



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Estudio Clínico-Epidemiológico de Tumores
Cardiacos (Mixomas y Fibroelastomas).
Experiencia de Tres Décadas**

D. Joaquín Pérez Andreu

2016

**UNIVERSIDAD DE
MURCIA**



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE TUMORES CARDIACOS (MIXOMAS
Y FIBROELASTOMAS). EXPERIENCIA DE TRES DÉCADAS**

DOCTORANDO

JOAQUÍN PÉREZ ANDREU

DIRECTORES

DR. JOSÉ MARÍA ARRIBAS LEAL

DR. FRANCISCO MARÍN ORTUÑO

TUTOR

DR. ARCADIO GARCÍA ALBEROLA

A mi mujer Elena y a mi hijo Joaquín

AGRADECIMIENTOS

- A mis directores de tesis:

Al Doctor José María Arribas por estar disponible a cualquier hora y día desde cualquier lugar del mundo. Hacer esta tesis a distancia parecía un reto imposible pero con amigos como tú se ha hecho realidad.

Al Doctor (colega y amigo) Francisco Marin. Gracias por mantener siempre un nivel de excelencia en tus correcciones y sabios consejos.

- A todos los miembros (presentes y pasados) del Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Virgen de la Arrixaca por ayudar a mi formación como cirujano.

- Al Dr Arcas por ser un referente desde siempre. “La vida es más fácil siendo Sanchos pero siempre hay que aspirar a ser Quijotes”.

- Al Dr Caffarena por su enseñanza de la cirugía cardíaca infantil y sus consejos personales.

- Al Dr Abella por confiar y apostar por mí.

- A mis padres, Joaquín y Beni, por vuestro estoico esfuerzo durante estos 33 años y permitir que mis sueños se hagan realidad.

- A la otra mujer de mi vida, la Dra Virginia Pérez Andreu, por poner siempre el listón un poco más alto y ayudarme a superarlo.

- A Pablo, mi *otro hermano*.

- A mi sostén y respaldo. A mi aliento y fuerza constante. A mi energía. A Elena, eterna luz en medio de tantas sombras.

“La victoria y el fracaso son dos impostores y hay que recibirlos con idéntica serenidad y un saludable punto de desdén”

Rudyard Kipling

ÍNDICE

ÍNDICE.....	6
ABREVIATURAS.....	17
RESUMEN	19
1. INTRODUCCIÓN	23
1.1 REVISIÓN HISTÓRICA	27
1.2 AVANCES TECNOLÓGICOS	31
1.3 CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	34
1.3.1 CLASIFICACIÓN DE TUMORES DEL CORAZÓN Y GRANDES VASOS.....	34
1.3.2 EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA.....	41
1.3.3 TUMORES CARDIACOS PRIMARIOS.....	43
1.3.3.1 TUMORES CARDIACOS PRIMARIOS EN MENORES DE 18 AÑOS.....	45
1.3.3.2 TUMORES CARDIACOS PRIMARIOS MALIGNOS.....	46
1.3.3.3 METÁSTASIS CARDIACAS.....	48
1.4 MIXOMA CARDIACO	50
1.4.1 INTRODUCCIÓN	50
1.4.2 ORIGEN DEL MIXOMA CARDIACO.....	51
1.4.3 HISTOLOGÍA	55
1.4.4 BIOLOGÍA TUMORAL.....	57
1.4.5 CLÍNICA DE PRESENTACIÓN	58
1.4.6 ANOMALÍAS GENÉTICAS	59
1.4.7 ANGIOGÉNESIS Y PROLIFERACIÓN.....	64
1.4.8 MALIGNIDAD.....	65
1.4.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	66
1.4.10 TRATAMIENTO	68
1.4.11 PRONÓSTICO.....	69
1.5 FIBROELASTOMA PAPILAR.....	70

1.5.1 INTRODUCCIÓN	70
1.5.2 ETIOLOGÍA.....	70
1.5.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	71
1.5.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA. ANÁLISIS MACROSCÓPICO	72
1.5.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA. ANÁLISIS MICROSCÓPICO	73
1.5.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	74
1.5.7 DIAGNÓSTICO	76
1.5.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	77
1.5.9 TRATAMIENTO	79
1.5.10 PRONÓSTICO.....	79
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	83
3. PACIENTES Y MÉTODO.....	87
3.1 PACIENTES	88
3.1.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	88
3.1.2 RECOGIDA DE DATOS.....	89
3.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	90
3.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	90
3.1.5 VARIABLES DEL ESTUDIO	91
3.1.5.1 VARIABLES PREOPERATORIAS.....	91
3.1.5.2 VARIABLES INTRAOPERATORIAS	93
3.1.5.3 VARIABLES POSTOPERATORIAS	95
3.1.5.4 VARIABLES DE ANATOMÍA PATOLÓGICA	96
3.2 MÉTODO.....	98
3.2.1 PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO	98
3.2.2 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	99
3.2.2.1 MANEJO ANESTÉSICO Y SISTEMA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.....	99
3.2.2.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA	101
3.3 ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.....	104
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	107

4. RESULTADOS.....	109
4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA SERIE GLOBAL.....	110
4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO SUBGRUPO MIXOMAS.....	111
4.2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS.....	111
4.2.2 ESTUDIO INCIDENCIA AJUSTADA POR EDAD DE MIXOMAS EN LA REGIÓN DE MURCIA.....	116
4.2.3 FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN.....	121
4.2.4 VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....	124
4.2.5 VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	125
4.2.6 VARIABLES ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	128
4.3 ANÁLISIS INFERENCIAL SUBGRUPO MIXOMAS.....	129
4.3.1 ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS.....	129
4.3.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS.....	142
4.4 ANÁLISIS DESCRIPTIVO SUBGRUPO FIBROELASTOMAS.....	144
4.4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS.....	144
4.4.2 FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN.....	148
4.4.3 VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....	151
4.4.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS.....	153
4.4.5 VARIABLES ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	154
4.5 ESTADÍSTICA INFERENCIAL EN EL SUBGRUPO FIBROELASTOMAS.....	156
4.5.1 ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS.....	156
4.5.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS.....	161
4.6 ANÁLISIS UNIVARIANTE COMPARATIVO ENTRE MIXOMAS Y FIBROELASTOMAS.....	162
4.7 ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MIXOMAS Y FIBROELASTOMAS RESPECTO A LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS.....	168
4.8 ANÁLISIS SUPERVIVENCIA.....	178
4.9 ANÁLISIS RECIDIVA TUMORAL.....	179
5. DISCUSIÓN.....	181
5.1 MIXOMA.....	182
5.1.1 INCIDENCIA DEL MIXOMA CARDIACO.....	182

5.1.2 MIXOMA Y CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES	185
5.1.3 MIXOMA Y CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO	186
5.1.4 MIXOMA Y MANEJO MÉDICO-QUIRÚRGICO.....	187
5.1.5 MIXOMA Y EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA.....	187
5.1.6 MIXOMA Y RECIDIVA TUMORAL.....	190
5.2 FIBROELASTOMAS	194
5.2.1 FIBROELASTOMA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	194
5.2.2 FIBROELASTOMA Y CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO	196
5.2.3 FIBROELASTOMA Y MANEJO MÉDICO-QUIRÚRGICO.....	197
5.2.4 FIBROELASTOMA Y EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA	199
5.3 TUMOR CARDIACO COMO CAUSA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	202
5.3.1 TAMAÑO TUMORAL Y RIESGO NEUROLÓGICO	202
5.3.2 EDAD Y RIESGO NEUROLÓGICO	204
5.3.3 RELACIÓN ENTRE CLÍNICA Y NEUROIMÁGEN	210
5.3.4 CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS EVENTOS NEUROLÓGICOS Y TUMORES CARDIACOS	212
5.3.5 PRONÓSTICO NEUROLÓGICO	213
6.LIMITACIONES DEL ESTUDIO	217
7. CONCLUSIONES	221
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	225
9. ANEXOS.....	265
ANEXO 1. DICTAMEN FAVORABLE DEL CEIC.....	266
ANEXO 2. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA	267
ANEXO 3. ARTÍCULO CIENTÍFICO	268
ANEXO 4. ESCALA NIHSS	269

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de “Tumores cardiacos y de grandes vasos” según la <i>AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)</i>	37
Tabla 2. Clasificación histológica de tumores cardiacos según la OMS (Organización Mundial de la Salud).....	38
Tabla 3. Clasificación de tumores cardiacos y grandes vasos basada en la diferenciación celular y la importancia clínica según Amano	39
Tabla 4. Tumores del corazón y pericardio.....	40
Tabla 5. Variabilidad en la incidencia de tumores cardiacos.....	42
Tabla 6. Edad susceptible de diagnóstico de tumor cardiaco primario según la <i>AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)</i>	44
Tabla 7. Incidencia de tumores originados en el corazón en la infancia (< 16 años) según la <i>AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)</i>	45
Tabla 8. Sistema de clasificación de sarcomas de la <i>FNCLCC (Fédération Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer)</i>	47
Tabla 9. Perfil inmunohistoquímico del mixoma cardiaco	54
Tabla 10. Componentes del síndrome mixomatoso.....	61
Tabla 11. Diagnóstico diferencial de los tumores cardiacos	67
Tabla 12. Distribución de la incidencia de mixomas en las nueve áreas de salud de la Región de Murcia.....	113
Tabla 13. Incidencia de factores de riesgo cardiovascular y otras enfermedades concomitantes en la población de mixomas.	114
Tabla 14. Tipos histológicos de tumores asociados en pacientes diagnosticados de mixoma.	115
Tabla 15. Censo poblacional de la Región de Murcia del año 2001.	117
Tabla 16. Incidencia de mixomas en la Región de Murcia estandarizada por edad.	118
Tabla 17. Coeficientes de regresión lineal para casos de mixomas diagnosticados por quinquenio.	119
Tabla 18. Formas de presentación clínica en el subgrupo mixomas.	122
Tabla 19. Electrocardiograma al ingreso en el subgrupo mixomas.	123
Tabla 20. Variables intraoperatorias en la cirugía de mixoma.	124
Tabla 21. Eventos adversos en el subgrupo mixomas.	126

Tabla 22. Variables histopatológicas en el subgrupo mixoma.	128
Tabla 23. Eventos adversos en el subgrupo mixomas.	129
Tabla 24. Análisis univariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA (factores de riesgo cardiovascular)	130
Tabla 25. Análisis univariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA (clínica al diagnóstico)	131
Tabla 26. Análisis univariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA (cirugía).	132
Tabla 27. Análisis univariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA (anatomía patológica).	133
Tabla 28. Análisis univariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO (factores de riesgo cardiovascular).	134
Tabla 29. Análisis univariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO (clínica al diagnóstico).	135
Tabla 30. Análisis univariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO (cirugía).	136
Tabla 31. Análisis univariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO (anatomía patológica).	137
Tabla 32. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (factores de riesgo cardiovascular)	138
Tabla 33. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (clínica al diagnóstico).	139
Tabla 34. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (cirugía).	140
Tabla 35. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (anatomía patológica)	141
Tabla 36. Análisis multivariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA.....	142
Tabla 37. Análisis multivariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO	143
Tabla 38. Distribución de la incidencia de fibroelastomas en las nueve áreas de salud de la Región de Murcia.	145
Tabla 39. Incidencia de factores de riesgo cardiovascular y otras enfermedades concomitantes en la población de fibroelastomas.	146
Tabla 40. Tipos histológicos de tumores asociados en pacientes diagnosticados de fibroelastoma papilar.	147
Tabla 41. Formas de presentación clínica en el subgrupo fibroelastoma.	149
Tabla 42. ECG al ingreso en el subgrupo fibroelastomas.	150
Tabla 43. Variables intraoperatorias en la cirugía de fibroelastoma.....	152

Tabla 44. Eventos adversos en subgrupo fibroelastomas.	154
Tabla 45. Variables histopatológicas en el subgrupo fibroelastomas.	155
Tabla 46. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (factores de riesgo cardiovascular).	157
Tabla 47. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (clínica al diagnóstico).	158
Tabla 48. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (cirugía).....	159
Tabla 49. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (anatomía patológica).	160
Tabla 50. Análisis multivariante de los factores relacionados con evento adverso combinado.	161
Tabla 51. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades.	163
Tabla 52. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en clínica de presentación.	164
Tabla 53. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en variables intraoperatorias.	165
Tabla 54. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en variables postoperatorias.	166
Tabla 55. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en variables anatomía patológica.	167
Tabla 56. Variables clínicas, de neuroimagen y evolutivas de los veinte pacientes con debut neurológico.....	169
Tabla 57. Arteria cerebral afecta en 20 pacientes con debut neurológico.....	173
Tabla 58. Localización de los infartos cerebrales en veinte pacientes con debut neurológico.....	173
Tabla 59. Clínica de inicio en veinte pacientes con debut neurológico.....	174
Tabla 60. Clasificación <i>TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Subtype Classification)</i> para fuentes cardioembólicas de medio y alto riesgo de ictus isquémico	207
Tabla 61. Causas de cardioembolia según la clasificación <i>ASCO (phenotypic)</i>	208

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Muestra anatomopatológica de un mixoma cardiaco 29

Ilustración 2. RNM de un mixoma cardiaco..... 33

Ilustración 3. Componentes glandulares en un mixoma cardiaco..... 56

Ilustración 4. Células típicas del mixoma cardiaco 56

Ilustración 5. Características típicas clínicas del síndrome de Carney..... 62

Ilustración 6. Ideograma del cromosoma 17 mostrando la localización del locus del complejo Carney y el gen *PRKAR1α* 63

Ilustración 7. Fibroelastoma papilar 80

Ilustración 8. Excrecencias de Lambl. 81

Ilustración 9. Fibroelastoma papilar 82

Ilustración 10. TAC craneal de paciente con clínica neurológica..... 176

Ilustración 11. TAC de paciente de paciente con clínica neurológica..... 177

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribución por edad de mixomas y fibroelastomas. 110

Gráfico 2. Distribución por sexo de mixomas y fibroelastomas 110

Gráfico 3. Serie evolutiva de los casos diagnosticados de mixoma 112

Gráfico 4. Diagrama de dispersión de casos de mixoma por quinquenios..... 119

Gráfico 5. Formas de presentación clínica agrupada en el subgrupo mixomas 123

Gráfico 6. Serie evolutiva de los casos diagnosticados de fibroelastoma. 144

Gráfico 7. Formas de presentación clínica agrupada en el subgrupo fibroelastomas..... 150

Gráfico 8. Curva ROC del diámetro del tumor en pacientes con evento neurológico..... 175

Gráfico 9. Supervivencia acumulada según el tipo histológico de tumor a cinco años..... 178

Gráfico 10. Tasa de recidiva según el tipo histológico de tumor a cinco años 179

Gráfico 11. Incidencia ictus isquémico por edades. 205

Gráfico 12. Grado de discapacidad según cada nivel de la escala Rankin 214

ABREVIATURAS

(por orden alfabético)

ACV: accidente cerebrovascular

AFIP: Armed Forces Institute of Pathology

AIT: accidente isquémico transitorio

AT: anuloplastia tricuspídea

BAV: Bloqueo auriculoventricular

bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico

CEC: circulación extracorpórea

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos

CRM: cirugía de revascularización miocárdica

DE: desviación estándar

DLP: dislipemia

DM: diabetes mellitus

ECG: electrocardiograma

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

FEP: fibroelastoma papilar

HFM: histiocitoma fibroso pleomórfico maligno

HTA: hipertensión arterial

IAE: incidencia ajustada por edad

IAM: infarto agudo de miocardio

IL: interleuquina

INE: Instituto Nacional de Estadística

MC: mixoma cardiaco

MCP-1: proteína-1 quemoatáctica monocítica

MMP: metaloproteasas

MUC: mucinas

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

RNM: resonancia nuclear magnética

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SVMi: sustitución de válvula mitral

TAC: tomografía axial computarizada

TCA: tiempo de coagulación activado

TP: timidin fosforilasa

UCI: unidad de cuidados intensivos

UIK: unidades inhibidoras de Kalikreina

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

RESUMEN

Las neoplasias del sistema cardiovascular son entidades poco frecuentes y difíciles de clasificar. Existen pocas series en la literatura que describan la epidemiología, presentación clínica y pronóstico a largo plazo tras el tratamiento médico o quirúrgico, sobre todo de las formas benignas más frecuentes (mixomas y fibroelastomas papilares).

Material y métodos

Se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados y tratados de mixoma y/o fibroelastoma papilar desde 1976 hasta 2016. Se revisaron los informes de anatomía patológica de muestras procedentes del quirófano de cirugía cardiovascular. Se recogieron los datos de historias clínicas, laboratorio y pruebas complementarias de todos aquellos pacientes identificados. Se realizó un análisis de los pacientes que habían tenido un evento neurológico como manifestación clínica inicial y se estudió la relación que guardaba el tamaño tumoral con la probabilidad de tener clínica neurológica.

Objetivos

Realizar un análisis epidemiológico de la incidencia de mixoma cardiaco en la Región de Murcia. Estudiar el perfil clínico de ambos tipos tumorales.

Resultados

Un total de 85 pacientes diagnosticados de tumores cardiacos (63 mixomas y 22 fibroelastomas) han sido recogidos y analizados en el presente estudio.

En el subgrupo de mixoma se encontró que la edad media de los pacientes al diagnóstico de mixoma fue de $57,30 \pm 13,70$ años. Un 26,50% (n=13) de pacientes con

mixoma habían sido diagnosticados previamente de algún otro tipo de neoplasia. La disnea fue el síntoma más frecuente al diagnóstico: 36,50% (n=23) mientras que la obstrucción valvular fue la entidad clínica de presentación más frecuente: 28,60% (n=18) seguido del ACV: 25,40% (n=16). Cuatro pacientes (6,30%) presentaron una recidiva tumoral. De los 63 pacientes de la serie, 20 (31,70%) presentaron alguna arritmia postoperatoria estando previamente en ritmo sinusal.

El estudio epidemiológico de la incidencia de mixoma en la Región de Murcia objetivó una incidencia ajustada por edad de la población mundial de 0,16 por 100.000 habitantes encontrándose, además, un aumento significativo del número de casos de mixomas diagnosticados en los últimos dos quinquenios de la serie (coeficiente Beta = 0,906; p=0,005 IC 95%: 1,732-5,768).

En el subgrupo de fibroelastomas se objetivó que la edad media de los pacientes al diagnóstico era de $61,10 \pm 11,90$ años. Un 31,80% (n=7) de los pacientes con fibroelastoma habían sido diagnosticados de algún otro tipo de neoplasia previamente. Un total de 4 pacientes (18,20%) debutaron con un ACV. Las cirugías asociadas a la de exéresis del tumor llegaron a alcanzar hasta un 60% (n=13). De los 22 pacientes de la serie, seis (27,30%) presentaron algún episodio de fibrilación auricular postoperatoria estando preoperatoriamente en ritmo sinusal.

El tamaño medio del mixoma en pacientes que habían tenido un evento neurológico fue significativamente más pequeño que aquellos pacientes que no habían tenido clínica neurológica ($3,66 \pm 1,03$ cm vs $5,24 \pm 1,45$ cm; p=0,0001).

Conclusiones

La incidencia de mixomas en esta serie ha sido mayor en el periodo 2002-2014 que en el periodo anterior (1990-2001).

La elevada comorbilidad con otras neoplasias (26,50%) pone de manifiesto la necesidad de estudios diagnósticos más exhaustivos ante el hallazgo de un mixoma cardiaco, con el fin de descartar otro tipo de cáncer simultáneamente en el mismo paciente.

La elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de patología valvular en pacientes con fibroelastoma en esta serie pone en duda que el fibroelastoma sea realmente un tumor primario benigno cardiaco.

En ambos tipos tumorales la incidencia de ictus isquémico como manifestación clínica inicial fue elevada.

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios cardiacos son entidades raras y de histogénesis incierta sin que existan, hoy en día, evidencias establecidas en cuanto al tratamiento más óptimo en cada uno de ellos y en las variantes malignas, en particular. Al escaso número de pacientes se le añade la variabilidad histopatológica y la aparición, en muchos casos, de fibrosis, calcificación o trombosis, que pueden dificultar el diagnóstico final entre las formas benignas, pseudotumorales y malignas. En todos ellos, las manifestaciones clínicas pueden ser variables dependiendo de la localización y del grado de infiltración tumoral y la escisión quirúrgica, cuando es posible, se mantiene como la única herramienta que ha demostrado ser eficaz en la prevención de síntomas y en la recidiva tumoral¹.

Se ha establecido clasificaciones de estas neoplasias en función de la diferenciación que adopten sus células². Así, en el caso de neoplasias benignas compuestas por células musculares hablaríamos de los siguientes tipos: rabdomioma, hamartoma de miocitos cardiacos maduros y cardiomiopatía histiocítica. El mixoma cardiaco y el fibroelastoma papilar se estratifican como de origen mesenquimal pluripotencial y el fibroma cardiaco y el tumor miofibroblástico inflamatorio derivados de células miofibroblásticas. Otros tumores benignos serían los propios del tejido vascular tales como el hemangioma o el tumor del nodo atrioventricular. Los tumores malignos primarios seguirían el mismo esquema de clasificación en función de la diferenciación celular estableciéndose los siguientes tipos: angiosarcoma, sarcoma cardiaco intimal, hemangioendotelioma epiteliode, histiocitoma fibroso pleomórfico maligno, osteosarcoma, rabdomiosarcoma (edad predominantemente pediátrica), leiomiosarcoma, fibrosarcoma/mixosarcoma, sarcoma sinovial, liposarcoma, schwannoma maligno y linfoma maligno. A nivel pericárdico se definen el mesotelioma maligno, tumores metastásicos y la infiltración leucémica pericárdica³.

Los datos acerca de la incidencia de estas neoplasias son derivados de series históricas de autopsias, oscilando los valores publicados en la literatura entre 0,0017% y 0,03% sin que existan, hoy en día, estudios acerca de la influencia que podrían tener variabilidades poblacionales o determinados factores de riesgo en la aparición de estos tumores³. Además, con el avance de la tecnología y la mejora en las técnicas diagnósticas, surgen dudas de las verdaderas tasas de incidencia de estos tumores, sobre todo de los más comunes.

