,6)
Valoración HTA/cardiopatía hipertensiva	41 (31-52)	95 (92-97)	7,9 (4,8-12,9)

CP+: cociente de probabilidad positivo; DL<sub>CO</sub>: cociente de difusión pulmonar; HTA: hipertensión arterial; HTP: hipertensión pulmonar; IC: intervalo de confianza.  
<sup>a</sup>IC del 95% superiores a la unidad.

## DISCUSIÓN

El SAT es una enfermedad nueva que comenzó en 1981, con una evolución e historia natural desconocidas, en la que la hipertensión pulmonar y la afección cardíaca siguen presentes en los pacientes afectados tras 22 años de evolución. El seguimiento de estos problemas en los pacientes sigue estando, por tanto, de actualidad.

El estudio se ha realizado sobre una parte de la cohorte del SAT. Aunque no se ha seleccionado a los pacientes por ningún criterio de gravedad, no se puede descartar la posibilidad de cierto sesgo por peor evolución. No obstante, este supuesto no ha sido demostrado en otros estudios (con este mismo grupo de pacientes) ni consideramos que esto afecte al objetivo de este estudio. Por otro lado, el análisis de la distribución del número de ecocardiogramas solicitados durante estos años refleja que el número de ecocardiogramas en el primer año fue alto, para ir disminuyendo en los años sucesivos. Esto es así debido a que las primeras fases de este seguimiento fueron mayormente de cribado, lo que requería la realización de un mayor número de pruebas. Los ecocardiogramas efectuados en los siguientes años se indicaron para el seguimiento de alguna enfermedad previa, para la evaluación de pacientes que se habían incorporado tarde al seguimiento o para la valoración de aquellos pacientes en los que un cambio en su situación clínica así lo requería. Los criterios seguidos para la indicación de ecocardiografía no han cambiado en estos años (ni en primera revisión ni para sucesivas revisiones), por lo que no consideramos que estas diferencias numéricas puedan haber afectado a los resultados.

Para evitar los posibles sesgos que podrían producirse por utilizar criterios diagnósticos no estandariza-

dos, decidimos ajustarnos a las categorías publicadas por el ACC/AHA<sup>18</sup> como susceptibles de ser estudiadas mediante ecocardiografía (tablas 1 y 2). La indicación más frecuente fue la sospecha de HTP, presente en un 67% de los ecocardiogramas solicitados. Esto era esperable y lógico por 5 motivos: *a*) la incidencia de esta enfermedad en la fase aguda del SAT fue de un 20%, frente a una incidencia de 1-2 casos por millón en la población general; *b*) la evolución de estos pacientes fue heterogénea: la prevalencia bajó al 3,5% en 1983<sup>12</sup>, al 1,5% en 1985<sup>24,25</sup> y en 1998 era del 2,4% en 1998<sup>26</sup>. El descenso inicial de la prevalencia se produjo tanto por la resolución espontánea de la enfermedad como por el fallecimiento de los pacientes. Sin embargo, el aumento de la prevalencia en 1998 puede explicarse por la mayor capacidad para diagnosticar esta enfermedad, al haber comenzado el seguimiento de este grupo de pacientes en 1997; *c*) su instauración es insidiosa, la mayoría de las veces en forma de disnea progresiva y cuando la HTP se hace patente se encuentra ya en estadios avanzados<sup>15,16</sup>; *d*) es una afección grave en la que la intervención terapéutica modifica el pronóstico<sup>15,16</sup>. Vistas estas circunstancias, y dado que se trataba de pacientes afectados por un síndrome nuevo cuya evolución se desconoce, esta complicación fue exhaustivamente perseguida en los pacientes de nuestra cohorte.

La siguiente indicación más frecuente fue la filiación de soplos, presente en un 11,3% de los ecocardiogramas realizados. La filiación de soplos, así como el estudio de valvulopatías ya conocidas, de cardiomegalia y de síncope recurrentes, fueron las indicaciones que más directamente podrían tener relación con este síndrome. En el SAT se han descrito afecciones del endocardio en forma de fibrodisplasia, lo que podría dar lugar a lesiones valvulares y a soplos.