El mixoma cardiaco (24-37% del total de las formas benignas) se mantiene como el tumor cardiaco primario más frecuente, con un pico de incidencia entre los 40 y los 50 años, afectando más a mujeres que a hombres⁴. Las manifestaciones clínicas son variables siendo algunas de ellas especialmente graves (debut con ictus isquémico) o potencialmente letales (obstrucción de válvulas cardiacas)⁵. Un 90 % de los casos son esporádicos, estando el 10% restante asociado a formas familiares dentro del complejo Carney. Las causas genéticas que influyen en la recidiva tumoral, sobre todo para casos familiares, han sido identificadas (papel del gen PRKAR1A); sin embargo, poco se conoce acerca de cuáles serían los factores que condicionarían una recurrencia en el caso de los mixomas esporádicos⁶.

El fibroelastoma papilar, con una incidencia mucho menor que el mixoma cardiaco (7-8%), sería el segundo o tercer tumor primario cardiaco en frecuencia (según la serie consultada), y del que siguen existiendo muchas dudas de su verdadero origen³. Con una apariencia macro y microscópica muy característica, es una forma benigna que aparece a mayor edad (a partir de los 60 años), con una predilección en su localización en el endocardio valvular. A pesar de ser de mucho menor tamaño que el mixoma, el perfil de debut neurológico sigue siendo una de las clínicas más importantes, pudiendo ser también una causa de ictus isquémico⁷. La concurrencia de factores de riesgo cardiovascular en

aquellos pacientes que desarrollan esta neoplasia ha puesto en duda la etiología tumoral de esta entidad surgiendo nuevas hipótesis acerca del verdadero origen del fibroelastoma papilar⁸.

1.1 REVISIÓN HISTÓRICA

Hasta el año 1950, el diagnóstico de los tumores cardiacos era una mera curiosidad que se encontraba en las autopsias. La primera descripción de un tumor cardiaco se remonta al año 1559 cuando Realdo Columbus hacía mención a esta entidad en su libro *“De Re Anatomica”*⁹. Mientras realizaba la autopsia del cuerpo del Cardenal Gambaro de Brescia, descubrió una masa en el ventrículo izquierdo que, en latín, definió de la siguiente forma: *“In Cardinali Gambara Brixiano tumorem praedurum, et ad ovi magnitudinem in sinistro cordis ventriculo Romae vidi, ubi illum in affinium gratiam dissecarem”*. Un tumor sólido con la forma de un huevo que, más adelante, se demostraría que correspondía a un trombo mural apical postinfarto más que a una verdadera neoplasia.

Más adelante, en 1666, Marcelo Malpighi escribía *“De pólipo cordis”*; uno de los apéndices de *“De viscerum structura”* en el que realizaba una exhaustiva descripción de algo parecido a un pólipo intracardiaco¹⁰. Posteriormente, según Perlstein¹¹, los primeros casos de tumores cardiacos son los descritos por Boneti en 1700 y Morgagni en 1762. Sin embargo, según postula Gattel¹², el primer diagnóstico correcto de tumor cardiaco *antemortem* fue el realizado por Pawloswki. En 1931, Yater¹³ publicaba la primera clasificación de los tumores cardiacos primarios, no tan diferente a la usada actualmente. El primer diagnóstico clínico de un tumor cardiaco (un sarcoma) fue publicado en 1934 por Barnes et al¹⁴.

El primer libro sobre tumores cardiacos fue el publicado por Ivan Mahaim en 1945 con el título *“Les tumeurs et les polypes du coeur: etude anatomo-clinique”*¹⁵ basado en observaciones *postmortem* y revisiones literarias. Este libro describe que el mixoma cardiaco (MC) (en francés *“le polype”* dada su semejanza con un pólipo gástrico

pedunculado) podía debutar con síncope o disnea, debido a la obstrucción del orificio valvular auriculoventricular; con oclusión vascular periférica, por embolia de fragmentos tumorales o ser totalmente asintomático siendo un hallazgo incidental (*“les polypes silencieux”*).

En el artículo titulado *“Tumors of the heart: review of the subject and report of one hundred and fifty cases”* que data del año 1951, Richard Prichard¹⁶ escribió: *“...the most common cardiac tumour (cardiac myxoma) has never been diagnosed antemortem...”*) y adoptaba una actitud pesimista respecto a la resección quirúrgica de estos tumores *“...of the surgical treatment of these tumours we never heard”*. En el mismo año, Goldberg et al¹⁷ publicaban el primer diagnóstico de MC *antemortem* usando angiografía.

Si el descubrimiento y diagnóstico de estas entidades fue un camino largo, no menos fue el de su tratamiento. En 1934, Beck¹⁸ realizó la escisión de un teratoma intrapericárdico mientras que, en 1951, Maurer¹⁹ resecó un lipoma intrapericárdico. Los primeros abordajes quirúrgicos de un MC se remontan a 1952, año en el que Bahnson y Newman²⁰ resecaron un mixoma de la aurícula derecha, vía toracotomía derecha, usando un corto periodo de oclusión de cava y en normotermia. El paciente falleció a las 24 horas por complicaciones relacionadas con la hemostasia y desbalance hidroelectrolítico. Fue en 1954 cuando Crafoord²¹ resecó con éxito un MC de aurícula izquierda usando circulación extracorpórea así como también haría un año después Bigelow²² empleando hipotermia. En 1957 y 1958 se publicaron cirugías con éxito en MC de aurícula derecha^{23,24}. En 1959, Kay²⁵ resecó el primer mixoma ventricular izquierdo. El primer MC ventricular derecho fue operado con éxito en 1960²⁶. En 1963, a pesar de los avances quirúrgicos, solo 60 casos de MC habían

La sospecha clínica apoyada con las imágenes de angiografía se mantuvo durante décadas como la única herramienta para el diagnóstico de las masas tumorales teniendo, el patólogo, que establecer el histotipo de la neoplasia *in vivo*. Sin embargo, el punto de inflexión en el diagnóstico y tratamiento de estos tumores, tuvo lugar en los años 80 con la aparición de las técnicas de imagen no invasivas, sobre todo la ecocardiografía; la cual, conjuntamente con la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética cardíaca (RNM), mejoraron ostensiblemente el diagnóstico y, por consiguiente, los resultados quirúrgicos²⁹.

El papel del patólogo es ahora establecer la naturaleza de la masa reseada (no neoplásica, neoplasia benigna o neoplasia maligna) y realizar el diagnóstico diferencial con neoplasias secundarias. La llegada de las técnicas inmunohistoquímicas para caracterizar marcadores antigénicos, usando anticuerpos monoclonales o policlonales, ha permitido un avance en el diagnóstico de los tumores cardíacos primarios y secundarios²⁹.

1.2 AVANCES TECNOLÓGICOS

En las últimas dos décadas, varios progresos en el diagnóstico y tratamiento de los tumores cardíacos han tenido lugar:

1. Biopsia endomiocárdica. Las muestras tisulares para establecer la naturaleza neoplásica de la masa pueden obtenerse mediante un abordaje quirúrgico por toracotomía o mediante biopsia endomiocárdica. En esta última técnica, el miotomo se introduce de forma anterógrada en las cavidades derechas, a través de la vena femoral o yugular o, de forma retrógrada, a través de la arteria femoral. Este procedimiento, eco guiado, evita la agresividad de la toracotomía permitiendo, a su vez, mejorar el plan de tratamiento. Al mismo tiempo, es útil en tumores irresecables o que requieren un estudio histológico previo al inicio de un tratamiento quimioterápico, como es el caso de los linfomas¹.

2. Diagnóstico ecocardiográfico prenatal. Los tumores cardíacos son raros durante la vida intrauterina y postnatal. Esta enfermedad es la responsable del 0,08 % de los niños remitidos a un centro de cardiología pediátrica^{30,31}. En 1982 apareció publicado el primer caso de diagnóstico prenatal de una tumoración cardíaca³² y, a partir de entonces, los casos publicados han sido numerosos³³. El desarrollo de los equipos de ecocardiografía así como el cribado de malformaciones durante el embarazo han permitido identificar pequeños tumores cardíacos, asintomáticos y que pasaban inadvertidos. Al mismo tiempo, se nos permite estudiar de manera no invasiva las consecuencias hemodinámicas de estos tumores en el corazón identificando aquellos pacientes que serían subsidiarios de exploraciones más invasivas (angiografías, cateterismos) o incluso de corrección quirúrgica. Galindo et al³³ publicaban en 2002 el primer estudio retrospectivo de diagnóstico prenatal

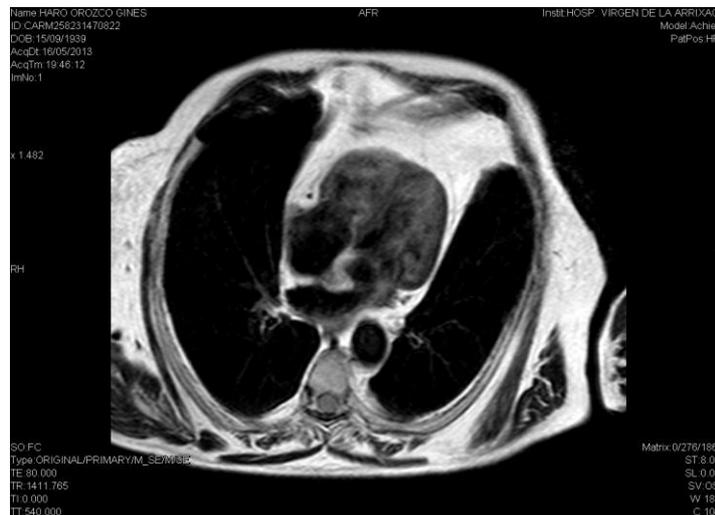
de tumores cardiacos fetales durante 9 años en España.

3. Trasplante cardiaco. El trasplante cardiaco ortotópico es una opción extrema en casos de tumores benignos irreseables o tumores malignos infiltrantes sin metástasis extracardiacas. Sin embargo, se ha demostrado que dos tercios de los pacientes fallecen de recurrencia local o metástasis a distancia durante el primer año post trasplante. Además, la escasa disponibilidad de órganos es otro factor limitante a tener en cuenta en esta cohorte de pacientes³⁴.

4. RNM y TAC. La RNM es el mejor procedimiento diagnóstico no invasivo en tumores cardiacos para valorar situación, morfología, dimensiones, extensión, relaciones topográficas e infiltración en estructuras vecinas. Asimismo, la RNM tiene la gran ventaja de poder diferenciar entre tumor y trombo. El TAC tendría la ventaja de una mejor resolución espacial en el caso de afectación pleural, pulmonar o mediastínica pero con la limitación de altas dosis de radiación³⁵.

La ecocardiografía sigue siendo el patrón oro para la detección precoz de masas cardiacas y el seguimiento postoperatorio, siendo la RNM y el TAC herramientas muy útiles pero complementarias³⁶.

Ilustración 2. Resonancia cardiaca de un paciente de nuestra serie con una masa localizada en la aurícula izquierda y anclada al septo interauricular.



1.3 CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores del sistema cardiovascular, benignos o malignos, son entidades muy raras e infrecuentes y que, en muchas ocasiones, no se ajustan al concepto de tumor o neoplasia propiamente dicho. Según la localización tumoral podríamos hablar de tumores intracavitarios, localizados en el septum cardiaco, pericardio o grandes vasos. Al mismo tiempo, se ha postulado una clasificación en función del tipo histológico³⁷. Sin embargo, el origen incierto de muchos de estos tumores, dificulta esta diferenciación³⁸. Un claro ejemplo lo tendríamos con el MC, de origen no aclarado y compuesto por varios tipos celulares similares a los encontrados en epitelio, endotelio, nervio o tejido mesenquimal indiferenciado, y con una potencial diferenciación a tejidos como vasos sanguíneos, estructuras glandulares o hueso³⁹. El sarcoma, un tipo de tumor maligno cardiovascular, a pesar de su baja incidencia se ha encontrado en diferentes tejidos y con una histología indiferenciada hasta la fecha a pesar del uso de las últimas técnicas diagnósticas como la inmunohistoquímica, microscopía electrónica o análisis genético⁴⁰.

1.3.1 CLASIFICACIÓN DE TUMORES DEL CORAZÓN Y GRANDES VASOS

Una de las principales clasificaciones de tumores del sistema cardiovascular fue la publicada en 1996 por el *Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)* de Washington, basada en la observación de 386 casos de tumores cardiacos primarios⁴¹. En esta clasificación se diferenciaba entre benignos y malignos. Los sarcomas de la aorta, de la arteria pulmonar, de la vena cava inferior y la leiomiomatosis venosa eran incluidos en otra categoría. Los tumores cardiacos benignos eran divididos en tumores de histogénesis incierta, tumores de músculo cardiaco, tumores de tejido fibroso, tumores vasculares y lesiones *tumor-like*, tumores y proliferaciones de la grasa, tumores y lesiones *tumor-like* de células mesoteliales,

tumores de tejido neural, tumores de músculo liso, heterotopias y tumores de tejido ectópico. Los tumores malignos fueron clasificados como sarcomas, tumores malignos de células germinales, tumores hematológicos, sarcoma granulocítico, tumores malignos mesoteliales y metástasis (tabla 1).

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2004⁴², dividía los tumores cardiacos en tres categorías: benignos y lesiones *tumor-like*, malignos y pericárdicos. Los tumores benignos fueron clasificados en función de la diferenciación celular. El MC y el fibroelastoma papilar (FEP) fueron clasificados de origen mesenquimal pluripotencial. Esta división solo incluía aquellos tumores benignos más frecuentes, dejando fuera a los que tienen menos incidencia, como son los tumores de células neurales o los derivados de células de músculo liso. Sin embargo, las principales diferencias entre la clasificación de la OMS y la de la AFIP residía sobre todo en los tumores malignos. Primero, el hemangioendotelioma epitelioides, típicamente definido como un tumor benigno, fue clasificado dentro de los malignos. Además, el sarcoma indiferenciado, definido hasta entonces como de origen desconocido es unido para formar una única entidad: histiocitoma fibroso pleomórfico maligno (HFM)/sarcoma pleomórfico indiferenciado. El mesenquimoma maligno, osteosarcoma, condrosarcoma y otros sarcomas no fueron clasificados como entidades independientes, sino bajo el nombre también de HFM/sarcoma pleomórfico indiferenciado, y el tumor previamente denominado mixosarcoma pasó a ser considerado como fibrosarcoma mixoide (tabla 2).

En 2011, tomando como referencia la clasificación de la AFIP y la de la OMS y teniendo en cuenta la importancia clínica, Amano et al⁴³ propusieron una nueva división en tumores benignos, malignos, tumores cardiacos ectópicos y otros tumores. Los tumores benignos eran clasificados en tumores cardiacos y lesiones *tumor-like* debido a trastornos

hematológicos o inmunológicos. La esclerosis relacionada con la IgG4 era incluida en esta clasificación como un tumor cardíaco, a pesar de ser una enfermedad inmunológica sistémica y formar lesiones en las glándulas salivares, páncreas y corazón. Además, la inmunodeficiencia asociada al trastorno linfoproliferativo del SIDA también fue incluida en esta categoría (tabla 3).

En 2015, la OMS publicó su cuarta edición de la “Clasificación de los tumores del corazón y pericardio”⁴⁴ con la división entre benignos, malignos y de origen incierto así como secciones aparte para los tumores de células germinales y tumores del pericardio. Hay importantes actualizaciones en la clasificación de los sarcomas con un énfasis especial en su localización más frecuente, la aurícula izquierda. Además, se hace hincapié en los nuevos hallazgos genéticos en mixomas: las mutaciones somáticas del gen PRKAR1A que subraya la importancia de esta alteración en la patogénesis de estos tumores (tabla 4).

Tabla 1. Clasificación de “Tumores cardíacos y de grandes vasos” según la AFIP (*Armed Forces Institute of Pathology*). Adaptado de referencia 41.

Tumores cardíacos benignos	Tumores cardíacos malignos
Tumores de histogénesis incierta	Sarcomas
Mixoma	Angiosarcoma
Fibroelastoma papilar	Histiocitoma fibroso maligno
Tumores del músculo cardíaco	Sarcoma no clasificado
Rabdomioma	Mixosarcoma
Cardiomiopatía histiocitoide (hamartoma de las células de Purkinje)	Fibrosarcoma
Hamartomas misceláneos	Leiomiomasarcoma
Tumores de tejido fibroso	Rabdomiosarcoma
Fibroma	Osteosarcoma
Tumor fibroso solitario del pericardio	Sarcoma sinovial
Histiocitoma fibroso benigno	Schwannoma maligno
Pseudotumor inflamatorio	Mesenquimoma maligno
Tumores vasculares y lesiones pseudotumorales	Hemangiopericitoma maligno
Hemangioma	Sarcoma de Kaposi
Hemangioendotelioma	Tumor de células germinales maligno
Hemangiopericitoma	Tumores hematológicos
Linfangioma	Linfoma
Tumores y proliferaciones grasas	Sarcoma granulocítico
Hipertrofia lipomatosa, septum interauricular	Tumores malignos mesoteliales
Hamartoma lipomatoso de válvulas cardíacas	Mesotelioma maligno
Corazón graso	Metástasis cardíacas
Tumores y lesiones pseudotumorales de células mesoteliales	Sarcoma de aorta y arteria pulmonar
Quistes mesoteliales	Sarcoma luminal (intimal)
Excrecencias cardíacas incidentales mesoteliales/monocíticas	Histiocitoma fibroso maligno
Papiloma mesotelial	Angiosarcoma
Tumores del tejido neural	Osteosarcoma
Tumor de células granular	Condrosarcoma
Schwannoma/neurofibroma	Leiomiomasarcoma
Paraganglioma	Angiosarcoma
Tumores del músculo liso	Sarcoma de vena cava inferior
Leiomioma	Leiomiomasarcoma mural
Liomiomatosis intravascular	Sarcoma luminal (intimal)
Heterotopias y tumores de tejido ectópico	Leiomiomas venosos
Quiste broncogénico	
Tumores de la región del nodo auriculoventricular	
Teratoma	
Tiroide ectópico	
Timoma intrapericárdico	

Tabla 2. Clasificación histológica de tumores cardiacos según la OMS. Adaptado de referencia 42.

Tumores benignos y lesiones pseudotumorales	Tumores malignos
Tumores de diferenciación celular muscular	Sarcomas cardíacos
1.Rabdomioma	1.Angiosarcoma
2.Cardiomiopatía histiocitoide/Hamartoma de células de Purkinje	2.Hemangioendotelioma epitelioides
3.Hamartoma de miocitos cardíacos maduros	3.Histiocitoma fibroso pleomórfico maligno/Pseudotumor inflamatorio
4.Rabdomioma celular adulto	4.Fibrosarcoma y Fibrosarcoma mixoide
Tumor mesenquimal pluripotencial	5.Rabdomiosarcoma
1.Mixoma cardíaco	6.Leiomiosarcoma
2.Fibroelastoma papilar	7.Sarcoma sinovial
Hemangioma	8.Liposarcoma
Tumores de diferenciación celular miofibroblástica	Linfoma cardíaco
1.Fibroma cardíaco	Metástasis cardíacas
2.Tumor miofibroblástico inflamatorio/Pseudotumor inflamatorio	Tumores pericárdicos
Lipoma cardíaco	1.Tumor fibroso solitario
Tumor quístico del nodo auriculoventricular	2.Mesotelioma maligno
	3.Tumor de células germinales
	Metástasis pericárdicas

Tabla 3. Clasificación de tumores cardiacos y grandes vasos basada en la diferenciación celular y la importancia clínica según Amano. Adaptado de referencia 43.

Tumores benignos	Tumores malignos
<u>I. Tumores cardiacos</u>	<u>I. Tumores cardiacos originados del corazón</u>
Tumores específicos cardiacos	1. Angiosarcoma
1. Mixoma cardiaco	2. Sarcoma intimal cardiaco
2. Fibroelastoma papilar	3. Hemangioendotelioma epitelioides
	4. Histiocitoma fibroso pleomórfico maligno/sarcoma pleomórfico indiferenciado
Tumores y lesiones pseudotumorales de diferenciación celular muscular	5. Osteosarcoma
3. Rbdomioma	6. Rbdomiosarcoma
4. Leiomioma	7. Leiomiosarcoma
5. Cardiomiopatía histiocitoide/Hamartoma de las células de Purkinje	8. Fibrosarcoma/mixosarcoma
	9. Sarcoma sinovial
Tumores de fibroblastos y diferenciación celular miofibroblástica	10. Liposarcoma
6. Fibroma cardiaco	11. Schwannoma maligno
7. Tumor miofibroblástico inflamatorio/Pseudotumor inflamatorio	12. Linfoma maligno
	<u>II. Metástasis cardiacas</u>
Tumor vascular y diferenciación vascular linfática	1. Invasión directa
8. Hemangioma	2. Metástasis
9. Angiomiolipoma	
10. Hemangiopericitoma	<u>III. Tumores de extensión intravascular</u>
11. Linfangioma	1. Carcinoma de células renales
	2. Leiomiomatosis venosa
Tumores y lesiones pseudotumorales de diferenciación celular adipocítica	<u>IV. Tumores pericárdicos</u>
12. Hipertrofia lipomatosa	1. Mesotelioma maligno
13. Lipoma	2. Tumores metastásicos
14. Hamartoma lipomatoso de válvulas cardiacas	3. Infiltración leucémica pericárdica
Tumores de células nerviosas	
15. Tumor celular granular	
16. Paraganglioma	
17. Neurofibroma	
18. Neurinoma/Schwannoma	
Otros tumores cardiacos y lesiones pseudotumorales	
19. Teratoma	
20. Hamartoma	
21. Tumor quístico del nodo auriculoventricular	
<u>II. Tumores pericárdicos y lesiones pseudotumorales</u>	
22. Tumor fibroso solitario del pericardio	
23. Papiloma mesotelial	
24. Timoma intrapericárdico/timoma pericárdico	
25. Quiste pericárdico	
	Hiperplasia ectópica/Tumores ectópicos. Otros
	1. Bocio aberrante/Heterotopia tiroidea/Tiroides ectópico
	2. Quiste broncogénico
	3. Excrecencia cardíaca incidental mesotelial/monocítica
	4. Quiste sanguíneo
	5. Enfermedad esclerosante relacionada con IgG4.
	6. Trastorno linfoproliferativo asociado a inmunodeficiencia
	7. Granulomatosis Wegener
	8. Tumor amorfo calcificado
	9. Trombo

Tabla 4. Tumores del corazón y pericardio. Adaptado de referencia 44.

Tumores benignos y lesiones pseudotumorales	ICD-O Códigos
Rabdomioma	8900/0
Cardiomiopatía histiocitoide	
Hamartoma de miocitos cardiacos maduros	
Rabdomioma celular adulto	8904/0
Mixoma cardiaco	8840/0
Fibroelastoma papilar	
Hemangioma	9120/0
Hemangioma capilar	9131/0
Hemangioma cavernoso	9121/0
Malformación arteriovenosa	9123/0
Hemangioma intramuscular	9132/0
Fibroma cardiaco	8810/0
Lipoma	8850/0
Tumor quístico del nodo auriculoventricular	8454/0
Tumor de células granulares	9580/0
Schwannoma	9560/0
Tumor de comportamiento biológico incierto	
Tumor miofibroblástico inflamatorio	8825/1
Paranglioma	8680/1
Tumor de células germinales	
Teratoma maduro	9080/0
Teratoma inmaduro	9080/3
Tumor de Yolk	9071/3
Tumores malignos	
Angiosarcoma	9120/3
Sarcoma pleomórfico indiferenciado	8830/3
Osteosarcoma	9180/3
Mixofibrosarcoma	8811/3
Leiomiomasarcoma	8890/3
Rabdomiosarcoma	8900/3
Sarcoma sinovial	9040/3
Sarcomas misceláneos	
Linfomas cardiacos	
Metástasis	
Tumores del pericardio	
Tumor fibroso solitario	8815/1
Maligno	8815/3
Angiosarcoma	9120/3
Sarcoma sinovial	9040/3
Mesotelioma maligno	9050/3
Tumores de células germinales	
Teratoma maduro	9080/0
Teratoma inmaduro	9080/3
Tumor de Yolk	9071/3

1.3.2 EPIDEMIOLOGÍA E INCIDENCIA

La incidencia de tumores cardiacos primarios en la población general sigue siendo desconocida y está basada en estudios *postmortem* existiendo una amplia variabilidad según las series: desde 0,33 hasta 0,0017%³⁷ (tabla 5).

Este amplio rango de incidencia es debido a los criterios para el diagnóstico patológico y a que los datos son extraídos de los resultados de autopsias. Los datos epidemiológicos están ampliamente sesgados por donde y cuando fueron recogidos y pueden no reflejar la incidencia real en la población^{45,46}. Pollia y Gogol⁴⁷ publicaron la incidencia más alta de tumores cardiacos primarios: 0,33% (154 casos) en autopsias de 46.072 casos mientras que Straus y Merliss⁴⁸ publicaron la incidencia más baja, 0,0017% (8 casos) en autopsias de 480.000 casos. Esta disparidad se vuelve a hacer presente en las series históricas de un único centro. Tal es el caso de la serie de autopsias de tumores cardiacos primarios en la Clínica Mayo en el periodo comprendido entre 1915-1931: 0,047%⁴⁹. Cuando se convirtió en el centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de estas entidades la incidencia aumentó a un 0,17% desde 1954-1979. En Japón, Mukai et al⁵⁰ publican incidencias tan bajas de tumores cardiacos primarios como de 1 caso (0,038%) por 2.649 autopsias de pacientes fallecidos por cáncer en el periodo entre 1976-1985. En estudios más recientes se publican tasas de 0,056% de tumores cardiacos primarios (56 casos por 100.000 autopsias) y de 1,23% de tumores cardiacos secundarios (123 casos por 10.000 autopsias)⁵¹. Hoy en día se acepta que la incidencia aproximada de tumores cardiacos primarios es de 1 cada 2.000 autopsias y de tumores cardiacos secundarios de 1 cada 100 autopsias con una ratio secundarios/primarios de 20:1⁵². En cualquier caso, estas cifras deben ser tenidas en cuenta con cautela dada la ausencia de estudios

epidemiológicos de la incidencia de estos tumores así como la influencia que podrían tener diferentes cohortes poblacionales y/o estratos de edad.

Tabla 5. Variabilidad en la incidencia de tumores cardiacos. Adaptado de referencia 37.

Autores	Año publicación	Casos autopsia	Tumores cardiacos primarios	Incidencia (%)
Pollia y Gogol	1936	46,072	154	0.33
Benjamin	1939	40,000	12	0.003
Straus y Merliss	1945	480,000	8	0.0017
Mayo Clinic Lymburner Wold	1915-1931 1954-1979	8,550 23,673	4 41	0.047 0.17
Mukai	1988	2,649	1	0.038
Reynen	1996	731,309	15,357	0.021

1.3.3 TUMORES CARDIACOS PRIMARIOS

La incidencia de tumores cardiacos primarios ha variado a lo largo de los años. En los datos de la AFIP⁴¹ el MC es el tumor más común (24,40%-30%), seguido del angiosarcoma (7,30-8,50%) y del FEP (8%). Los tumores benignos son más comunes en este orden: MC, FEP, rabdomioma, fibroma, hemangioma y tumor quístico del nódulo auriculoventricular. Los tumores malignos son más comunes en este orden: angiosarcoma, sarcoma indiferenciado e histiocitoma fibroso maligno (tabla 6). En comparación con los adultos, la incidencia de tumores cardiacos en niños es muy baja. En este grupo de edad, los porcentajes de rabdomioma y fibroma son especialmente altos así como la cardiomiopatía histiocitoide. El MC, sin embargo, es el tumor más infrecuente.

El rabdomioma es considerado un tumor específico de la edad pediátrica llegando, en ocasiones, a desaparecer en el curso de observación del mismo⁵³. En los niños, los tumores cardiacos primarios malignos son extremadamente raros y el leiomioma, el sarcoma indiferenciado y el rabdomiosarcoma son los únicos publicados⁵³. En este sentido, la edad en la que los diferentes tipos de tumores cardiacos son diagnosticados también varía. De acuerdo con los datos de la AFIP⁴¹ el rabdomioma y el teratoma ocurren en la infancia; el rabdomiosarcoma y el fibroma cardiaco son propios de la adolescencia mientras que el mesotelioma, la hiperplasia lipomatosa y el FEP tienden a aparecer en la senectud^{41,45,54}.

Tabla 6. Edad susceptible de diagnóstico de tumor cardíaco primario. Modificado de referencia 45.

Tumores	AFIP	Endo (años)	Amano (años)
Teratoma	16 semanas		
Rabdomioma	33 semanas		
Fibroma	13 años		
Rabdomiosarcoma	15 años		50,50
Hemangioma	31 años		
Tumor quístico del nodo AV	33 años		
Todos los sarcomas	41 años		67,20
Mixoma	50 años	58,50	64
Mesotelioma	57 años		
Angiosarcoma			57,40
Fibroelastoma papilar	59 años		70,90
Hipertrofia lipomatosa	64 años		
Leiomiomasarcoma			69,80

1.3.3.1 TUMORES CARDIACOS PRIMARIOS EN MENORES DE 18 AÑOS

La prevalencia de tumores cardiacos en edad pediátrica no es fácil de analizar. Los exámenes postmortem revelan una incidencia global que varía desde 0,028% hasta 0,08% siendo un 14,20% tumores que afectan a pacientes menores de 16 años⁵⁵.

Basado en los datos del Hospital Infantil de Boston⁵⁶, el diagnóstico de tumor cardiaco fue posible en 67 niños de 38.952 que fueron evaluados entre 1980 y 1998 (0,17%). Posiblemente, la incidencia real de esta enfermedad es mayor que la estimada debida, sobre todo, a la mejora en las técnicas diagnósticas. A pesar de que el MC es el tumor cardiaco más frecuente en adultos, en la población pediátrica el tumor más frecuente es el rbdomioma (45%) seguido del fibroma (25%), MC (10-15%) y teratomas intrapericárdicos (10%). Además, el rbdomioma es la neoplasia cardiaca más común en neonatos y niños hasta la adolescencia mientras que el MC ocurre más frecuentemente a partir de esta⁵⁷.

Tabla 7. Incidencia de tumores originados en el corazón en la infancia (menores de 16 años) según la AFIP. Modificado de referencias 41 y 58.

Tumores	AFIP < 1 año	< 16 años	Becker < 16 años
Benignos			
Mixoma	0	4 (7,10%)	0
Rbdomioma	19 (54,30%)	20 (35,70%)	9 (42,90%)
Fibroma	8 (22,90%)	13 (23,20%)	5 (23,80%)
Cardiomiopatía histiocitoide	2 (5,70%)	2 (3,60%)	2 (9,50%)
Hemangioma	1 (2,90%)	2 (3,60%)	2 (9,50%)
Tumor quístico del nodo AV	1 (2,90%)	2 (3,60%)	0
Pseudotumor inflamatorio	0	1 (1,80%)	0
Teratoma	1 (2,90%)	1 (1,80%)	0
Lipoma	0	0	1 (4,80%)
Total	32 (91,30%)	45 (80,40%)	19 (90,50%)
Malignos			
Rbdomiosarcoma	1 (2,90%)	3 (5,40%)	0
Angiosarcoma	0	1 (1,80%)	0
Sarcoma indiferenciado	1 (2,90%)	3 (5,40%)	1 (4,80%)
Histiocitoma fibroso maligno	1 (2,90%)	0	0
Leiomiomasarcoma	1 (2,90%)	1 (1,80%)	1 (4,80%)
Fibrosarcoma	0	1 (1,80%)	0
Mixosarcoma	0	1 (1,80%)	0
Total	3 (8,70%)	11 (19,60%)	2 (9,50%)
Total	35	56	21

1.3.3.2 TUMORES CARDIACOS PRIMARIOS MALIGNOS

Los tumores cardiacos primarios malignos del corazón son entidades muy raras y están representados básicamente por sarcomas, linfomas primarios y tumores pericárdicos malignos⁴⁵.

No existe clasificación TNM para tumores primarios malignos del corazón y, dada su baja incidencia, no existe un sistema que clasifique por gravedad los sarcomas, de manera que hemos de basarnos en los criterios usados para tumores de tejido blando no cardiacos⁵². Los principales parámetros son el índice mitótico y la extensión de la necrosis tumoral. Normalmente, se reconocen tres grados de malignidad: G1, bajo grado; G2, grado intermedio y G3, alto grado. La clasificación de la FNCLCC (Fédération Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer)⁵⁹ está basada en la evaluación de tres variables: diferenciación tumoral, índice mitótico y cantidad de necrosis tumoral. Cada una de ellas recibe una graduación siendo el grado histológico definitivo la suma de las tres. Se ha demostrado que esta clasificación es el principal factor predictivo de metástasis extracardiaca en el sarcoma pleomórfico, sarcoma indiferenciado y sarcoma sinovial (tabla 8).

Tabla 8. Sistema de clasificación de sarcomas de la Fédération Nationale des Centre de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC). Adaptado de referencia 59.

Diferenciación tumoral	
1 punto	Sarcomas similares al tejido mesenquimal adulto normal (ej. leiomiosarcoma de bajo grado)
2 puntos	Sarcomas con histología bien definida (ej. Fibrosarcoma mixoide)
3 puntos	Sarcoma indiferenciado, angiosarcoma
Recuento mitótico	
1 punto	0-9 mitosis por 10 CGA*
2 puntos	10-19 mitosis por 10 CGA
3 puntos	≥20 mitosis por 10 CGA
Necrosis tumoral	
0 puntos	No necrosis
1 punto	< 50% necrosis tumoral
2 puntos	> 50% necrosis tumoral
Grado histológico	
Grado 1 (G1)	Puntuación total 2,3
Grado 2 (G2)	Puntuación total 4,5
Grado 3 (G3)	Puntuación total 6,7,8

* CGA: campos de gran aumento

1.3.3.3 METÁSTASIS CARDIACAS

Las vías de acceso de las metástasis de tumores de otros órganos al corazón o al pericardio son la invasión directa a través de órganos vecinos como el pulmón, mediastino o esófago; metástasis linfática o hemática; extensión de tumores de las venas cavas o las venas pulmonares o una combinación de las anteriores³⁷. La incidencia de metástasis cardiacas es mayor que la de tumores cardiacos primarios malignos. Lymburner publicó una incidencia de metástasis cardiacas de 0,60% (52 casos) y de tumores cardiacos malignos de 0,047% (4 casos) en 8.550 autopsias con una ratio de 13:149⁴⁹. Mukai et al⁵⁰ observaron, durante un periodo de 10 años, solo un único caso de mesotelioma primario maligno (0,038%) identificado en la revisión de 2.649 autopsias mientras que hubo 407 casos (15,40%) de metástasis en corazón o pericardio. Butany et al⁶⁰ encontraron dos casos de tumores cardiacos malignos primarios (0,017%) y 264 casos de metástasis en corazón (2,30%) en un total de 11.432 autopsias.

El cáncer de pulmón es el tumor primario más frecuente que ocasiona metástasis cardiacas seguido del cáncer de mama, melanoma, leucemia y linfoma maligno^{50,60}. Bussani et al⁶¹ en su estudio de 18.751 autopsias, encontraron 622 casos (9,10%) de tumores malignos que habían metastatizado a corazón. El mesotelioma pleural maligno mostró la incidencia más alta de metástasis (48,40%) seguido del melanoma maligno (27,80%) y el adenocarcinoma de pulmón (21%). La incidencia según el tipo histológico de cáncer de pulmón también variaba: adenocarcinoma (21%), carcinoma indiferenciado (19,50%), carcinoma de células escamosas (18,20%) y carcinoma broncoalveolar (9,80%).

Mukai et al⁵⁰ objetivaron, tras el análisis de 407 casos de metástasis en el corazón, 169 producidas en miocardio (41,50%), seguido de epicardio en 136 casos (33,40%), pericardio en 78 casos (19,20%) y endocardio en 24 casos (5,90%). Butany et al⁶⁰ estudiaron 193 casos de metástasis en el corazón. De ellas, 127 habían sido en pericardio (65,80%), 56 en miocardio (29%), 48 en epicardio (24,90%) y 6 en endocardio (3,10%).

A pesar de la idea de que la incidencia de metástasis en corazón de tumores malignos no ha aumentado con el tiempo, Mukai et al⁵⁰ publicaron un aumento de 9,70% en 1976 a un 15,40% en 1988 mientras que Al-Mamgani et al⁶² demostraron un incremento desde un 3,80% en 1975 hasta un 7,10% en la actualidad.

1.4 MIXOMA CARDIACO

1.4.1 INTRODUCCIÓN

El MC es la neoplasia cardíaca primaria más frecuente llegando a suponer un 50% del total de los tumores cardíacos^{63,64}. Un 80% de los MC se localizan en la aurícula izquierda, de los cuales, el 75% se encuentran adheridos al septum interauricular. De un 7-20% se localizan en la aurícula derecha. El resto, menos de un 10%, son biauriculares, localizados en ventrículo derecho o en ventrículo izquierdo⁶⁵⁻⁶⁷. Suelen ser tumores simples y, más raramente, múltiples o familiares como en el síndrome de Carney⁶⁸⁻⁷². El origen incierto de los MC parece guardar relación con células angiogénicas subendocárdicas o células mesenquimales primitivas multipotenciales cercanas a la fosa oval, las cuales podrían diferenciarse en una gran variedad de células: epiteliales, hematopoyéticas y musculares⁶³. A pesar de que muchos casos son descubiertos de forma incidental, se reconocen en muchos pacientes síntomas constitucionales (secundarios a la liberación de citoquinas); síntomas por obstrucción intracardiaca o embolias centrales o periféricas que pueden simular otras neoplasias o patología no neoplásica^{73,74}. Estas características tumorales junto con su capacidad de recidiva en el caso de resecciones incompletas, ha llevado a cuestionar su carácter benigno y su posibilidad de metastatizar^{39,75}. Evidencia reciente, basada en modernos criterios histológicos y técnicas diagnósticas (inmunohistoquímica y biología molecular), revelan que los MC son neoplasias benignas de proliferación lenta y que hay que diferenciarlos del *sarcoma mixoide* que comparte similitud morfológica pero con un comportamiento maligno y un peor pronóstico^{76,77}.

1.4.2 ORIGEN DEL MIXOMA CARDIACO

El origen y la histopatogenia del MC siguen siendo motivo de controversia. Las células son histológica e histogenéticamente diferentes a las células fusiformes de los mixomas de partes blandas. Además, la heterogeneidad en la expresión de proteínas de diversas líneas celulares ha llevado a la hipótesis de que los MC se originan de células mesenquimatosas primitivas pluripotenciales, “células de reserva subendoteliales”, con capacidad para diferenciarse en diversas líneas celulares (endotelial, epitelial, fibroblástica, hematopoyética o muscular). Estas células podrían residir en la fosa oval y en el endocardio cercano y ser remanentes embrionarios retenidos anormalmente durante eventos de migración en el desarrollo temprano del corazón⁷⁸⁻⁸³.

En 1951, Prichard describió un tipo de estructura microscópica localizada en el septo interauricular que podría guardar relación con la génesis del MC¹⁶. Con el fin de confirmar la relación entre los cuerpos de Prichard y el MC, Acebo et al⁸⁴ examinaron histológicamente 100 fosas ovas y sus anomalías endocárdicas. Se usaron anticuerpos para detectar vimentina, CD31, CD34, proteína S100, trombomodulina, calretinina, c-kit (CD117) y receptor del factor de crecimiento de la tirosin quinasa. Se encontraron estructuras similares a las descritas por Prichard en un 12% de los septum interauriculares y, mayoritariamente, en el lado izquierdo de la fosa oval. Los corazones con estas estructuras pertenecían a pacientes 10 años mayores que aquellos que carecían de las mismas. Inmunohistoquímicamente, las células que componían las estructuras de Prichard eran positivas para vimentina, CD31, CD34 y trombomodulina y negativas para la proteína S100, calretinina y c-kit. Estas células parecían ser células endoteliales maduras y no células primitivas multipotenciales, concluyendo que no

existía relación aparente entre las estructuras de Prichard y los MC sino más bien un fenómeno relacionado con la edad (tabla 9).

Recientemente se ha sugerido que el MC podría provenir de una célula progenitora de cardiomiocitos, debido a que sus células expresan factores de transcripción específicos propios de un fenotipo primitivo cardiomiocítico (Nkx 2.5/Csx, eHAND, GAT4 y MEF2) y por la expresión de actina, propia de cardiomiocitos durante el desarrollo temprano embrionario⁷⁶.

Estudios de epigenética ofrecen nuevas posibilidades acerca del origen del MC. Se ha detectado la existencia de determinados fenómenos de reactivación de los genes tempranos embrionarios del corazón, que podrían contribuir al desarrollo del MC en la vida adulta¹¹. Barah y Parida⁸⁵ identificaron un grupo común de genes involucrados en el desarrollo cardiaco: Nkx 2.5/CSX, GATA4, HOX HAND, MYOD, SOC4-6, S-100 y TGF y que están presentes en algunos casos de MC. Esta activación de genes podría ser secundaria a algún fenómeno epigenético como la metilación de ADN (en residuos de citosina/islas CpG), modificación de histonas o al remplazo por isoformas alternativas y/o ARN no codificante, que desempeña un papel importante en el control postranscripcional de genes regulatorios. Se podría especular que la histogénesis de los componentes glandulares estuviera relacionada con un proceso teratomatoso o de malformación celular o a eventos de diferenciación divergentes de las células tumorales^{74,86}. También se ha sugerido que los componentes glandulares de los MC podrían corresponder a remanentes embrionarios del intestino anterior, epitelio bronquial, alveolar o mesotelial, pero ninguno de estos se ha identificado definitivamente como el origen del componente glandular^{87,88}.

El origen trombótico del MC también ha sido estudiado⁷⁶. En 1975, Salyer et al⁸⁹ realizaban un extenso estudio anatomopatológico con 466 trombos murales cardiacos, 66 muestras de trombos por endocarditis no bacterianas, 25 MC y 12 lesiones endocárdicas papilares. Observaron que, al igual que los trombos intracavitarios cardiacos, los MC tenían un crecimiento lento y, a menudo, estaban cubiertos de restos de material trombótico. Al mismo tiempo, compartían características similares a las de un trombo organizado (depósitos mucoides y metaplasia cartilaginosa y/u ósea). Sin embargo, los MC poseían una capacidad de crecimiento derivado de una vascularización muy bien definida proveniente de un tejido de granulación basal (del cual los trombos carecían) así como unas células neoplásicas típicas.

Tabla 9. Perfil inmunohistoquímico del mixoma cardiaco. Adaptado de referencia 41.

ANTÍGENO	Células mixoma	Porcentaje positividad
Citokeratina	Negativa	21%
Vimentina	Positiva	88%
Marcadores endoteliales		
Factor VII	Variable	37%
UEA	Variable	55%
CD34	Variable	80%
Marcadores musculares		
Desmina	Negativa	42%
SMA	Variable	50%
Marcadores neurales		
NSE	Variable	50%
Proteína S-100	Variable	54%
Sinaptofisina	Variable	41%
Marcadores histiocíticos		
Kp-1	Negativa	0%
AAC	Positiva	100%

1.4.3 HISTOLOGÍA

El MC está compuesto fundamentalmente de una matriz rica en mucopolisacáridos que le confiere el típico aspecto mixoide. Junto a este estroma se encuentran estructuras fibrilares y numerosos vasos sanguíneos de pared delgada acompañando a las típicas células del MC (células lepídicas) (del griego *lepis* = en forma de escama)⁴¹. Estas células pueden encontrarse aisladas o, más frecuentemente, formando estructuras perivasculares en forma de nidos. Asociados a estas estructuras, podemos encontrar diversos fenómenos hemorrágicos, infiltración inflamatoria, depósitos de hemosiderina, calcificaciones distróficas (con áreas escleróticas y tejido de granulación) y osificación metaplásica con focos de necrosis⁹⁰.

El pedículo del MC está constituido mayoritariamente por tejido fibroso y vasos de grueso calibre incluyendo arteriolas con hiperplasia en la media o la íntima. En la base del MC podemos encontrar infiltración del tejido endocárdico o miocárdico subyacente. Histológicamente, la infiltración está constituida por un estroma mixoide junto con células lepídicas que se abre paso entre los miocitos cardiacos⁹¹.

Ilustración 3. Componentes glandulares en un mixoma cardiaco. Estos componentes se mezclan imperceptiblemente con el resto de la lesión mixoide. Adaptado de referencia 92.