Aunque fue escaso el número de casos descritos con miocardiopatía clínica, la lesión histológica del miocardio era constante en el estudio anatomopatológico de pacientes fallecidos por el SAT<sup>8-10</sup>. Esto ha derivado en un mayor esfuerzo en el cribado de las cardiomegalias. Por último, los síncope podían ser debidos a afección del sistema de conducción en forma de fibrosis y necrosis hemorrágica, hecho descrito en el parénquima cardíaco de algunos pacientes fallecidos por el SAT<sup>8,9</sup>.

Respecto a los diagnósticos, se tomaron como patrón de referencia los que figuraban en el informe escrito emitido por el servicio de cardiología-ecocardiografía del Hospital Carlos III. El análisis de la distribución de los diferentes diagnósticos por años (datos no publicados) no reveló ningún tipo de tendencia ni posible sesgo para ninguno de los diagnósticos utilizados. Aunque se tuvo en cuenta la posibilidad de que pudiera haber errores de clasificación procedentes del ecocardiograma, decidimos tomarlo como patrón de referencia confiando en la calidad de la atención prestada por este servicio.

El derrame pericárdico no ha sido establecido como una complicación característica del SAT y los 6 ecocardiogramas solicitados con esta indicación fueron realizados para el seguimiento de derrames previamente conocidos. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de derrame pericárdico fue más alto de lo esperado (2,6% de los ecocardiogramas). Doce de ellos fueron hallazgos casuales, todos de grado ligero.

Diversos factores de riesgo cardiovascular (sobrepeso, dislipemia, tabaquismo y diabetes) tienen una alta prevalencia en estos pacientes<sup>26</sup>. Sin embargo, la prevalencia de HTA esencial en 1998 era de un 34%<sup>26</sup>, casi exactamente la misma que la de la población española en 1999, que era de un 33%<sup>27</sup>. El porcentaje de ecocardiogramas con el diagnóstico de cardiopatía hipertensiva fue del 19%.

Finalmente, respecto a los resultados de sensibilidad, especificidad y cociente de probabilidades (tabla 4), el estudio de HTP fue la indicación con más sensibilidad, un 83%, lo que indicaba que el número de pacientes con sospecha de HTP que tenían esta complicación era alto, uno de los objetivos en el protocolo de estos pacientes. Además, el cociente de probabilidad positivo fue de 1,3 y su intervalo de confianza no abarcaba el valor nulo. Esto significaba que un paciente de nuestra cohorte bajo sospecha de HTP, por cualquiera de las razones preestablecidas (tabla 2), tenía un 30% más de probabilidad de padecer HTP (verdadero positivo) que de no padecerla (falso positivo).

Al analizar la indicación de HTP durante años, la sensibilidad se mantuvo en cifras muy razonables (75-100%) y su intervalo de confianza se mantuvo desde su inicio. Esto nos indicaba que la política de solicitud de esta prueba había sido constante durante todo el período, no sujeta a modificaciones puntuales.

Las enfermedades en las que el ecocardiograma proporcionaba un cociente de probabilidad positivo con un intervalo de confianza que no englobaba el valor nulo fueron: seguimiento de HTP, valvulopatía, derrame pericárdico y sospecha de cardiopatía hipertensiva.

Sorprende la baja sensibilidad del ecocardiograma realizado para la valoración de la insuficiencia cardíaca, la sospecha de cardiopatía isquémica y la sospecha de HTP en casos de hiperventilación crónica, dilatación de las arterias pulmonares o dilatación de las cavidades derechas. Esto podría explicarse por el bajo número de pruebas solicitadas por estos motivos. No obstante, se precisarían estudios posteriores para confirmar estos datos.