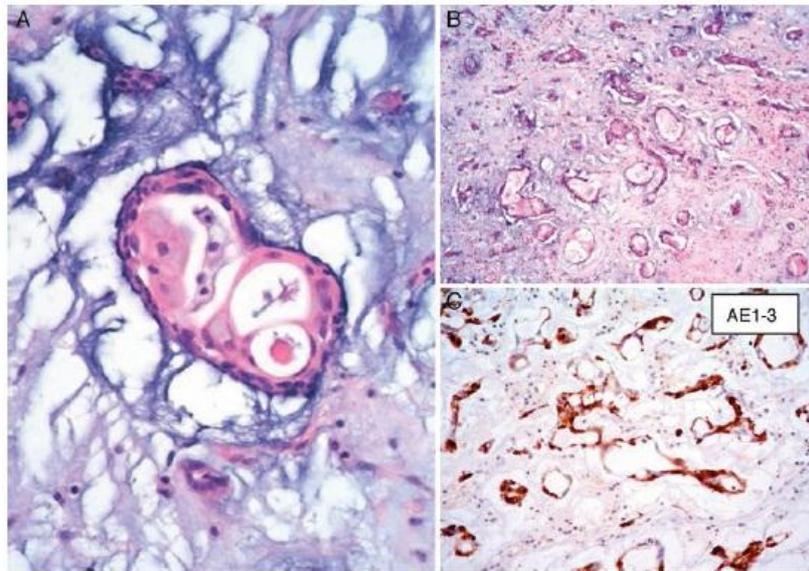
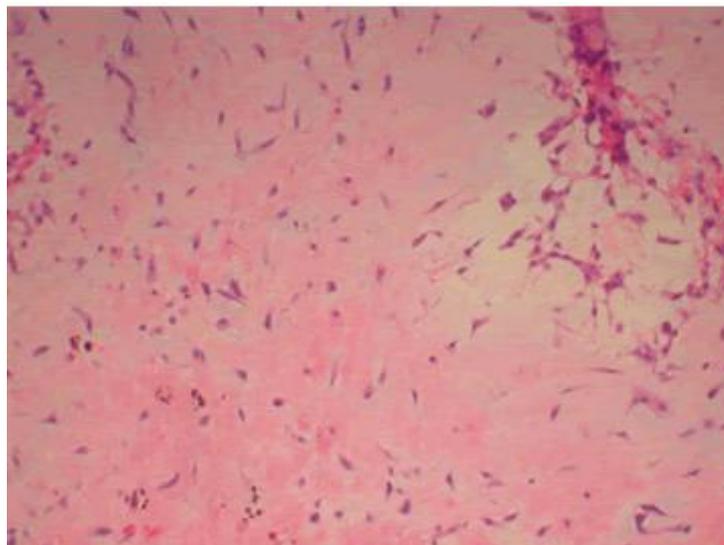


Ilustración 4. Células típicas del mixoma cardiaco. Se identifica la presencia de células ligeramente fusiformes o estrelladas en medio de un estroma laxo de apariencia mixoide con múltiples áreas de hemorragia. No se observan mitosis ni necrosis. Adaptado de referencia 93.



1.4.4 BIOLOGIA TUMORAL

La velocidad de crecimiento del MC suele ser lenta; alrededor de 0,15 cm por mes ó 1,80 cm por año, correspondiendo a un aumento de peso del tumor de 1,20 a 14 g por año. Este crecimiento se ve afectado por la suma de varios fenómenos como la trombosis, hemorragia o fragmentación^{94,95}.

La sobreexpresión de metaloproteasas (MMP) 2 y 9 se ha encontrado en MC que producen fenómenos embólicos, postulándose que el riesgo de embolia tumoral aumenta con una mayor degradación de la matriz extracelular tumoral⁹⁶. La presencia de mucinas (MUC) también aumentaría el riesgo de embolia tumoral. En concreto, la MUC1 implicaría un mayor riesgo de fenómenos embólicos en comparación con otras como la MUC2 o la MUC5AC⁹⁷.

Un aumento de los niveles séricos de interleuquina (IL) 6 o α -1 globulina se encuentra de manera constante en los pacientes con MC y se ha propuesto como un marcador de accidente embólico, representando un fenómeno inmunológico causado por un remodelado del tumor⁹⁸. Hay artículos que relacionan el tamaño tumoral (estimado por el diámetro máximo) con un mayor nivel sérico de IL-6 y α -1 globulina⁹⁹.

Recientemente se ha identificado a la plakofilina-2 como proteína de unión celular en MC, previamente hallada solo en rhabdomyosarcomas. La presencia de plakofilina-2, junto con la cadherina-11 en MC, abriría nuevas puertas para el estudio de las uniones intercelulares y crecimiento tumoral así como nuevos conceptos terapéuticos¹⁰⁰.

1.4.5 CLÍNICA DE PRESENTACIÓN

Las formas clínicas de presentación del MC son variables, siendo las más frecuentes los síntomas de obstrucción intracardiaca, embolias sistémicas y síntomas constitucionales. El síndrome constitucional consiste en fiebre, mal estar general y pérdida de peso e irá asociado a alteraciones analíticas como anemia, aumento de VSG e hipergammaglobulinemia que pueden aparecer si no en el diagnóstico inicial sí a lo largo de la enfermedad⁴¹.

Es conveniente diferenciar en las manifestaciones clínicas aquellos MC localizados en cavidades derechas e izquierdas. Según la experiencia del AFIP⁴¹ de 83 pacientes con MC localizados en la aurícula izquierda, en un 35% de los casos se presentaron con fenómenos embólicos. Un 22% tenían síntomas similares a la estenosis mitral y un 19% permanecían asintomáticos. Menos común eran las arritmias (10%), muerte súbita (4%), dolor torácico o angina (4%), síncope (4%) y fiebre de origen desconocido (un único paciente).

Los MC de cavidades izquierdas pueden ocasionar embolias cerebrales con mayor o menor grado de afectación clínica. También pueden presentar embolias periféricas (isquemia de miembros inferiores) y/o esplácnicas (fallo renal)⁴¹.

Los síntomas típicos de la estenosis mitral derivan de la hipertensión pulmonar retrógrada e incluyen disnea, ortopnea y fatiga. La obstrucción intracardiaca obliga a descartar patología estructural de la válvula mitral, aunque la historia de fiebre reumática es poco frecuente en los pacientes con MC. Estos síntomas pueden ponerse de manifiesto como una forma de insuficiencia cardiaca rápidamente progresiva (aumento de la disnea o de la ortopnea) o en forma de síncope y muerte súbita. La particularidad de que los síntomas varíen en intensidad en función de la posición del

paciente (mayor o menor obstrucción por parte del tumor) es un indicativo altamente sugestivo de este tumor. Pacientes con MC auricular izquierdo frecuentemente pueden tener episodios de taquicardias supraventriculares. La muerte súbita puede ocurrir por embolización coronaria de restos de fragmentos tumorales u obstrucción completa del orificio valvular mitral⁴¹.

Los MC auriculares derechos son menos frecuentes que los izquierdos. Según la experiencia del AFIP⁴¹ con 22 casos, un 41% eran diagnosticados de forma incidental, un 23% se presentaron con síncope, un 18% en forma de síndrome de Budd-Chiari y un 14% con embolismo pulmonar. La anemia, pérdida de peso e hipergammaglobulinemia ocurrieron de manera similar que en los mixomas izquierdos. Un único paciente presentó historia de hipertensión pulmonar crónica.

1.4.6 ANOMALÍAS GENÉTICAS

La mayor parte de MC surgen en la aurícula izquierda cerca de la fosa oval en mujeres de mediana edad¹⁰¹. Sin embargo, aproximadamente el 7% pertenecen a una enfermedad hereditaria con pigmentación cutánea, endocrinopatía y MC, conocida como síndrome de Carney^{70,102}. El complejo Carney es una enfermedad hereditaria autosómica dominante previamente englobada dentro de los síndromes que cursaban con MC: LAMB (lentiginosis, mixoma atrial, mixomas mucocutáneos y nevus azul)¹⁰³ y NAME (nevus, mixoma atrial, mucinosis cutánea e hiperactividad endocrina)¹⁰⁴. Los MC en el complejo Carney pueden ser únicos o múltiples y frecuentemente recidivan tras su resección¹⁰⁵. Se han observado diversas alteraciones genéticas tales como reorganizaciones teloméricas heterogéneas y anomalías cromosómicas afectando

principalmente a los cromosomas 2p16-12 y 17q22-24¹⁰⁶. Stratakis et al¹⁰⁶ estudiaron varias familias afectas por el complejo Carney y propusieron que los defectos genéticos relacionados con el MC se localizaban en una región de 6.4cM en el cromosoma 2p. Basson et al¹⁰⁷ demostraron que el síndrome es genéticamente heterogéneo y que no todas las familias tenían alteraciones en el cromosoma 2p, existiendo otros genes implicados, como el 17q2. Más recientemente, Casey et al¹⁰⁸ demostraron que las mutaciones en el gen PRKAR1 α que codificaban la subunidad reguladora R1 α causaban el complejo Carney autosómico dominante. Todas las mutaciones identificadas hasta la fecha implican al gen PRKAR1 α en la predisposición para la formación de tumores cardiacos. Dijkhuizen et al¹⁰⁹ realizaron un análisis sobre los cromosomas 2p16 y 17q2 en 15 MC esporádicos sin encontrar evidencia citogenética en el desarrollo de los casos esporádicos. La región 17q2 estaba implicada en reorganizaciones teloméricas, pero sin tanta importancia como la que ocurría en otras regiones como la 12p1 o la 17p1. Concluían, por tanto, que debían existir otros genes que explicaran los casos de MC esporádicos. Fogt et al¹¹⁰ también analizaron los MC no hereditarios con el objetivo de evaluar si las alteraciones genéticas que se veían en el complejo Carney estaban presentes también en los MC esporádicos. Estudiaron los genes PRKAR1 α , D2S2153, D2S2251 y D2S123 sin llegar a objetivar alteración alguna en los mismos, concluyendo que los MC esporádicos no estaban genéticamente relacionados con el complejo Carney.

Tabla 10. Componentes del síndrome mixomatoso. Adaptado de referencia 41.

Componentes del síndrome mixomatoso
Lesiones membranosas en piel y mucosas Efélides (pigmentación parcheada/lentiginosis) Nevus azul Mixoma
Mixoma cardíaco, a menudo múltiple o recurrente
Mixofibroadenomas mamarios
Lesiones endocrinas Hiperplasia cortical adrenal nodular Adenomas pituitarios/Acromegalia Tumores de las células de Sertoli Schwannoma melanocítico psammomatoso

Ilustración 5. Características típicas clínicas del complejo Carney. Ejemplos de manifestaciones cutáneas (A) y cardíacas (B) del síndrome de Carney en tres individuos de la misma familia. Las efélides faciales y lentiginosis. Este paciente años después desarrollaría mixomas cardíacos recurrentes. (B) Imagen ecocardiográfica de un mixoma cardíaco localizado en la aurícula izquierda anclado al septo interauricular. (C) Muestra tumoral de un paciente que debutó con ictus isquémico. (D) Imagen histológica típica de un mixoma cardíaco con células lepidicas rodeadas de abundante matriz extracelular. Adaptado de referencia 111.

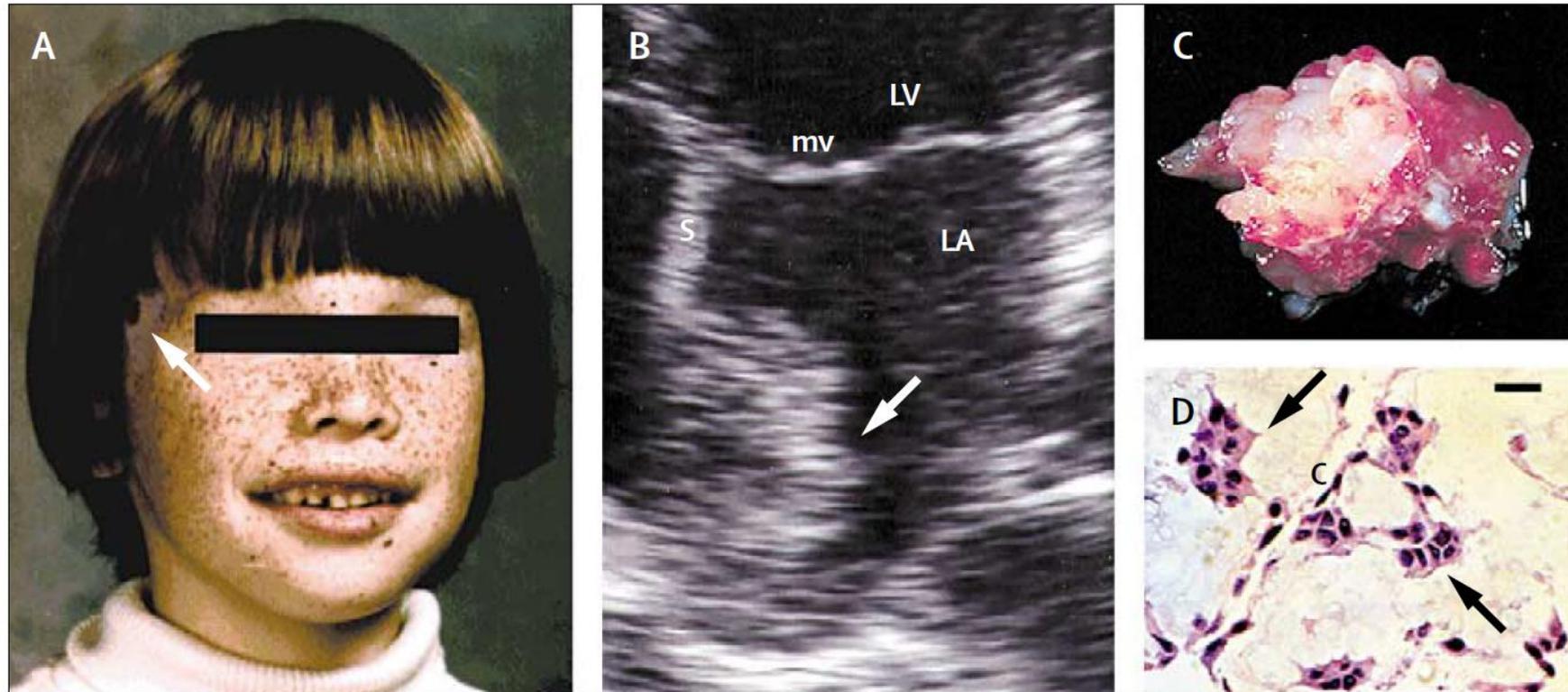
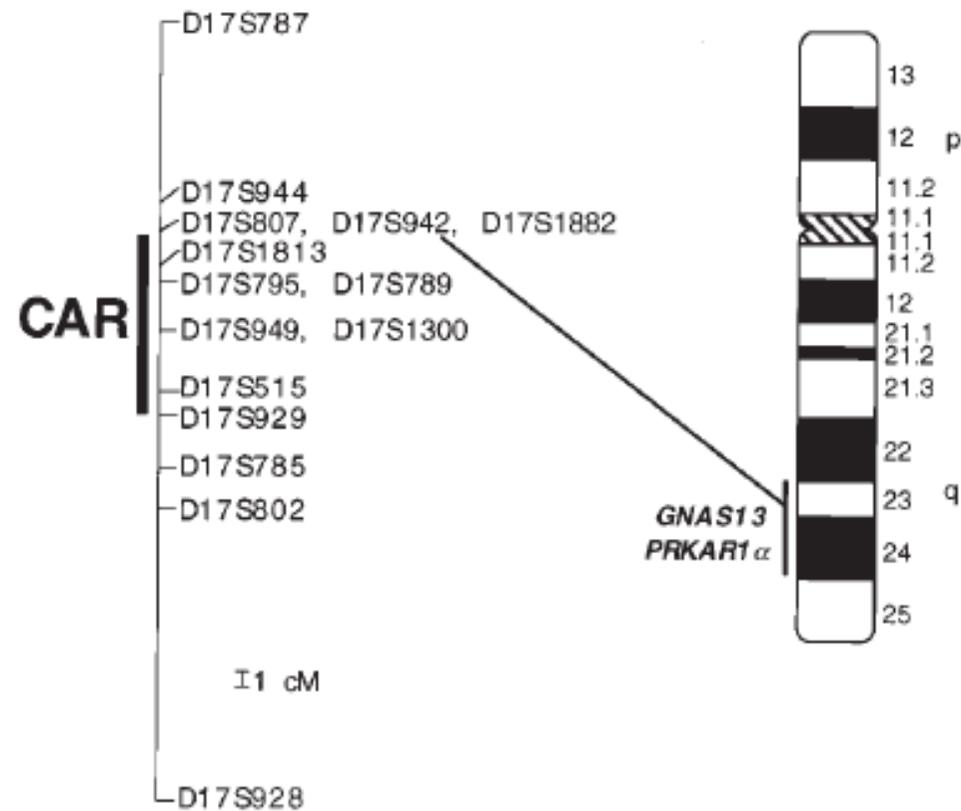


Ilustración 6. Ideograma del cromosoma 17 mostrando la localización del locus del complejo Carney y el gen *PRKAR1 α* . Las bandas positivas se muestran en negro y las regiones centroméricas en blanco. Los datos sugieren que el gen responsable está localizado en el intervalo de 12 c-M (centimorgan) entre *D17S1882* y *D17S929* (CAR). Esto correspondería a la zona citogénetica 17q23-q24. Adaptado de referencia 108.



1.4.7 ANGIOGÉNESIS Y PROLIFERACIÓN

El grupo de Kono et al¹¹² analizó la asociación entre angiogénesis y aspectos clínico patológicos en el MC, estudiando la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en 15 casos de MC, objetivando una expresión aumentada en todos ellos. La densidad microvascular en MC con alta expresión de VEGF era mayor que en aquellos con baja expresión. Existía una relación inversa entre el tamaño tumoral y el ratio de densidad microvascular en la parte central y en la parte periférica del MC. Estos datos sugerían que los MC producían VEGF que, probablemente, induciría angiogénesis para crecimiento tumoral.

Zhang et al¹¹³ también estudiaron si la expresión de la proteína-1 quimiotáctica monocítica (MCP-1) y la timidin fosforilasa (TP) se correlacionaba con la angiogénesis en los MC. Para ello, 17 casos fueron analizados mediante inmunohistoquímica, encontrándose una expresión aumentada de MCP-1 y TP en las células tumorales. Los tumores de pequeño tamaño (menos de 55mm de diámetro) tenían una expresión mucho mayor de MCP-1 y TP que aquellos de mayor tamaño. Estos hallazgos indicaban que, en el MC, la MCP-1 y la TP, podían actuar de importantes señales angiogénicas.

Desde el trabajo inicial de Hirano et al¹¹⁴, muchos otros autores han confirmado que los MC producen IL-6, motivo que explica la respuesta inmunológica-inflamatoria asociada a estos tumores. Mendoza et al¹¹⁵ estudiaron la relación entre los niveles séricos de IL-6 con los síntomas constitucionales preoperatorios y con anomalías inmunológicas. Ellos encontraron una relación entre los niveles de IL-6 y el tamaño tumoral, así como entre los niveles de IL-6 y la recurrencia tumoral. Tras la exéresis tumoral, los niveles volvían a sus valores normales. De acuerdo con este estudio, la hiperproducción de IL-6 por los MC sería la responsable de los síntomas

constitucionales y de las anomalías inmunológicas observadas en los pacientes con estos tumores y, además, podría jugar un importante papel como marcador de la recurrencia.

1.4.8 MALIGNIDAD

A pesar de que el MC se presenta normalmente como un tumor benigno, muchos son los autores que han postulado su malignidad atendiendo a su capacidad de recurrencia, de infiltrar tejido extracardiaco y de ocasionar metástasis a distancia^{116,117}. La recurrencia del MC puede ocurrir en el mismo sitio que el tumor original, en forma de lesiones intracardiacas múltiples o extracardiacas. La recurrencia del MC se observa en un 3% en casos esporádicos y en un 20% en el síndrome de Carney y está asociada a resecciones incompletas, origen multicéntrico no reconocido o a un nuevo crecimiento a partir de células pretumorales. Estas recurrencias pueden ser más rápidas y más agresivas que el tumor original⁷⁶.

El potencial maligno del MC sigue siendo motivo de controversia, existiendo en la literatura solamente casos aislados de pacientes con recurrencia^{116,118,119}. Se ha llegado a postular si los casos de mixomas invasivos no son verdaderamente casos mal diagnosticados de mixosarcoma, condrosarcoma, fibrosarcoma o MPH. Se ha estudiado, además, la presencia de oncogenes o genes de supresión tumoral (PCNA, MIB1, nm23, p53, Bcl-2 y Rb-1) llegando a definir al MC como una lesión proliferativa leve sin capacidad metastásica y sin modulación oncogénica¹²⁰.

1.4.9 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En base a todo lo descrito anteriormente, el diagnóstico diferencial de una masa mixoide intracardiaca requeriría de un extenso estudio histológico. La presencia de estroma mixoide no es patognomónico y el diagnóstico de MC precisa de la existencia de células lepidicas y ausencia de metástasis. La hemorragia, los depósitos de hemosiderina y las células inflamatorias son hallazgos frecuentes pero no específicos del MC así como la infiltración de tejido endocárdico o miocárdico subyacente. La tabla 11 muestra el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de masas intracardiacas mixoides y no mixoides desde un punto de vista histológico¹²¹.

Tabla 11. Diagnóstico diferencial de los tumores cardiacos. Adaptado de referencia 121.

TUMORES	Mixoma	Fibrosarcoma	Angiosarcoma	Sarcoma pleomórfico indiferenciado	Osteosarcoma
Infiltración	Infiltración ocasional en la base	Infiltración en la base en la mayor parte de casos	Infiltración mural y crecimiento intracavitario	Infiltración mural	Infiltración mural
Celularidad	Células aisladas con discretos bordes celulares. Leves o sin atipias. No mitosis	Células fusiformes con leves atipias y diversas figuras mitóticas	Canales vasculares, pleomorfismo celular endotelial y frecuentes figuras mitóticas	Atipia severa con numerosas células multinucleadas y pleomórficas	Atipia celular
Arquitectura	Agregados celulares sincitiales	Estructura fasciculada	Estructura variables y pleomórfica	Disposición estoriforme	Estructura fasciculada con focos osteoides
Componente vascular	Perfil vascular	Red capilar plexiforme o arborizada	Canales vasculares anastomosados	Hemangiopericitoma-like	Estroma preponderante comparado con el componente vascular
Inmunoreactividad	Vimentina, marcadores endoteliales y neurales variables	Vimentina y marcadores neurales variables	Marcadores endoteliales (CD34, CD31)	Variable	Osteonectina, osteocalcina
Otras características histológicas	Infiltrados inflamatorios con hemosiderina. Calcificaciones, hematopoyesis extramedular, metaplasia ósea	Subtipos histológicos varios (incluido mixoide)	Eritrocitos extravasculares	Infiltrados inflamatorios	Tejido fibroso y/o cartilaginoso

1.4.10 TRATAMIENTO

Una vez diagnosticado, el MC debe intervenir lo antes posible para evitar el riesgo de muerte súbita que puede producirse en estos pacientes, especialmente por obstrucción del flujo valvular así como por la posibilidad de embolia¹²². En el caso de ACV como forma inicial de presentación clínica, debe individualizarse detenidamente el riesgo de conversión hemorrágica en el caso de llevar a cabo la cirugía. En los casos de infartos poco extensos, no debería demorarse la cirugía más allá de las dos semanas del evento neurológico¹²³.

El segundo aspecto importante en la cirugía de este tipo de tumores es evitar la manipulación del tumor y su posible fragmentación, con el subsecuente riesgo de embolia. Por ello, debido a que se deben intervenir en circulación extracorpórea (CEC), durante la introducción de cánulas debe extremarse la precaución, pudiendo ser una opción, el uso de cánulas aórticas con sistemas acoplados para recoger pequeñas embolias¹²².

La técnica de acceso no varía de manera esencial de la empleada para cualquier otro tipo de cirugía cardíaca, siendo la vía de abordaje más común la esternotomía media. También se ha extendido el acceso lateral derecho por minitoracotomía por técnica de puertos o con modificación de acceso asistida por robot¹²².

Para la conexión al sistema de CEC, debemos proceder a la canulación de aorta y ambas cavas, a ser posible con canulación angulada directa en ambas cavas superior e inferior, para dejar el mayor espacio posible dentro de la aurícula.

En caso de MC de aurícula derecha suele ser suficiente la atriotomía derecha con la particularidad de que si el tumor se localiza próximo o en las cavas podría ser necesario la canulación a través de la vena yugular o femoral. En caso de afectación de

la aurícula izquierda, el acceso transeptal facilita la manipulación y la resección tumoral permitiéndonos identificar fácilmente la zona de implantación y abordarla de forma eficaz.

Una vez resecado el tumor se procede al cierre de la zona de exéresis con una sutura directa o, en caso de una resección mayor, cierre con parche de pericardio autólogo o heterólogo.

1.4.11 PRONOSTICO

Los resultados de la escisión quirúrgica son excelentes con una mortalidad entre el 0% y el 3% y, en general, en pacientes añosos y con comorbilidades asociadas no relacionadas con el tumor¹²⁴.

El grado de recurrencia del MC es infrecuente en casos esporádicos (1-3%) y generalmente relacionado con una deficiente resección quirúrgica y, más raramente, por crecimiento de nuevo foco. En los casos de presentación familiar, la recurrencia puede presentarse en porcentaje mucho mayor (alrededor de un 25%)⁷⁶.

Todos los pacientes deberían ser seguidos tras la cirugía mediante ecocardiografías periódicas y con la evaluación de nueva sintomatología, en especial aquellos con genotipo alterado o con asentamiento múltiple¹²⁵.

1.5 FIBROELASTOMA PAPILAR

1.5.1 INTRODUCCIÓN

En 1934, Campbell y Carling¹²⁶ fueron los primeros en describir el caso de un paciente fallecido de muerte súbita debido a un tumor localizado en la válvula aórtica. En 1975, Cheitlin et al¹²⁷ usaron el término “fibroelastoma papilar” y, en el mismo año, Fishbein et al¹²⁸ describieron las características ultraestructurales de un FEP. Flotte et al¹²⁹ fueron los primeros en diagnosticar este tumor mediante ecocardiografía. En 1998, Speights et al¹³⁰ realizaron estudios citogenéticos por primera vez del FEP.

1.5.2 ETIOLOGIA

El FEP es un tumor normalmente pequeño en tamaño y de localización única cuya etiopatogenia, aún hoy en día, sigue sin estar totalmente definida y, aunque la mayor parte de autores aceptan el origen neoplásico de estas masas⁴¹, muchas otras hipótesis también han sido publicadas: degeneración⁴¹, proceso inflamatorio¹³¹, trombosis¹³² hamartomas¹³³ y origen malformativo¹³¹.

La principal teoría paralela al origen neoplásico tiene su fundamento en cambios puramente mecánicos. Se ha postulado que alteraciones en la presión sanguínea podrían provocar daños ultraestructurales en las zonas de coaptación de los velos de las válvulas cardiacas con ruptura de las fibras de colágeno¹³⁴. Magarey¹³⁴ añadió el componente trombótico a esta teoría. El FEP podría ser el resultado del depósito de fibrina en la superficie de las células endoteliales como parte de un proceso de maduración erróneo de las mismas. Hoy en día, se acepta que determinados cambios que ocurren en la superficie endotelial de estas células son los elementos iniciales para

el desarrollo de un FEP: crecimiento autónomo de las células endoteliales, microlesiones que promueven un remodelado activo de estas células en forma de excrecencias (“excrecencias de Lambt”) o la ausencia de reactividad antigénica, a través del factor de von Willebrand, aumentando el riesgo trombótico^{135,136}. En base a observaciones clínicas, el tracto de salida ventricular izquierdo y la válvula aórtica, áreas en las que se alcanzan los picos más elevados de velocidad del flujo sanguíneo, serían las zonas con mayor susceptibilidad de daño endotelial crónico y, por tanto, de formación de FEP.

1.5.3 EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que el FEP puede presentarse a cualquier edad, es un tumor cardiaco con claro predominio en la edad adulta y, particularmente frecuente, entre la cuarta y la octava década de la vida. La edad media de diagnóstico más frecuente son los 60 años, siendo más frecuente su aparición en el sexo masculino¹³⁷.

La verdadera incidencia del FEP es desconocida, posiblemente porque puede pasar desapercibido en la autopsia⁴⁵. Además, en muchos casos, pueden ser clasificados erróneamente como MC. En la serie de 102 tumores benignos cardiacos de la Clínica Mayo¹³⁸, siete correspondían a FEP, representando el segundo tumor no mixomatoso más común tras el fibroma.

1.5.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA. ANÁLISIS MACROSCÓPICO

El FEP tiene la típica apariencia de flor anclada al endocardio mediante un pedículo corto. Posee numerosas frondas papilares elongadas y estrechas que emergen imperceptiblemente de la válvula y que son mejor visualizadas cuando se sumergen en agua o suero salino. En este caso, el FEP adopta el característico aspecto de “anémona de mar”¹³⁹.

Son tumores, generalmente, de pequeño tamaño (10-20mm) aunque se han descrito casos de FEP de 70 mm. Representan el tumor cardiaco valvular más frecuente con predilección por las cúspides semilunares de la válvula aórtica seguido de las válvulas auriculoventriculares. Alrededor de un 77% se originan en las válvulas mientras que un 23% se localiza en el endocardio no valvular (músculos papilares, cuerdas tendinosas y paredes auriculares y ventriculares)¹³⁹. El FEP puede originarse en el borde libre de los velos aunque tiene predilección por la porción media de la válvula. Aquellos localizados en las válvulas semilunares pueden protruir dentro de la cavidad ventricular¹³⁷. En el caso de las válvulas auriculoventriculares, se observará proyectándose en la cavidad auricular. Se han descrito casos de FEP localizado en el ventrículo izquierdo¹⁴⁰⁻¹⁴², ostia de las arterias coronarias¹⁴³⁻¹⁴⁵, orejuela izquierda^{146,147} y derecha¹⁴⁸, septum interauricular^{149,150}, septum interventricular¹⁵¹⁻¹⁵⁴, aurícula derecha^{155,156}, tracto de salida ventricular izquierdo¹⁵⁷ y derecho¹⁵⁸, válvula de Eustaquio y red de Chiari¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

El FEP suele presentarse como tumor único y raramente múltiple en la misma o en diferentes localizaciones¹³⁷.

1.5.5 ANATOMÍA PATOLÓGICA. ANÁLISIS MICROSCÓPICO

El FEP cardiaco está compuesto por una red de papilomas avasculares con una única capa de células endocárdicas cubriendo la superficie papilar. Contiene una matriz compuesta de proteoglicanos, fibras elásticas y, más raramente, células en forma de huso que se asemejan a células del músculo liso o a fibroblastos. La capa de células endocárdicas es la marca identificativa de este tumor aunque su distribución puede ser variable. Incluso, en algunas secciones del tumor puede no encontrarse este característico cúmulo de células endocárdicas. La tinción elástica de Van Gieson o de Movat son especialmente útiles para delinear esta capa¹³⁷.

El tejido conectivo del FEP está constituido por colágeno maduro con fibras elásticas irregulares orientadas longitudinalmente. Fibroblastos y células mesenquimales primitivas son frecuentes en la matriz. La superficie de las células endoteliales es hiperplásica con numerosas organelas y vesículas pinocíticas¹²⁸⁻¹²⁹.

A pesar de que morfológicamente el FEP presenta una característica típica, su histogénesis sigue siendo incierta. Rubin et al¹³³ realizaron estudios inmunohistoquímicos en once casos de FEP comparándolos con 9 MC y 8 trombos murales. Las células que cubrían la superficie del FEP y del MC eran positivas para vimentina, factor VII antigénico y CD34, en concordancia con su supuesto origen endotelial vascular. Las células de la superficie tumoral presentaban proteína S-100 en todos los FEP y en ocho de nueve MC. El colágeno tipo IV presentaba una disposición en el FEP similar a la observada en el tejido elástico. La principal diferencia entre el FEP y el MC fue la ausencia de actina específica muscular en el estroma del FEP; presencia que sí se objetivaba en el MC. A pesar de que el estudio no clarificó si el FEP era un proceso hamartomatoso, neoplásico o reparativo, sí demostró la formación excesiva de

material de membrana basal por parte de las células del revestimiento endotelial de este tipo de tumores.

Grandmougin et al¹⁶² objetivaron la presencia de un proceso migratorio de células mesenquimales desde las capas centrales hasta las más superficiales con diferentes grados de diferenciación. Además, encontraron células dendríticas y remanentes de citomegalovirus en las capas intermedias del tumor lo que sentaba las bases etiológicas de un tumor originado por una infección vírica y que, el FEP, fuera realmente una forma crónica de endocarditis vírica.

1.5.6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayoría de FEP se diagnostican de forma incidental en la ecocardiografía, cateterismo cardiaco o cirugía cardiaca realizada por otro motivo. Los síntomas que se presentan en algunos pacientes suelen ser de naturaleza cardiovascular y depender de la localización del tumor, su tamaño, velocidad de crecimiento o tendencia para embolizar. Las presentaciones clínicas más comunes suelen ser embolismos cerebrales, sistémicos o coronarios seguido de insuficiencia cardiaca o muerte súbita¹⁶³. En un caso, se ha establecido relación entre este tipo de tumores y el síndrome antifosfolípídico¹⁶⁴ o enfermedad tiroidea¹⁶⁵. También se ha presentado el caso de un FEP asociado a un cuadro de trombocitopenia de origen desconocido¹⁶⁶.

Debido a la predilección de localización en cavidades izquierdas, los embolismos sistémicos son particularmente frecuentes. Se han publicado casos de ataques isquémico transitorios, ACV o pérdida brusca de visión por afectación de las arterias retinianas¹⁶⁷⁻¹⁷⁰.

La oclusión de arterias coronarias provocará síntomas típicos de angina de pecho o infarto agudo de miocardio^{171,172}. Incluso hay autores que lo han relacionado con la muerte súbita en pacientes jóvenes sanos por obstrucción transitoria o completa de los orificios coronarios^{145,173-175}. Así mismo, se han documentado casos de embolias periféricas causando isquemia mesentérica, renal y de extremidades inferiores^{154,160,176,177}.

A pesar de que la presencia de FEP en las cavidades derechas es menos frecuente, sí que se han publicado casos de embolia pulmonar causando cuadros de hipertensión pulmonar aguda. En presencia de un foramen oval permeable, se han publicado series con embolismos paradójicos derecha-izquierda^{155,178}.

Dependiendo del tamaño y la movilidad, estos tumores pueden dificultar el llenado ventricular derecho o izquierdo, causando cuadros de edema agudo de pulmón o fallo cardiaco derecho. Estas características hacen que se pueda confundir con la clínica típica de la estenosis mitral o tricuspídea¹⁷⁹. Si el tumor es lo suficientemente grande, puede obstruir completamente el orificio mitral o tricuspídeo provocando síncope o muerte súbita^{160,179}.

El movimiento del tumor entre aurícula y ventrículo puede acabar dañando las válvulas auriculoventriculares provocando cuadros de insuficiencia mitral o tricuspídea conjuntamente con estenosis. También, debido a la obstrucción de los tractos de salida ventricular derecho o izquierdo puede presentarse con síntomas de estenosis pulmonar o aórtica^{180,181}.

Pueden auscultarse soplos sistólicos debido a la interferencia del tumor con el cierre de las válvulas auriculoventriculares o la obstrucción de los tractos de salida ventriculares y soplos diastólicos debido a la dificultad en el llenado diastólico

ventricular. La intensidad del soplo variará dependiendo del tamaño, localización y movilidad del tumor así como de la posición corporal. El clásico “plop” diastólico que se ausculta en casi un tercio de los pacientes con MC no ha sido descrito para el FEP¹⁸².

1.5.7 DIAGNÓSTICO

La mayor parte de casos son diagnosticados de manera incidental. Los hallazgos electrocardiográficos son inespecíficos. La ecocardiografía transtorácica es la prueba más útil para la evaluación inicial ante la sospecha de un FEP¹³⁷. Suele demostrar la presencia de una masa pequeña, móvil, pediculada o sésil, anclada a la válvula o al endocardio y que, en muchas ocasiones, prolapsa dentro de las cavidades cardiacas durante la sístole o la diástole. Puede objetivarse en algunos casos un patrón moteado en el borde de la masa correspondiente a las frondas papilares de la superficie del tumor^{142,183}.

La radiografía de tórax puede poner de manifiesto el aumento de las cavidades cardiacas y signos de hipertensión pulmonar si el tumor obstruye la válvula mitral. Muy raramente, se podrían observar calcificaciones del tumor¹³⁷.

El TAC ofrece un rendimiento menor que la ecocardiografía debido a la dificultad de captar imágenes en movimiento¹⁸⁴. La RNM sí que permitiría una mejor identificación de los planos tisulares y suele demostrar la típica masa anclada a un velo valvular o a la superficie endocárdica de la cámara cardiaca afecta^{185,186}. Los estudios con gadolinio pueden ofrecer una mayor delimitación del tumor con respecto a las estructuras vecinas¹⁸⁵.

El cateterismo cardiaco y la angiografía raramente suelen ser necesarios debido a que no proporcionan mayor información que la obtenida por métodos no invasivos. El

cateterismo estaría indicado en los casos en los que las otras técnicas no hayan podido definir correctamente el tumor o se sospeche otra patología cardíaca^{187,188}. La coronariografía podría ofrecernos imágenes de obstrucción parcial o total de una arteria coronaria; sin embargo, lleva asociado el riesgo de desprendimiento de un fragmento tumoral o de un trombo causando embolia secundaria¹³⁷.

1.5.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del FEP debería incluir otros tumores cardíacos, trombos, vegetaciones, calcificaciones valvulares y excrecencias de Lambi¹³⁷ (ver tabla 11). El MC raramente se localiza en los velos valvulares. Histológicamente el MC difiere del FEP en la presencia de las típicas células poligonales lepidicas y en la vascularización entre las papilas característica del MC⁴¹. La tinción Calretinina positiva sería otra herramienta útil a la hora de diferenciar ambos tipos tumorales⁸⁰. El fibroma cardíaco frecuentemente presenta calcificaciones y degeneración quística. Los rabiomiomas cardíacos son neoplasias miocárdicas más frecuentemente vistas en la infancia. Los tumores metastásicos y los tumores malignos primarios implican más frecuentemente el pericardio y miocardio y se suelen acompañar de síntomas constitucionales¹⁸⁹.

Los trombos auriculares se localizan típicamente en la orejuela y se asocian a episodios de fibrilación auricular, dilatación auricular y enfermedad valvular mitral. Los trombos ventriculares suelen aparecer en zonas aneurismáticas ventriculares tras un infarto miocárdico o una cardiomiopatía. Los hallazgos ecocardiográficos de un trombo cardíaco permitirán diferenciarlo de un FEP en su apariencia laminar, bordes irregulares o lobulados, microcavidades y ausencia de pedículo¹³⁷.

Otra lesión que precisa ser descartada es la vegetación valvular. La localización y movilidad de una verruga endocárdica puede semejarse mucho a la de un FEP. Sin embargo, estas vegetaciones suelen ir acompañadas de un cuadro clínico infeccioso y de una destrucción valvular y pueden resolverse o cambiar de aspecto tras el tratamiento antibiótico¹⁹⁰. Los cuerpos de Libman-Sacks y las vegetaciones trombóticas se pueden localizar en cualquier parte del corazón siendo, generalmente, redondeadas y sésiles y sin movilidad independiente. La calcificación anular mitral, uno de los hallazgos ecocardiográficos más característicos en pacientes añosos, suele ser fácilmente diferenciable de un FEP en su localización típica y en la presencia de calcificación extensa¹⁹¹.

Las excrecencias de Lambl son frondas filiformes que aparecen, por definición, en las zonas de coaptación valvular y pueden encontrarse sin ninguna enfermedad cardíaca asociada^{192,193}. Consisten en un eje fibroso acelular con abundante matriz mucopolisacárida. Formas más complejas pueden obtenerse de la fusión de múltiples excrecencias dando lugar a las llamadas excrecencias de Lambl gigantes¹⁹⁴. En las válvulas auriculoventriculares, se encuentran típicamente en los puntos de coaptación de los velos en la superficie auricular mientras que en las válvulas semilunares pueden aparecer en cualquier localización. Raramente se encuentran en la pared arterial de estas válvulas o en el endocardio mural, como los FEP. En un 90 % de los casos son múltiples¹³⁷. Sin embargo, una etiología común entre las excrecencias de Lambl y el FEP ha sido propuesta. El tejido endocárdico podría, debido a factores congénitos, proliferar dando lugar a frondas avasculares. Estas formaciones alejadas de zonas de estrés darían lugar a un FEP mientras que en líneas de estrés como son las áreas de coaptación valvular serían consideradas cuerpos de Lambl¹⁹⁵.

1.5.9 TRATAMIENTO

La mera escisión quirúrgica del FEP es curativa y en muchas ocasiones pueden ser resecados fácilmente gracias a ser pedunculados, por lo que el tratamiento de elección es la cirugía^{196,197}. La raíz pedicular y todo el endocardio subyacente deben ser resecados reparando el defecto creado con un parche de pericardio o Dacron. La resección debe ser cuidadosa para no fragmentar el tumor. Todas las cámaras cardiacas deberían ser inspeccionadas para descartar la presencia de otras masas tumorales. El daño mecánico o la adhesión del tumor a la válvula pueden requerir la sustitución o reparación valvular¹⁹⁸. En pacientes sintomáticos no candidatos a cirugía, la anticoagulación oral crónica debería tenerse en cuenta¹⁹⁹. Los pacientes asintomáticos deberían ser tratados quirúrgicamente si el tumor es móvil, ya que la movilidad del tumor es un predictor independiente de muerte y embolia. Los pacientes asintomáticos con tumor inmóvil deberían ser seguidos de cerca hasta que tengan clínica o el tumor presente movilidad en la pruebas de imagen. Sin embargo, todas estas recomendaciones no están basadas en estudios aleatorizados siendo la mayor parte de la literatura correspondiente a casos clínicos¹³⁷.

1.5.10 PRONÓSTICO

La cirugía es curativa y el pronóstico a corto y largo plazo es excelente. Hasta la fecha no se ha publicado ningún caso de recurrencia tumoral¹³⁷.

Ilustración 7. Fibroelastoma papilar emergiendo de una cúspide de la válvula aórtica. Adaptado de referencia 41.

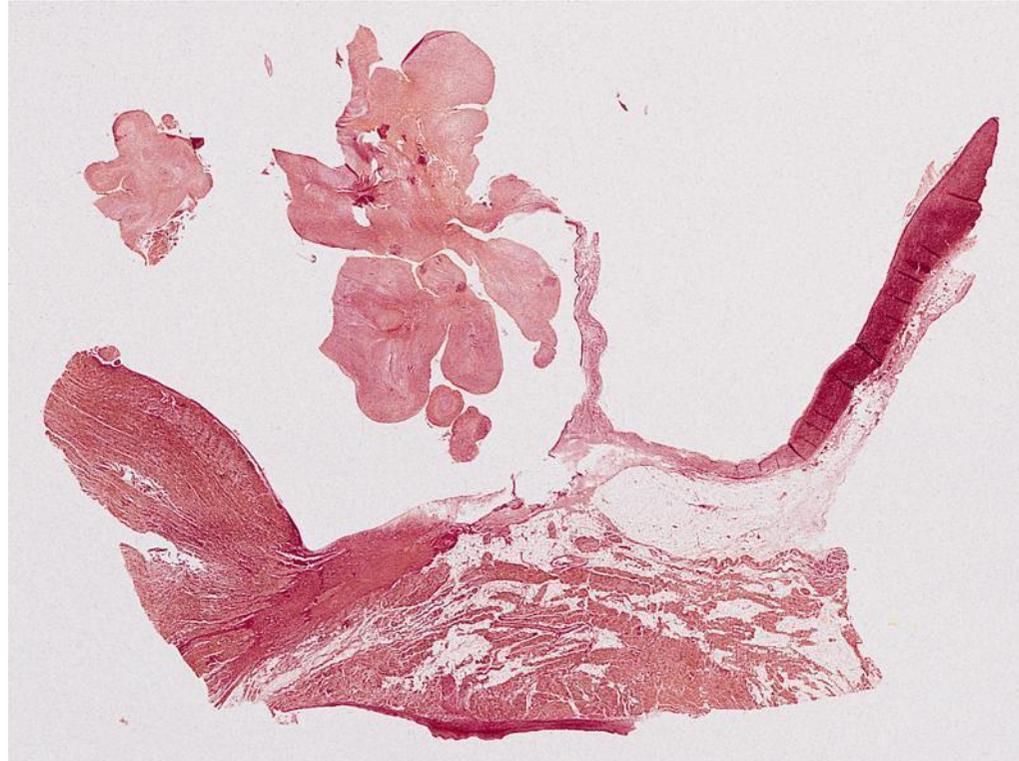


Ilustración 8. Excrecencias de Lambl. Se observa una imagen filiforme e hipermóvil anclada a la cúspide del velo coronario izquierdo en una paciente con clínica neurológica. El diagnóstico histológico reveló una matriz densamente hialinizada con células en espiral, hallazgos compatibles con excrecencias gigantes de Lambl. Adaptado de referencia 200.