## CONCLUSIONES

La historia natural de esta enfermedad es desconocida. Por tanto, no se pueden extraer conclusiones de cara al futuro sobre los enfermos con SAT, tengan o no afección cardiovascular. De ahí que siga siendo necesario llevar a cabo un seguimiento de estos pacientes con el objetivo no sólo de mejorar su asistencia, sino también de detectar temporalmente posibles nuevas complicaciones y prevenirlas en la medida de lo posible.

Aunque este estudio no permite extraer conclusiones generales acerca de las enfermedades cardiovasculares globales de los pacientes afectados por el SAT, es un primer acercamiento y sienta una sólida base para futuros proyectos que continúen esta línea de investigación.

La ecocardiografía se presenta como la técnica adecuada para este objetivo y, salvo en algún caso aislado, la seguiremos indicando, ya que ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de las complicaciones más graves del SAT, como la HTP. Con estos resultados nos consolidamos en la posición que adoptamos al comienzo de esta labor de seguimiento frente al cribado y seguimiento de la HTP, el de rastrearla exhaustivamente en todos los pacientes que estén en alguna de las situaciones que consideramos como sospechosas de esta complicación. Aunque no existen estudios comparativos sobre el rendimiento de la ecocardiografía en comparación con el cateterismo para el diagnóstico de HTP en esta cohorte de pacientes, como se han hecho en otras enfermedades como la esclerodermia<sup>28</sup>, parece razonable realizar el seguimiento de esta enfermedad con esta técnica no invasiva. No se descarta, para estudios posteriores, la valoración de otras técnicas diagnósticas para completar el estudio de estos pacientes.