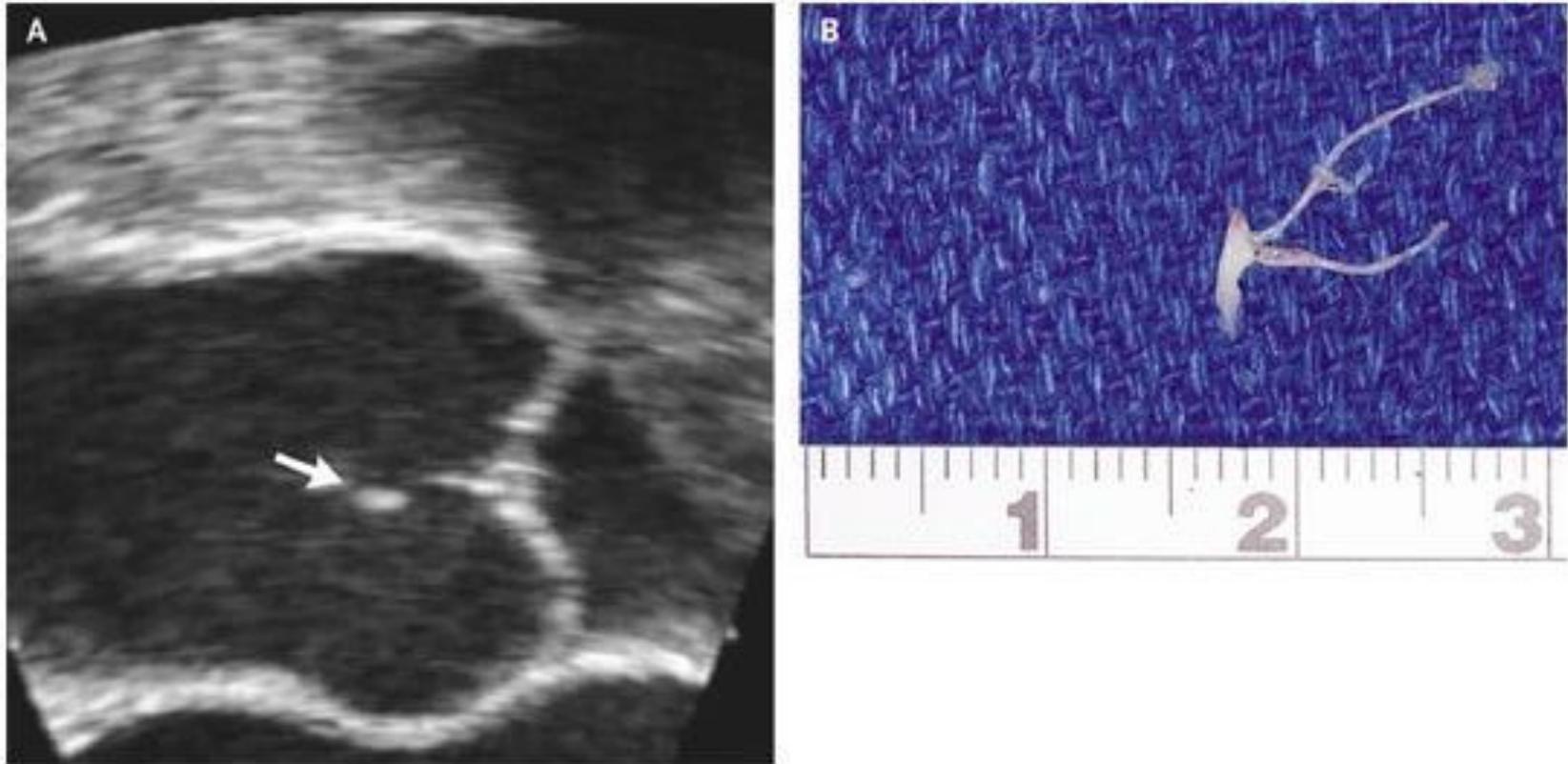
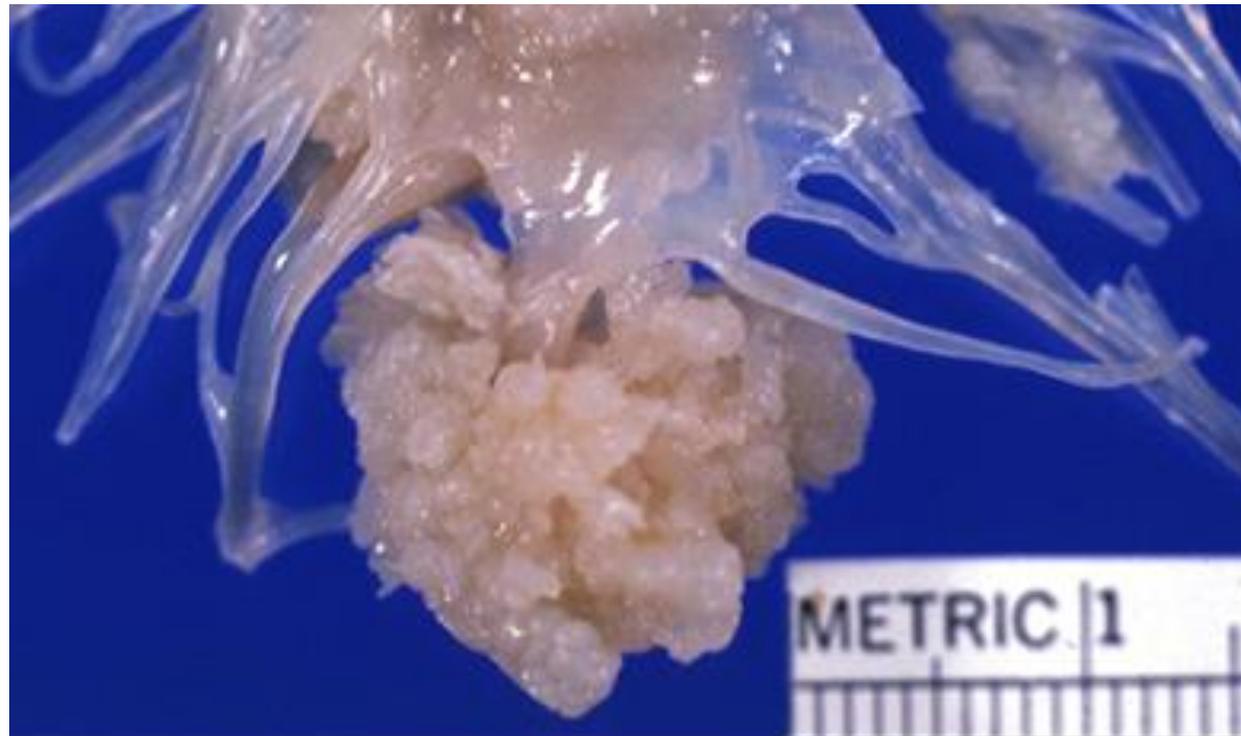


Ilustración 9. Fibroelastoma papilar. Adaptado de referencia 201.



2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Las neoplasias del sistema cardiovascular son entidades poco frecuentes y difíciles de clasificar debido al origen incierto de muchas de ellas. El manejo de los tumores cardiacos primarios varía desde terapias conservadoras y/o paliativas hasta intervenciones quirúrgicas agresivas como el explante cardiaco. De aquellos tumores que se originan en el corazón, el 75% corresponderían a formas benignas siendo un 50% mixomas. Otros tumores benignos primarios incluyen lipomas, fibroelastomas, hemangiomas, teratomas y rabdomiomas mientras que los tumores malignos primarios cardiacos corresponden mayoritariamente a sarcomas³⁷.

Clínicamente, los tumores cardiacos ocasionan síntomas por tres mecanismos: obstrucción intracardiaca, embolias sistémicas de fragmentos tumorales o síntomas constitucionales. Debido a la baja frecuencia, la diversidad histológica y anatómica de estas entidades hay pocas series en la literatura que describan la epidemiología, presentación y pronóstico a largo plazo tras el tratamiento médico o quirúrgico, sobre todo de las formas benignas³⁴.

En base a lo anteriormente descrito, se plantean las siguientes hipótesis de trabajo:

1. La incidencia de mixomas cardiacos ha aumentado en los últimos años.
2. Las características generales de la población con fibroelastomas papilares, con una mayor incidencia de factores de riesgo cardiovascular y edad mas avanzada, crean la duda de que este tipo de tumores tengan un origen degenerativo.

OBJETIVOS:**1. Mixoma**

1A. Estudio epidemiológico de la incidencia ajustada por edad del mixoma cardiaco en la Región de Murcia.

1B. Perfil clínico de los pacientes diagnosticados de mixoma cardiaco.

2. Fibroelastoma

Perfil clínico e incidencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con fibroelastoma papilar.

3. Análisis clínico comparativo entre ambos tipos tumorales.

4. Perfil de debut con accidente cerebrovascular en ambos tipos tumorales. Estudio del grado de funcionalidad neurológica a largo plazo en este subgrupo de pacientes.

3. PACIENTES Y MÉTODO

3.1 PACIENTES

3.1.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El presente estudio se ha realizado en el Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). La presente tesis doctoral está constituida por pacientes diagnosticados de MC y/o FEP entre los meses de noviembre de 1976 y enero de 2016.

Se intervinieron un total de 85 pacientes (63 MC y 22 FEP). Salvo una primera descripción conjunta de la serie global, por motivos de homogeneidad del análisis, se procedió posteriormente al estudio independiente de ambos tipos tumorales. Las cirugías fueron realizadas fundamentalmente por cirujanos cardiovasculares pertenecientes al Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). El período de reclutamiento del brazo retrospectivo abarcó desde el 7 de Noviembre de 1976 hasta el 30 de agosto de 2011. El período de reclutamiento del brazo prospectivo abarcó desde el 1 de Septiembre de 2011 hasta el 1 de Enero de 2016. No se realizó un análisis comparativo entre ambos brazos. El período de seguimiento del estudio fue cerrado para su análisis estadístico el 1 de abril de 2016 con un seguimiento mínimo del último paciente de 6 meses.

El estudio fue aprobado por el comité ético institucional del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (ver dictamen favorable del CEIC en anexo 1) y sigue las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre de 2013²⁰².

3.1.2 RECOGIDA DE DATOS

Para establecer la incidencia de estos dos tipos de tumores cardiacos en nuestra institución, se revisaron los informes de anatomía patológica de muestras procedentes del quirófano de cirugía cardiovascular desde el año 1976 con el fin de identificar aquellas en las que había un diagnóstico de MC o FEP. Un total de 13200 informes fueron evaluados. Se revisaron las historias clínicas, protocolos quirúrgicos de cirugía cardiaca y de anestesia, informes de cardiología, ecocardiografías, coronariografías e informes de medicina intensiva. Para el seguimiento del paciente se tuvo en cuenta la última fecha de atención en consultas externas o, si ésta era anterior al año 2013 (fecha a partir de la cual están todos los informes digitalizados) se realizó contacto telefónico con el paciente.

3.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Fueron incluidos en el análisis estadístico descriptivo e inferencial todos aquellos pacientes que cumplían los siguientes criterios:

- Informe de anatomía patológica con diagnóstico definitivo de MC (Código ICD 8840/0) o FEP (Código CIE 9: 212.7 M8820/0 y CIE 10: D15.1 8820/0) incluido dentro de la clasificación histológica de tumores cardiacos de la OMS de 2015⁴⁴, o dentro de la clasificación de tumores cardiacos y de grandes vasos basada en la diferenciación celular e importancia clínica de Amano et al² de 2011.

- Informe de anatomía patológica con diagnóstico no definitivo pero con sustrato morfológico compatible con MC o FEP.

3.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Debido al pequeño tamaño muestral fueron excluidos del análisis estadístico inferencial aquellos pacientes con tumores malignos y con formas benignas muy infrecuentes. Asimismo, fueron excluidos en ambos brazos los pacientes con, al menos, uno de los siguientes criterios de exclusión establecidos:

- Informe de anatomía patológica con diagnóstico no definitivo de tumor cardiaco ni sustrato morfológico compatible con MC o FEP.

- Informe de anatomía patológica con diagnóstico de “excrecencias de LambI”.

3.1.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

3.1.5.1 VARIABLES PREOPERATORIAS

- Edad. Definida como edad al diagnóstico del tumor. Se expresó en años. No se ha realizado estratificación por intervalos de edad.

- Género. Definiendo masculino y femenino en la base de datos.

- Geografía. Con el objetivo de realizar una distribución regional de la incidencia de tumores cardiacos se recogió el municipio de residencia del paciente clasificándolo por áreas de salud. Según Orden de 24 Abril de mayo de 2009, de la Consejería de Sanidad, en la que se aprueba el actual mapa sanitario de la Región de Murcia, ampliando de seis a nueve áreas de salud²⁰³, dichas áreas de salud son:

ÁREA I: Murcia/Oeste

ÁREA II: Cartagena

ÁREA III: Lorca

ÁREA IV: Noroeste

ÁREA V: Altiplano

ÁREA VI: Vega Media del Segura

ÁREA VII: Murcia/Este

ÁREA VIII: Mar Menor

ÁREA IX: Vega Alta del Segura

- Comorbilidad preoperatoria. Se recogió la presencia de factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad y dislipemia) así como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la

hiperuricemia y el alcoholismo. La DM fue clasificada en insulin requiriente y no insulin requiriente.

- Clínica al diagnóstico. Con el objetivo de realizar un análisis exhaustivo de la clínica de presentación de cada tipo de tumor se recogieron las manifestaciones clínicas del paciente en el momento de la sospecha diagnóstica dividiéndose en los siguientes tres subgrupos:

- a) Obstrucción intracardiaca. Insuficiencia cardiaca rápidamente progresiva (aumento de la disnea o de la ortopnea), síncope y muerte súbita. Se recogió el signo soplo a la auscultación cardiaca.

- b) Embolias sistémicas. Embolia periférica, infarto agudo de miocardio (IAM)²⁰⁴ y ACV o accidente isquémico transitorio (AIT)²⁰⁵

- c) Síntomas constitucionales. Fiebre, pérdida de peso y anemia.

- Electrocardiograma al diagnóstico. Se recogió el trazado electrocardiográfico (ECG) del paciente en el momento de la sospecha diagnóstica²⁰⁴:

- Ritmo sinusal.

- Bloqueo auriculoventricular (BAV).

- Fibrilación auricular paroxística. Actividad auricular desordenada sin ondas P bien definidas en el ECG de superficie. La activación auricular se manifiesta por una línea basal ondulada o por deflexiones auriculares más agudas, de amplitud variable y con una frecuencia que oscila entre 350 y 600 lpm. La respuesta ventricular es irregular en todo momento.

- Taquicardia supraventricular.

3.1.5.2.1 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

• Localización masa tumoral. Según la base de implantación o la mayor cantidad de masa tumoral en el caso de tumores con múltiple localización, se definieron las siguientes zonas:

-Aurícula derecha.

Pared libre.

Adherido a la válvula tricúspide.

Orejuela derecha.

-Aurícula izquierda.

Pared libre.

Adherido a la válvula mitral.

Orejuela izquierda

-Tabique interauricular.

-Aorta.

Adherido a los velos de la válvula aórtica.

Subaórtico.

-Arteria Pulmonar.

Adherido a los velos de la válvula pulmonar.

Subpulmonar.

-Miocardio.

-Pericardio.

Para simplificar el análisis estadístico inferencial se agruparon estas variables en: aurícula izquierda, aurícula derecha, aorta, pulmonar, pericardio y miocardio.

• Abordaje quirúrgico. En función de la localización del tumor y de la preferencia individual del cirujano se definieron las siguientes vías de abordaje quirúrgico:

-Atriotomía derecha.

-A través del septo interauricular (técnica de Dubost modificada)²⁰⁶.

-Atriotomía izquierda.

-Aortotomía transversa.

• Tipo de cirugía. En función de la base de implantación tumoral, la extensión, la implicación en estructuras valvulares y de la indicación de cirugía por otra patología cardíaca no tumoral, se definieron los siguientes subgrupos:

- Exéresis de la masa tumoral.

Cierre del defecto con sutura directa.

Cierre del defecto con parche de pericardio heterólogo.

- Exéresis de la masa tumoral y cirugía asociada.

Sustitución valvular aórtica.

Reparación valvular aórtica.

Sustitución valvular mitral.

Reparación valvular mitral.

Cirugía de revascularización coronaria.

Otro tipo de cirugía asociada.

Para simplificar el análisis estadístico inferencial se optó por agrupar estas variables en: exéresis y cierre directo con o sin parche y con o sin cirugía asociada.

• Tiempo operatorio. Definido como el tiempo de CEC y el tiempo de pinzamiento aórtico, ambos en minutos.

3.1.5.3.1. VARIABLES POSTOPERATORIAS

- Complicaciones postoperatorias. Se recogió la incidencia de los siguientes eventos adversos postoperatorios:

- Muerte hospitalaria por cualquier causa.
- Episodios arrítmicos (fibrilación auricular paroxística).
- Implante de marcapasos definitivo.
- Reintervención por cualquier causa.

Para el cómputo de las complicaciones hospitalarias se tuvieron en cuenta las acontecidas hasta 30 días después del alta hospitalaria.

- Estancia postoperatoria. Se registraron las estancias en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalaria. Se definió el tiempo de estancia en UCI como la diferencia entre la fecha de alta de UCI y la fecha de la cirugía (en días) y el tiempo de estancia hospitalaria como la diferencia entre la fecha de alta hospitalaria y la fecha de cirugía (en días).

- Reingreso hospitalario. Definido como la necesidad de reingreso en los primeros 30 días después del alta hospitalaria por cualquier causa.

- Muerte en el seguimiento. Definida como aquella ocurrida después de 30 días tras el alta hospitalaria y por cualquier causa.

- Recidiva tumoral. Para ello se tuvo en cuenta el diagnóstico de sospecha y la clínica de nueva presentación. No obstante, el diagnóstico definitivo de recurrencia y la fecha establecida para la misma en este estudio se estableció en función de la fecha de realización de pruebas de imagen (ecocardiografía) que demostraron la aparición de nuevas lesiones o de la fecha de confirmación histológica. En base a estos datos se establecieron las siguientes variables:

1. Localización de la recidiva, clasificándose esta en los mismos grupos de localización de la masa tumoral establecidos arriba.

2. Intervalo libre de enfermedad, definido como el periodo de tiempo comprendido entre la intervención quirúrgica y la aparición de la recidiva del tumor.

3.1.5.4. VARIABLES DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se recogieron las siguientes variables derivadas del informe del patólogo:

- Tamaño del tumor. Se recogió el ancho, alto y largo de la muestra tumoral (en centímetros). Para simplificar el análisis estadístico inferencial sólo se contabilizó la medida de mayor longitud, definiéndola como diámetro máximo del tumor (en centímetros). Se comparó esta medida con la obtenida en la imagen de ecocardiografía preoperatoria.

- Morfología del tumor. Se estableció la diferenciación entre sésil (base de implantación amplia) y filiforme (base de implantación estrecha. Forma polipoide).

- Base implantación.

- Necrosis.

- Hemorragia.

- Mitosis.

- Presencia de márgenes libres.

- Cuerpos gamna-gandy. Nódulos de pequeño tamaño de color óxido que normalmente se encuentran en el bazo de pacientes con esplenomegalia debido a hipertensión portal y en la enfermedad de células falciformes. Consisten en tejido

fibroso con hemosiderina y depósitos de calcio y probablemente son debidos a un proceso de fibrosis perivascular en zonas de hemorragia.

- Calretinina positivo. La calretinina es una proteína de unión al calcio de 29 kD, abundantemente expresada en las neuronas. Fuera del sistema nervioso, la expresión de la calretinina se ha observado en una serie de tipos celulares, incluidas las células mesoteliales, las células productoras de esteroides, algunas células neuroendocrinas, glándulas sudoríparas ecrinas y otros tipos celulares.

3.2 MÉTODO

3.2.1 PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

Todos los pacientes en los que hubo un diagnóstico de sospecha fueron estudiados mediante una ecocardiografía transtorácica con un transductor de 2.5MHz registrándose en modo M y de forma bidimensional en tiempo real. Dependiendo de la clínica de presentación fueron realizadas, además, las siguientes pruebas de imagen complementarias: TAC o RNM craneal en pacientes con diagnóstico de ACV; arteriografía de miembros inferiores en pacientes que debutaron con embolia arterial periférica y coronariografía en aquellos con síndrome coronario agudo. Además, todos los pacientes siguieron la batería de pruebas preoperatorias recogidas en el protocolo para Cirugía Cardíaca: analítica general con bioquímica, hemograma y pruebas de coagulación; radiografía de tórax anteroposterior; serología; test de detección nasal de *S. aureus meticilin-resistente* y ECG de doce derivaciones.

Los pacientes en los que el diagnóstico tumoral fue un hallazgo al ser intervenidos por otra patología cardíaca no neoplásica fueron sometidos también al protocolo de pruebas preoperatorias de cirugía cardíaca.

3.2.2 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

A continuación se describe el procedimiento quirúrgico utilizado en la serie de pacientes incluidos en el presente estudio. Hay que tener en cuenta que, dado la larga serie histórica, la técnica quirúrgica así como los materiales empleados en el sistema de CEC han ido evolucionando y perfeccionándose. A efectos prácticos, el procedimiento quirúrgico que se detalla corresponde al momento actual. Como previamente se ha mencionado, los procedimientos paliativos o con mera intención diagnóstica (toracentesis, ventana pericárdica por toracotomía, pericardiocentesis y pericardiectomía) fueron excluidos de la serie.

3.2.2.1 MANEJO ANESTÉSICO Y SISTEMA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La cirugía se llevó a cabo según los estándares convencionales de seguridad quirúrgica recomendados por la OMS^{207,208}. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo por un equipo compuesto por: dos cirujanos cardiovasculares, un anestesista especializado en cirugía cardíaca, tres enfermeros/as especializados/as en instrumentación cardíaca y un enfermero/a especializado/a en técnica de perfusión mediante sistemas de CEC.

Para la inducción anestésica se empleó fentanilo 4 µg/Kg, midazolam 0,10 mg/kg y etomidato 0,30 mg/kg y el mantenimiento consistió en sevoflurano 1-2%, remifentanilo 0,10-1,0 µg/kg/min y cisatracurio.