Las similitudes de esta enfermedad con otras, como el síndrome eosinofilia-mialgia, también aumentan el interés sobre las posibles conclusiones a las que podemos ir llegando tras el estudio y seguimiento de los pacientes con SAT.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fernández Rubio F, Fernández Fernández-Arroyo JM, Fernández Fernández-Arroyo AJ. Epidemiología clínica del síndrome tóxico. *Anales del Instituto de Medicina Benéfica* 1983;18:49-71.
- Kilbourne EM, Rigau-Pérez JG, Heath CW Jr, Zack MM, Falk H, Martin-Marcos M, et al. Clinical epidemiology of toxic-oil syndrome. Manifestations of a new illness. *N Engl J Med* 1983;309:1408-14.
- Gutiérrez C, Gaspar L, Muro R, Kreisler M, Ferriz P. Autoimmunity in patients with Spanish toxic oil syndrome. *Lancet* 1983;1: 644.
- Ladona M, Izquierdo-Martínez M, Posada de la Paz M, De la Torre R, Ampurdanes C, Segura J, et al. Pharmacogenetic profile of xenobiotic enzyme metabolism in survivors of Spanish toxic oil syndrome. *Environmental Health Perspectives* 2001;109:369-75.
- Abaitua Borda I, Posada de la Paz M. Clinical findings. En: *Toxic oil syndrome: current knowledge and future perspective*. Copenhagen: WHO Regional Publications, European Series n.º 42, 1992; p. 27-38.
- Gómez de la Cámara A, Posada de la Paz M, Abaitua Borda I, Barainca Oyague MT, Abaira Santos V, Ruiz-Navarro MD, et al. Health status measurement in toxic oil syndrome. *J Clin Epidemiol* 1998;51:867-73.
- Kilbourne EM, Posada de la Paz M, Abaitua Borda I. Toxic oil syndrome: a current clinical and epidemiological summary, including comparisons with the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:711-7.
- James TN, Gómez-Sánchez MA, Martínez-Tello FJ, Posada de la Paz M, Abaitua-Borda I, Soldevilla LB. Cardiac abnormalities in the toxic oil syndrome, with comparative observations on the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1367-79.
- James TN, Posada de la Paz M, Abaitua-Borda I, Gómez-Sánchez MA, Martínez-Tello FJ, Soldevilla LB. Histologic abnormalities of large and small coronary arteries, neural structures, and the conduction system of the heart found in postmortem studies of individuals dying from the toxic oil syndrome. *Am Heart J* 1991; 121:803-15.
- Gómez Sánchez MA, Sáenz de la Calzada C, Gómez-Pajuelo C, Martínez-Tello FJ, Mestre de Juan MJ, James TN. Clinical and pathologic manifestations of pulmonary vascular disease in the toxic oil syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1539-45.
- Bruschke AV, James TN. Seminar on cardiovascular manifestations of the toxic oil syndrome and related conditions. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:707-10.
- Gómez Recio M, Martínez Elbal L, Rodrigo López JL, Salva Aliern J, Alcázar Albajar J, Zarco Gutiérrez P. Hipertensión pulmonar en el síndrome tóxico. *N Arch Fac Med* 1983;41:237-43.
- Gómez Sánchez MA, Gómez Pajuelo C, Romanyk Cabrera J, Domínguez López MJ, Regato Pajares R. Hipertensión pulmonar en el síndrome tóxico. *N Arch Fac Med* 1983;41:385-6.
- Gómez Sánchez MA, Mestre de Juan MJ, Gómez-Pajuelo C, López JI, Díaz de Atauri MJ, Martínez-Tello FJ. Pulmonary hypertension due to toxic oil syndrome. A clinicopathologic study. *Chest* 1989;95:325-31.
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111-7.
- Rich S. Primary pulmonary hypertension. En: Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Companies, 2001; p. 1506-8.
- Mestre de Juan MJ, Martínez Tello FJ, Gómez Pajuelo C, Sáenz de la Calzada C, Moya Mur JL, Tascon Pérez JC, et al. Severe pulmonary arterial hypertension due to toxic oil syndrome: a new cause of plexogenic arteriopathy. *Cor Vasa* 1990;32:218-24.
- Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997;95:1686-744.
- Gómez Sánchez MA, Díaz de Atauri MJ, Alonso Gutiérrez M, Martín Escribano P, Sáenz de la Calzada C, Gómez Pajuelo C, et al. Dynamic pulmonary arterial hypertension: a new form of pulmonary hypertension in patients with impaired pulmonary diffusing capacity due to toxic oil syndrome. *Cor Vasa* 1990;32:211-7.
- Martín Escribano P, Díaz de Atauri MJ, Gómez Sánchez MA. Persistence of respiratory abnormalities four years after the onset of toxic oil syndrome. *Chest* 1991;100:336-9.
- Rich S, editor. Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension 1998. Evian, France, 6-10 september 1998, cosponsored by the World Health Organization [consultado 14/04/2000]. Disponible en: <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
- Altman DG, Bland JM. Diagnostic test 1: sensitivity and specificity. *BMJ* 1994;308:1552.
- Altman DG, Bland JM. Diagnostic test 2: predictive values. *BMJ* 1994;309:102.
- Martín Escribano P, Díaz de Atauri MJ, Gómez Sánchez MA. Estudio de la patología pulmonar del síndrome tóxico en el momento actual. Proyecto de investigación n.º 133/84. Madrid: Plan Nacional Síndrome Tóxico, Ministerio de la Presidencia, 1985.
- López Sendón J, Gómez Sánchez MA, Mestre de Juan MJ. Pulmonary hypertension in the toxic oil syndrome. En: Fishman AP, editor. *The pulmonary circulation: normal and abnormal*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1990; p. 388.
- Martín Álvarez H, Plaza Cano M, Estirado de Cabo E, García de Aguinaga M, Izquierdo Martínez M, Posada de la Paz M. Hallazgos clínicos y analíticos en pacientes afectados por el síndrome del aceite tóxico. Estudio de una cohorte de 758 pacientes. *Rev Clin Esp* 2000;200:305-9.
- González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, Lozano Vidal JV, Llisterri Caro JL, García Acuña JM, González Maqueda I. Impacto de la hipertensión en las cardiopatías en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:139-49.
- Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:239-43.