En la mayoría de los pacientes se usó el sistema de CEC, Stockert SCP (Sorin Group GmbH, Munich®) realizándose un cebado del mismo mediante 500cc de albúmina humana 5%, 500cc de Ringer lactato, 250cc de manitol 20% y 100 mg de heparina sódica. La cirugía se realizó manteniendo un flujo continuo de 2,40 L/min/m²

e hipotermia moderada (temperatura vesical de 32°C). Todos los pacientes fueron heparinizados sistémicamente (dosis de 300 UI/kg de heparina sódica iv) antes de la conexión con el sistema CEC y se repitió la administración de heparina (en dosis de 100UI) para mantener un tiempo de coagulación activado (TCA) > 400 seg. Al finalizar la cirugía, se revirtió la heparina con sulfato de protamina (1mg de sulfato de protamina/1mg de heparina). El TCA intraoperatorio era controlado mediante el medidor de TCA con Kaolín (ACT Medtronic Inc., Minneapolis, MN®). Los fármacos antifibrinolíticos empleados para el manejo de la hemostasia quirúrgica dependieron de la época en la que los pacientes fueron operados. Los primeros 33 años (desde 1973 hasta 2006) se usó aprotinina (Trasylo[®], antes marca registrada de Bayer[®] y ahora de Nordic Group Pharmaceuticals[®]). La aprotinina es un polipéptido obtenido de pulmón bovino con actividad inhibidora de proteinasas. Su actividad biológica se expresa en unidades inhibidoras de Kalikreina (IUK) de manera que 1mg aprotinina equivale a 7.143 UIK²⁰⁹. La administración total iv de aprotinina se administraba a través de una única vía venosa central con una dosis de carga de 1 a 2 millones UIK con inyección intravenosa lenta o infusión de 20 a 30 minutos posteriores a la inducción anestésica y previo a la esternotomía; de 1 a 2 millones más de UIK se agregaban al cebado del sistema de CEC. A fin de evitar incompatibilidad física entre aprotinina y heparina en el cebado del sistema, cada una se administraba por separado durante la recirculación. La infusión inicial en bolo se continuaba con la administración continua de 250.000 a 500.000 UIK/h hasta finalizar la cirugía (régimen de altas dosis o régimen de Hammersmith²¹⁰).

Posterior a la no recomendación del uso de aprotinina en cirugía cardiaca con CEC, el 2 de agosto de 2006, por la *Food and Drug Administration*²¹¹ se pasó a usar

ácido tranexámico (10 mg/kg como dosis de carga; 3 mg/kg/h como dosis de mantenimiento y 10 mg/kg añadido a la solución de cebado).

Respecto al sistema de CEC se componía de un reservorio de cardiotoromía DIDECO® (Italia); un oxigenador de membrana COMPACFLO DIDECO® (Italia) y una bomba centrífuga BIOMEDICUS® (en los primeros años de la serie se empleaba la bomba de rodillo). Asimismo se utilizaban dos cánulas venosas (24-36 Fr) Sorin Group GmbH® (Alemania) (en los casos aórticos se usaba una única cánula atriocava) y una arterial (22-28 Fr) Sorin Group GmbH® (Alemania); una cánula de cardioplegia aórtica anterógrada Sorin Group GmbH® (Alemania); un filtro arterial Sorin Group GmbH® (Alemania); un intercambiador de calor CARDIOMED® y una membrana de ultrafiltración. La cardioplegia se componía de cuatro partes de sangre procedente del oxigenador del circuito de circulación extracorpórea del propio paciente y una parte de solución cristaloide enriquecida con sustratos (protección miocárdica integral). Sus componentes básicos eran un sistema tampón [THAM (tris(hidroximetil)aminometano)] como regulador del pH y CPD (solución citrato-fosfato-dextrosa), quelante del calcio, que modula las alteraciones del mismo producidas durante la isquemia.

3.2.2.2 TÉCNICA QUIRÚRGICA

Se realizó incisión cutánea con bisturí con hoja nº 22 desde yugulum hasta xifoides y mediante sierra quirúrgica se hizo esternotomía media completa accediendo al mediastino anterior. Tras realizar hemostasia con cauterización eléctrica y cera para la médula ósea se procedió a la apertura en “T” invertida del pericardio. Se colocaron de 4 a 5 puntos de seda de 2-0 (Lorca Marín®) para tracción pericárdica. Se realizaron dos suturas concéntricas “en bolsa de tabaco” con prolene 4-0 (PROLENE®. Ethicon) en

aorta ascendente y en ambas venas cavas. Tras heparinizar sistémicamente al paciente se procedió a introducir la cánula arterial en la aorta ascendente y las cánulas venosas una en la cava superior y otra en cava inferior. Estas cánulas fueron fijadas mediante torniquetes de plástico. Así mismo ambas cavas eran excluidas mediante cintas de algodón. Se realizó una última sutura concéntrica en raíz de aorta con Prolene 4/0 (PROLENE®. Ethicon) para fijar la cánula de perfusión de cardioplegia anterógrada. Tras esto, se procedió al pinzamiento aórtico mediante pinza vascular y a la infusión de una primera dosis de cardioplegia anterógrada hemática fría por raíz aórtica (se repitió la infusión de cardioplegia tras cada 20-25 minutos de pinzamiento aórtico). Se excluyeron ambas cavas mediante torniquetes y se procedió a la resección de la masa tumoral. En función de la sospecha prequirúrgica de localización del tumor o, según preferencia del cirujano responsable, el acceso fue vía atriotomía derecha, izquierda o transeptal modificada de Dubost²⁰⁷. Una vez localizada la masa se procedió a su exéresis evitando, en la medida de lo posible, su manipulación. Mediante electrocauterio o tijera Metzenbaum se realizó la sección de la base de implantación de la superficie endocárdica y posterior reparación del defecto bien mediante sutura directa con Prolene 6/0 (PROLENE®. Ethicon®) o mediante parche de pericardio heterólogo (Edwards®). El resto de cavidades fueron sistemáticamente inspeccionadas con el objetivo de descartar otros focos tumorales así como la competencia de las válvulas auriculoventriculares. Tras esto, se procedió al cierre de la atriotomía mediante doble sutura continua con Prolene 3/0 ó 4/0 (PROLENE®. Ethicon®). Se conectó un aspirador de raíz aórtica en la cánula correspondiente a la cardioplegia procediendo al purgado de aire de las cavidades cardiacas. Se despinzó la aorta. Tras el

tiempo necesario de asistencia circulatoria se procedió a la desconexión del sistema de CEC y extracción de cánulas.

En el caso de tumores alojados en la válvula aórtica la CEC se establecía mediante una cánula arterial en aorta ascendente y una única cánula venosa atriocava Sorin Group GmbH® (Alemania) que se introducía por la orejuela de la aurícula derecha. El abordaje consistía en una aortotomía en “J” o “palo de hockey” de manera que se exponía eficazmente la válvula aórtica. Todos los velos eran sistemáticamente inspeccionados así como la cavidad ventricular izquierda y la válvula mitral. Tras la resección de la masa tumoral se procedía al cierre de la aortotomía mediante doble sutura continua con Prolene 4/0 ó 5/0 (PROLENE®. Ethicon®). En el caso de tener que dar dosis de recuerdo de cardioplegia, estas eran administradas selectivamente por los ostia coronarios. La salida y desconexión del sistema de CEC se realizaba de la misma manera que se ha especificado previamente.

3.3 ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO

En colaboración con el Departamento de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia se ha llevado a cabo un análisis de la incidencia de MC. Este análisis consistió en el cálculo de la incidencia estandarizada según la edad.

Las tasas específicas para cada estrato de cada población se aplican a una población estándar (o población de referencia). Con este procedimiento se obtiene un número de casos estandarizados “esperados” para cada estrato. La estandarización directa aplica el mismo conjunto de pesos a las tasas específicas por grupo de manera que se hace independiente de las diferencias de la distribución de la variable en las poblaciones.

Desde el punto de vista de los cálculos, la estandarización directa de las tasas sería:

$$\text{Tasa directamente estandarizada} = \frac{\sum (\text{tasas específicas de los estratos} \times \text{pesos estándares})}{\sum (\text{pesos estándares})}$$

$$\text{Tasa directamente estandarizada} = \frac{(r_1 N_1 + r_2 N_2 + r_3 N_3 + \dots + r_n N_n)}{(N_1 + N_2 + N_3 + \dots + N_n)}$$

$$R_s = \frac{\sum (r_k \times N_k)}{\sum (N_k)} = \sum (r_k \times \frac{N_k}{\sum (N_k)}) = \sum (r_k \times \frac{N_k}{N})$$

$$R_s = \sum (r_k W_k)$$

Donde:

r_k = tasa en el k-ésimo estrato de la población de estudio.

N_k = número de personas en el k-ésimo estrato de la población estándar.

N = número total de personas en la población estándar ($\sum N_k$)

W_k = peso de cada estrato (igual a N_k/N)

\sum significa sumatorio de los k estratos.

Esta fórmula muestra que, al estandarizar las poblaciones en estudio, se elimina el efecto que pudiera tener dicha variable pudiendo analizar las comparaciones sin la interferencia de ésta.

Este cálculo de tasa ajustada de incidencia fue el que se ha llevado a cabo con nuestros casos de MC tomando como referencia la población mundial y la población europea. El período temporal fue el comprendido entre los años 1990 y 2014. Se han excluido los casos diagnosticados antes de 1990 por no disponer de buenos registros antes de esa fecha. Los datos de la población de la Región de Murcia fueron los obtenidos del censo de 2001 según el Instituto Nacional de Estadística (INE) (ver tabla 15).

Los datos de casos diagnosticados de mixoma cardiaco en la Región durante dicho periodo de tiempo fueron confirmados con el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD).

El CMBD está formado por las variables obtenidas en el momento del alta hospitalaria (ingreso, cirugía mayor ambulatoria, etc.) o de tener un encuentro o visita dentro del sistema sanitario (consultas externas, urgencias y atención primaria). Las variables identifican al prestador de la asistencia (centro, unidad, médico), al paciente (número de historia clínica, número de tarjeta sanitaria, etc.) y los procedimientos asistenciales a los que se le somete (diagnostico principal y complementarios, procedimientos diagnósticos y terapéuticos).

El contenido básico del CMBD fue establecido por el Consejo Interterritorial en 1987 y desde entonces se ha ampliado el número de variables recogidas, así como sus usos (Cirugía Mayor Ambulatoria, Urgencias, etc). En la Región de Murcia se reguló mediante el Decreto 34/1999, de 26 de mayo, por el que se crea el Registro Regional

del Conjunto Mínimo Básico de Datos, adscrito al Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria²¹³. Este registro dispone de los datos de los hospitales públicos y privados de la región.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos recogidos fueron introducidos creando una base de datos de tumores cardiacos. El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 20.0 (SPSS. IBM. Chicago, IL®). Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial para cada subgrupo de tumor (MC y FEP).

Las variables cualitativas fueron expresadas como frecuencias y sus porcentajes y comparadas mediante el test de la χ^2 de Pearson. Las variables cuantitativas fueron sometidas a una prueba de homogeneidad de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y fueron comparadas con las cualitativas mediante el test de la t de Student. Aquellas variables cuantitativas con distribución no normal fueron expresadas como mediana y rango intercuartil (25%-75%) y fueron comparadas con las cualitativas mediante el test de la U de Mann-Whitney.

El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de estimación de Kaplan-Meier con un análisis de las curvas de supervivencia mediante el test de Log-Rank o con el test de Breslow si el factor estudiado acumulaba casos con poco tiempo de supervivencia censurados en los diferentes grupos definidos.

Con el fin de conocer la asociación de los eventos adversos estudiados se realizó un análisis de regresión logística binaria por el método “por pasos hacia delante” ajustado con el criterio de razón de verosimilitud, con las variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el análisis univariante.

Se realizó un modelo de regresión lineal a fin de conocer si había habido un aumento en el número de casos diagnosticados de mixomas por quinquenios.

Se realizó un análisis mediante curva ROC para conocer el grado de influencia del tamaño en el riesgo de evento neurológico.

Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel $\alpha < 0.05$.

El cierre de la base de datos para el inicio del análisis estadístico se realizó el 01 de enero de 2016.

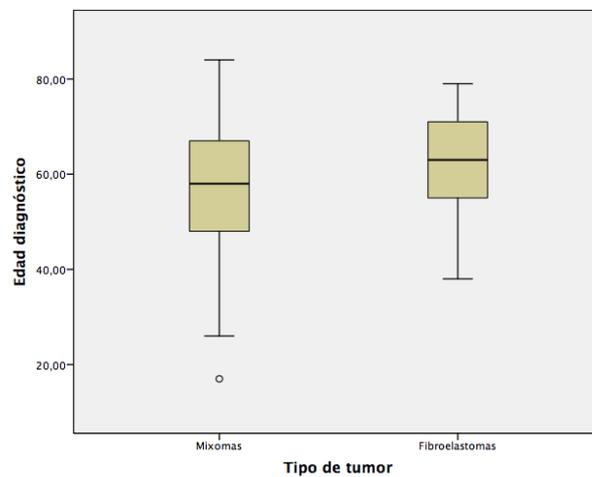
4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA SERIE GLOBAL

Un total de 85 pacientes diagnosticados de tumores cardiacos (63 MC y 22 FEP) han sido recogidos y analizados en el presente estudio. Salvo una primera descripción conjunta de la serie global, por motivos de homogeneidad del análisis, se procederá posteriormente al estudio independiente de ambos tipos tumorales

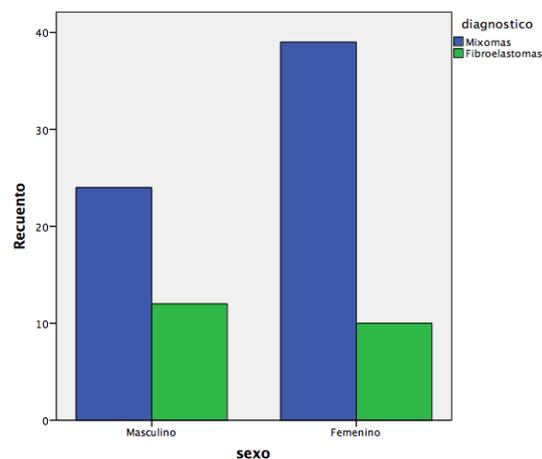
En los gráficos 1 y 2 se muestra la distribución por edad y sexo de los MC y FEP.

Gráfico 1. Distribución por edad de mixomas y fibroelastomas.



$p= 0,233$

Gráfico 2. Distribución por sexo de mixomas y fibroelastomas.



$p= 0,179$

4.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO SUBGRUPO MIXOMAS

4.2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

La edad media de los pacientes al diagnóstico de MC fue de $57,30 \pm 13,70$ años. Un 62% (n=39) eran mujeres y un 38% (n=24) eran hombres. En el gráfico 3 se ilustra la incidencia de mixomas en la serie evolutiva objetivándose que el primer caso se diagnosticó a principios de los 80. También se estudió cómo se repartía el diagnóstico de MC entre las distintas áreas de salud de la Región de Murcia calculando, además, la incidencia para cada una de ellas (ver tabla 12).

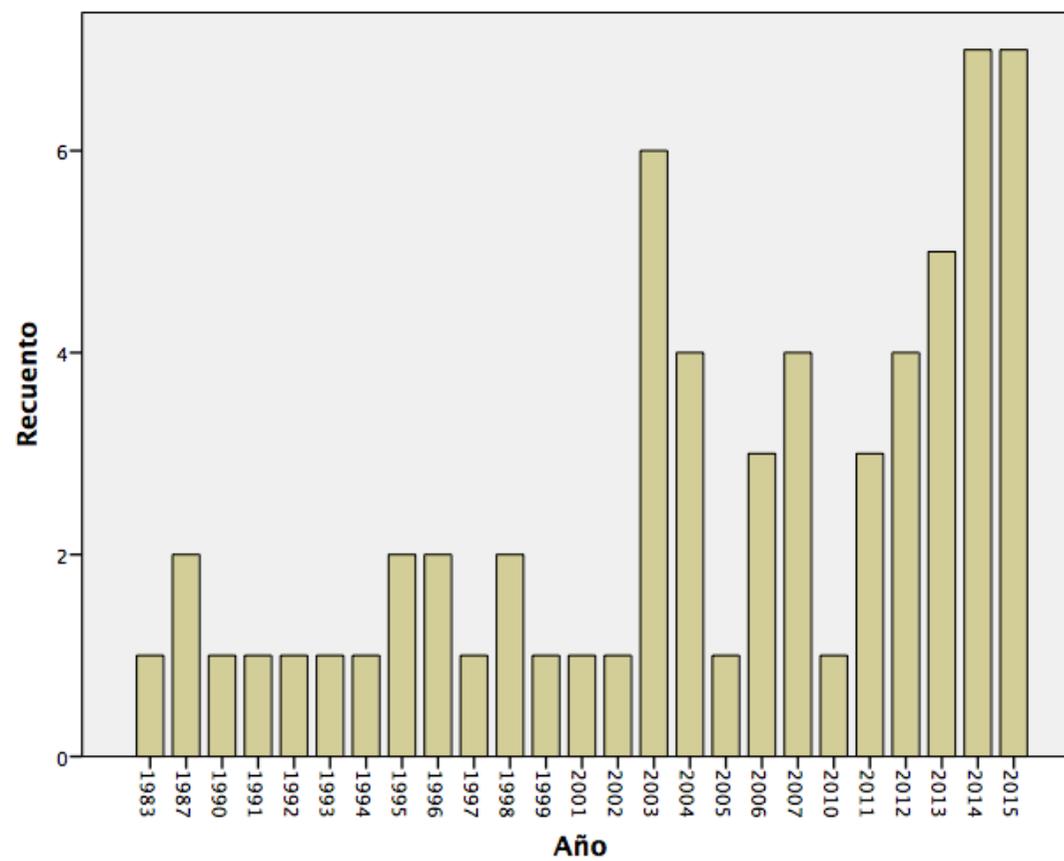
Gráfico 3. Serie evolutiva de los casos tratados de mixoma.

Tabla 12. Distribución de la incidencia de mixomas en las 9 áreas de salud de la Región de Murcia.

ÁREAS DE SALUD	POBLACIÓN MEDIA (habitantes) (entre 2011-2015)	Nº CASOS MIXOMA	TASA DE INCIDENCIA (x 100.000 habitantes)
Área I (MURCIA/OESTE)	256.725	30 (47,60%)	0,00011
Área II (CARTAGENA)	292.134	11 (17,50%)	0,00003
Área III (LORCA)	173.664	5 (7,90%)	0,00002
Área IV (NOROESTE)	73.366	8 (12,70%)	0,00010
Área V (ALTIPLANO)	60.103	2 (3,20%)	0,00003
Área VI (VEGA MEDIA SEGURA)	259.658	2 (3,20%)	0,000007
Área VII (MURCIA/ESTE)	197.401	1 (1,60%)	0,000005
Área VIII (MAR MENOR)	104.141	2 (3,20%)	0,00001
Área IX (VEGA ALTA SEGURA)	54.857	2 (3,20%)	0,00003

$p= 0,0001$

En la tabla 13 se muestra la comorbilidad de este grupo prestando especial atención a la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Todos los pacientes diabéticos de la serie presentaban el tipo 2 de DM. Asimismo, se diferencia entre insulín requirientes y no insulín requirientes.

Tabla 13. Incidencia de factores de riesgo cardiovascular y otras enfermedades concomitantes en la población de mixomas.

Antecedentes personales	n (%)
Tabaquismo	21 (33,30%)
Hipertensión arterial	27 (43%)
Diabetes Mellitus tipo 2	14 (22%)
Insulín requirientes	2 (3,20%)
No insulín requirientes	12 (19%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11 (17,50%)
Dislipemia	20 (31,70%)
Hiperuricemia	1 (1,60%)
Alcoholismo	3 (4,80%)

Un 26,50% (n=13) de pacientes con MC habían sido diagnosticados previamente de algún otro tipo de neoplasia. En la tabla 14 se muestran los tipos de neoplasias asociadas.

Tabla 14. Tipos histológicos de tumores asociados en pacientes diagnosticados de mixoma.

Variantes histológicas	n (%)
Carcinoma de mama	4 (8,20%)
Adenoma de próstata	1 (2%)
Adenocarcinoma renal	1 (2%)
Carcinomatosis peritoneal por carcinoma de ovario	1 (2%)
Leucemia Mieloide	1 (2%)
Adenocarcinoma gástrico	1 (2%)
Carcinoma papilar vesical	2 (4%)
Sarcoma de Ewing	1 (2%)
Carcinoma de tiroides (en paciente con Complejo Carney)	1 (2%)
Total	13 (26,50%)

4.2.2 ESTUDIO INCIDENCIA AJUSTADA POR EDAD DE MIXOMAS EN LA REGIÓN DE MURCIA

Tomando como referencia el censo poblacional de la Región de Murcia, obtenido de las bases del INE, para el año 2001 (ver tabla 15) se calculó la incidencia ajustada por edad de MC en la región de Murcia para ambos sexos. El período de estudio fue el comprendido entre los años 1990 y 2014. Conjuntamente se realizó un cálculo independiente para dos etapas temporales (1990-2001 y 2002-2014). La tabla 16 ilustra este cálculo.

Por otra parte, se realizó una regresión lineal por quinquenios con el fin de objetivar si ha habido un aumento significativo en el diagnóstico de MC a lo largo de la serie. La tabla 17 y el gráfico 4 ilustran este estudio.

Tabla 15. Censo población Región de Murcia del año 2001.

Sexo <i>Edad</i> <i>(grupos quinquenales)</i>	TOTAL	Varón	Mujer
TOTAL	1197646	597265	600381
0-4	68694	35052	33642
5-9	66833	34399	32434
10-14	72286	37284	35002
15-19	80847	41537	39310
20-24	106132	55918	50214
25-29	110136	57683	52453
30-34	105486	54629	50857
35-39	98042	50116	47926
40-44	85269	42876	42393
45-49	67872	34152	33720
50-54	61236	30189	31047
55-59	53645	25907	27738
60-64	49954	23772	26182
65-69	53173	24944	28229
70-74	47418	21397	26021
75-79	36246	15373	20873
80-84	19782	7525	12257
85-89	10058	3283	6775
90 o más	4537	1229	3308

Tabla 16. Incidencia de mixomas en la Región de Murcia estandarizada por edad (según la población mundial y europea), 1990-2014.

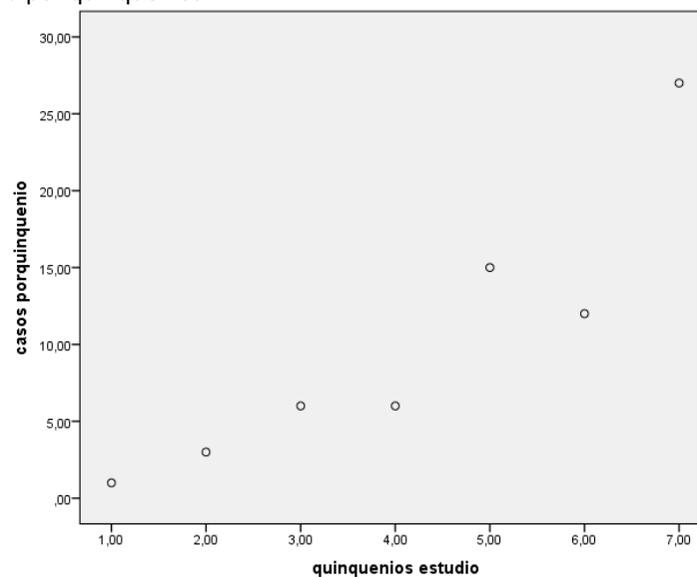
	IEm	IC95%		IEe	IC95%	
		L inf	L sup		L inf	L sup
Hombres	0,12	0,07	0,17	0,17	0,09	0,24
Mujeres	0,19	0,13	0,26	0,24	0,16	0,33
Ambos sexos	0,16	0,11	0,20	0,21	0,15	0,26
1990-2001	0,08	0,04	0,13	0,11	0,05	0,17
2002-2014	0,22	0,15	0,29	0,30	0,21	0,38

IEm: Incidencia estandarizada población mundial
IEe: Incidencia estandarizada población europea

Tabla 17. Coeficientes de regresión lineal para casos de mixomas diagnosticados por quinquenio.

Modelo		Coeficientes ^a						
		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	-5,000	3,510		-1,424	,214	-14,023	4,023
	quinquenos estudio	3,750	,785	,906	4,778	,005	1,732	5,768

a. Variable dependiente: casos por quinquenio

Gráfico 4. Diagrama de dispersión de casos de mixoma por quinquenios.

Un total de 70 pacientes diagnosticados de MC durante el periodo 1990-2014 fueron identificados según el CMBD de la Región de Murcia. Se objetivó, por tanto, que había 7 pacientes que o no se habían intervenido o lo habían sido fuera del Servicio Murciano de Salud. Nuestra serie de 63 pacientes recoge los diagnósticos de mixoma cardiaco según los informes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. La media de edad de estos 70 pacientes fue de $58,30 \pm 15,36$ años.

Se obtuvo una incidencia ajustada por edad (IAE) de la población mundial de 0,16 por 100.000 habitantes objetivándose, además, un aumento al comparar los dos periodos históricos: 1990-2001 (IAE = 0,08) y 2002-2014 (IAE=0,23). Al ajustar con la población europea se obtenía una IAE de 0,21 por 100.000 habitantes encontrándose, también, el aumento al comparar los dos periodos históricos : 1990-2001 (IAE = 0,11) y 2002-2014 (IAE = 0,30).

Se objetivó un aumento significativo del número de casos de mixomas diagnosticados en los últimos dos quinquenios de la serie (coeficiente Beta = 0,906; $p=0,005$ [IC 95%: 1,732-5,768]). Ver tabla 17 y gráfico 4.

4.2.3 FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN

Se realizó un análisis independiente de cada forma clínica objetivando que hasta en un 49% (n=31) de los pacientes presentaban anemia en la analítica preoperatoria. La disnea fue el síntoma más frecuente al diagnóstico: 36,50% (n=23) mientras que la obstrucción valvular fue la entidad clínica de presentación más frecuente: 28,60% (n=18) seguido del ACV: 25,40% (n=16). En la tabla 18 se muestran las distintas formas de presentación clínica y sintomatología. Asimismo, en el gráfico 5 se muestra el análisis agrupado. Destacar que el único paciente que presentó una embolia periférica tuvo además un ACV con lo cual se contabilizó en el grupo de ACV.

También se analizó el trazado electrocardiográfico en el momento de la clínica de presentación. La tabla 19 muestra el ECG de ingreso del paciente.

Tabla 18. Formas de presentación clínica en el subgrupo mixomas.

CLÍNICA	n (%)
Cardiopatía isquémica	8 (12,70%)
Accidente cerebrovascular	16 (25,40%)
Embolia periférica	2 (3,20%)
Obstrucción valvular	18 (28,60%)
Disnea	23 (36,50%)
Palpitaciones	9 (14,30%)
Angina	6 (9,50%)
Síncope	9 (14,30%)
Pérdida peso	9 (14,30%)
Fiebre	4 (6,30%)
Anemia	31 (49,20%)

Gráfico 5. Formas de presentación clínica agrupada en el subgrupo mixomas: cardiopatía isquémica; accidente cerebrovascular; obstrucción valvular y síntomas constitucionales (fiebre, pérdida de peso y fatiga).

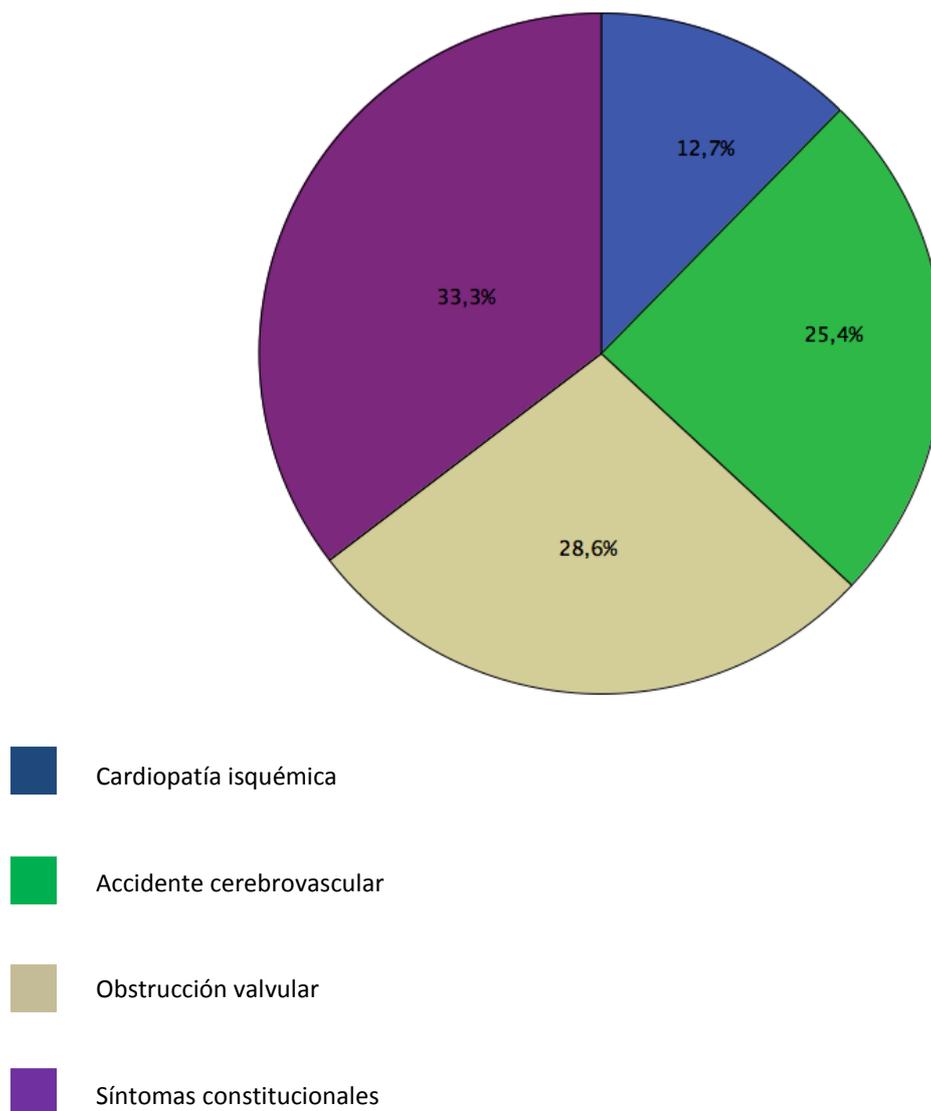


Tabla 19. ECG al ingreso en el subgrupo mixomas.

ECG al ingreso	n (%)
Ritmo Sinusal	53 (84%)
Fibrilacion auricular paroxística	8 (12,70%)
Taquicardia Supraventricular	2 (3,20%)

4.2.4 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

Se objetivó que la mayor parte de MC se encontraban alojados en la aurícula izquierda (n=53, 84%), mientras que sólo se hallaron 4 casos (6,30%) en los que el tumor estaba en la aurícula derecha. No apareció masa tumoral en otra localización. En un 54% de los pacientes (n= 34), el abordaje fue mediante atriotomía izquierda a través del surco interauricular. Respecto al tipo de cirugía que se realizó en un 66,70% (n=42) se optó por una exéresis del tumor y cierre del defecto mediante sutura simple. En un 6,30% (n=4) de los pacientes la implicación del tumor en la válvula mitral obligó a realizar una sustitución valvular en el mismo acto quirúrgico. El tiempo medio de CEC fue de $72,35 \pm 30,57$ min y el tiempo medio de isquemia de $39,62 \pm 20,19$ min.

La tabla 20 muestra las vías de abordaje quirúrgico y el tipo de cirugía realizado para el subgrupo MC.

Tabla 20. Variables intraoperatorias en la cirugía de mixoma.

Vía de abordaje quirúrgico	n (%)
Atriotomía izquierda	34 (54%)
Tabique interauricular (técnica Dubost modificada) ²⁰⁷	7 (11%)
Atriotomía derecha	21 (33,30%)
Tipo cirugía	n (%)
Exéresis y cierre con sutura directa	42 (66,70%)
Exéresis y cierre con parche de pericardio	15 (23,80%)
Cirugía asociada	11 (17,50%)
Cirugía de revascularización miocárdica	4 (6,30%)
Sustitución de válvula mitral	4 (6,30%)
Anuloplastia mitral	1 (1,60%)
Cierre CIA diagnosticada preoperatoriamente	1 (1,60%)
Embolectomía aórtica y de miembros inferiores	1 (1,60%)

4.2.5 VARIABLES POSTOPERATORIAS

- Estancia postoperatoria. La mediana (rango intercuartil, 25%-75%) de estancia en UCI fue de 3 (2-3) días. La mediana de estancia hospitalaria fue de 8 (7-9) días.

- Eventos adversos. De los 63 pacientes de la serie, 20 (31,70%) presentaron alguna arritmia postoperatoria estando previamente en ritmo sinusal. De todas estas, 10 (50% del total de eventos arrítmicos) fueron episodios de fibrilación auricular.

Hubo dos muertes hospitalarias (3,20%). El primer paciente fue un varón de 70 años que presentaba una cardiopatía isquémica muy severa. Durante la cirugía de resección del mixoma se realizó revascularización coronaria pero encontrando muy malos lechos distales coronarios sin conseguir que la revascularización fuera completa. Tras un postoperatorio muy tórpido precisando asistencia ventricular con balón de contrapulsación intraaórtico y como, complicación más grave, un shock séptico, falleció por fallo multiorgánico. El segundo paciente fue otro varón de 73 años con múltiples factores de riesgo cardiovascular con un mixoma gigante que implicaba todo el septo interauricular. En el postoperatorio inmediato se objetivó una comunicación interventricular iatrógena residual con gran repercusión hemodinámica que precisó reintervención para su reparación. Tras un postoperatorio marcado por bajo gasto cardiaco el paciente fue éxitus por shock cardiogénico. La tabla 21 muestra la incidencia de eventos adversos precoces (que incluían los ocurridos hasta 30 días después del alta hospitalaria).

Tabla 21. Eventos adversos en subgrupo mixomas.

Eventos precoces	n (%)
Implante de marcapasos definitivo	4 (6,30%)
Fibrilación auricular paroxística	10 (15,80%)
Reintervención quirúrgica	1 (1,60%)
Éxitus hospitalario	2 (3,20%)

- Éxitus a largo plazo. Hubo un total de 3 éxitus (5%) en el seguimiento. Un paciente intervenido en el 1999 falleció 10 años después tras haber sido sometido a una cirugía de trasplante cardiaco en otro hospital. El segundo paciente intervenido en 1993 falleció a los 10 meses a causa de un ACV hemorrágico. El tercer paciente fue una mujer intervenida en 2006 que falleció cuatro años después a causa de un carcinoma de mama de tipo ductal infiltrante.

- Recidiva tumoral.

4 pacientes (6,30%) presentaron una recidiva tumoral. Dos con síndrome de Carney (3,10%) y 2 recidivas aisladas (3,10%).

- El primer caso fue una paciente que, a la edad de 17 años, tras un ictus isquémico fue diagnosticada de mixoma auricular izquierdo. Se intervino en febrero de 1998 y presentó una recidiva asintomática, diagnosticada en un control ecocardiográfico, en marzo 2003.

- El segundo caso fue una paciente que consultó por disnea y palpitaciones siendo diagnosticada de mixoma auricular izquierdo. Fue intervenida en abril de 2003. Se realizó exéresis de la masa tumoral y reparación valvular mitral puesto que el tumor implicaba la válvula. Como evento adverso presentó una fibrilación auricular postoperatoria y necesidad

de implante de marcapasos definitivo. Esta paciente estuvo asintomática hasta febrero de 2009 cuando ingresó con un cuadro de insuficiencia cardiaca descompensada compatible con edema agudo de pulmón. En el ecocardiograma transesofágico se objetivaban dos masas móviles, una adherida a la válvula mitral obstruyendo parte del orificio auriculoventricular y otra masa adherida a la válvula aórtica ocasionando una insuficiencia aórtica libre. Ante la sospecha de endocarditis aguda la paciente se intervino realizándose una doble sustitución valvular mitro-aórtica. El diagnóstico definitivo histológico confirmó una recidiva de mixoma mitral y endocarditis sobre válvula aórtica.

- El tercer caso fue una paciente diagnosticada de mixoma auricular izquierdo siendo la anemia el único signo de presentación. Fue intervenida en Octubre de 2010 con una exéresis sin complicaciones y un postoperatorio sin eventos. La paciente fue diagnosticada posteriormente de síndrome de Carney. En marzo de 2014, de forma asintomática, presenta una recidiva del mixoma en la misma localización.

- El cuarto caso fue el de un varón de 67 años que debutó con cardiopatía isquémica al diagnóstico de mixoma auricular izquierdo. Se intervino en junio de 2012 mediante exéresis simple y cirugía de revascularización coronaria asociada. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones y permaneció asintomático hasta julio de 2014 cuando, tras un control ecocardiográfico, se objetivó recidiva tumoral.

Estos cuatro pacientes siguen vivos y asintomáticos tras la reintervención.

4.2.6 VARIABLES ANATOMÍA PATOLÓGICA

Respecto al estudio histológico, la hemorragia estuvo presente en un 83,70% de las muestras (n=41). La detección de los cuerpos de Gamna-Gandy y el estudio de la calretinina estuvo sesgado porque no en todos los casos se llevó a cabo. La tabla 22 muestra las principales características histopatológicas en el subgrupo de mixomas.

Tabla 22. Variables histopatológicas en el subgrupo mixoma.

Variables histopatológicas	n (%)
Ancho (cm)	4,5 (3,50-5,50)*
Morfología tumor	
Sésil	33 (52,40%)
Pediculado	23 (36,50%)
Base implantación	41 (65%)
Necrosis	1 (1,60%)
Hemorragia	41 (65,10%)
Mitosis	4 (6,30%)
Márgenes libres	32 (51%)
Cuerpos gamna-gandy	7 (11%)
Calretinina +	20 (31,70%)

* Expresado como mediana (rango intercuartil, 25-75)

4.3 ANÁLISIS INFERENCIAL SUBGRUPO MIXOMAS

4.3.1 ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS

A continuación se detalla el análisis univariado de los factores asociados a arritmia postoperatoria y ACV en seguimiento. Se ha obviado realizar un análisis univariado independiente de los eventos “muerte” y “recidiva tumoral” dado el bajo número de pacientes que los tuvieron. Por el contrario, se han unificado los cuatro eventos adversos en una variable común: “evento adverso combinado” siendo esta analizada.

Hubo un total de 23 pacientes con eventos adversos postoperatorios.

Tabla 23. Eventos adversos subgrupo mixomas.

Evento adverso	n (%)*
Arritmia postoperatoria	20 (31,70%)
ACV seguimiento	5 (7,90%)
Muerte	2 (3,10%)
Recidiva tumoral	4 (6,30%)

* Número y porcentaje respecto al total de pacientes de la serie (63 pacientes).

Al realizar el análisis de factores de riesgo asociados a arritmia postoperatoria se objetivó una significación estadística para aquellos pacientes con antecedentes de tabaquismo ($p=0,006$) y pérdida de peso ($p=0,015$). Los pacientes con tumores asociados parecían tener una frecuencia mayor de arritmias pero sin alcanzar la significación estadística ($p=0,076$). Respecto a la técnica quirúrgica, aquellos en los que se realizó el cierre con parche tuvieron significativamente más arritmias postoperatorias ($p=0,035$).

Tabla 24. Análisis univariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA (factores de riesgo cardiovascular).

Factores riesgo cardiovascular	Arritmia postoperatoria (n=20)	No arritmia postoperatoria (n=43)	Valor p
Edad (años)	57,50 ± 14,40	57,20 ± 13,60	0,944
Género			0,730
Masculino	7 (35%)	17 (39,50%)	
Femenino	13 (65%)	26 (60,50%)	
Tabaquismo	2 (10%)	19 (45,20%)	0,006
Hipertensión arterial	9 (45%)	18 (42%)	0,815
Diabetes Mellitus no insulín requeriente	5 (25%)	7 (16,30%)	0,412
Diabetes Mellitus insulín requeriente	0 (0%)	2 (4,7%)	-
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (10%)	9 (20,90%)	0,287
Dislipemia	7 (35%)	13 (30,20%)	0,705

Tabla 25. Análisis univariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA (clínica al diagnóstico).

Clínica al diagnóstico	Arritmia postoperatoria (n=20)	No arritmia postoperatoria (n=43)	Valor p
Cardiopatía isquémica	2(10%)	6 (14%)	0,661
Accidente cerebrovascular	4(20%)	12 (28%)	0,502
Embolia periférica	0 (0%)	2 (4,70%)	-
Disnea	9 (45%)	14 (32,60%)	0,340
Palpitaciones	4 (20%)	5 (11,60%)	0,377
Síncope	4 (20%)	5 (11,60%)	0,377
Pérdida de peso	6 (30%)	3 (7%)	0,015
Fiebre	1(5%)	3 (7%)	0,765
Anemia	10 (55,60%)	21 (52,50%)	0,932
Tumores asociados	1 (5%)	10 (23,30%)	0,076
Obstrucción valvular	6 (30%)	12 (28%)	0,864

Tabla 26. Análisis univariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA (cirugía).

Cirugía	Arritmia postoperatoria (n=20)	No arritmia postoperatoria (n=43)	Valor p
Cierre con parche	2 (10%)	13 (30,20%)	0,035
Cierre directo	17 (85%)	25 (58%)	0,079
Cirugía asociada	5 (25%)	6 (14,60%)	0,323
Tiempo CEC (min)	78,0 ± 40,10	70,0 ± 26,0	0,502
Tiempo isquemia (min)	47,30 ± 27,50	35,90 ± 14,70	0,062

Tabla 27. Análisis univariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA (anatomía patológica).

Anatomía Patológica	Arritmia postoperatoria (n=20)	No arritmia postoperatoria (n=43)	Valor <i>p</i>
Morfología tumor			0,233
Sésil	8 (40%)	25 (58,10%)	
Filiforme	9 (45%)	14 (32,50%)	
Base implantación	13 (72,20%)	28 (65,10%)	0,863
Necrosis	0 (0%)	1 (1,70%)	-
Hemorragia	12 (60%)	29 (67,40%)	0,755
Mitosis	0 (0%)	4 (9,30%)	-
Márgenes libres	7 (35%)	25 (58,13%)	0,117
Cuerpos Gamna-Gandy	3 (15%)	4 (9,30%)	0,471
Calretinina +	5 (25%)	15 (34,80%)	0,432
Diámetro máximo tumor(cm)	50,90 ± 15,20	47,30 ± 15,10	0,381

Al estudiar aquellos factores que podrían influir en el ACV en el seguimiento no se encontró ningún factor que resultase estadísticamente significativo excepto la presencia de márgenes libres en el estudio anatomopatológico de la muestra quirúrgica.

Tabla 28. Análisis univariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO (factores de riesgo cardiovascular).

Factores riesgo cardiovascular	ACV seguimiento (n=5)	No ACV seguimiento (n=58)	Valor p
Edad (años)	54,40 ± 11,20	57,60 ± 14,0	0,574
Género			0,293
Masculino	3 (60%)	21 (36,20%)	
Femenino	2 (40%)	37 (63,80%)	
Tabaquismo	2 (40%)	19 (45,20%)	0,481
Hipertensión arterial	1 (20%)	26 (44,80%)	0,282
Diabetes Mellitus no insulín requeriente	0 (0%)	12 (20,70%)	-
Diabetes Mellitus insulín requeriente	0 (0%)	2 (3,40%)	-
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1 (20%)	10 (17,20%)	0,876
Dislipemia	1 (20%)	19 (32,80%)	0,556

Tabla 29. Análisis univariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO (clínica al diagnóstico).

Clínica al diagnóstico	ACV seguimiento (n=5)	No ACV seguimiento (n=58)	Valor p
Cardiopatía isquémica	1 (20%)	7 (12,10%)	0,609
Accidente cerebrovascular	1 (20%)	15 (25,90%)	0,773
Embolia periférica	0 (0%)	2 (3,40%)	-
Disnea	1 (20%)	22 (37,90%)	0,424
Palpitaciones	0 (0%)	9 (15,50%)	0,341
Síncope	1 (20%)	8 (13,80%)	0,704
Pérdida de peso	1 (20%)	8 (13,80%)	0,704
Fiebre	1 (20%)	3 (5,20%)	0,192
Anemia	3 (60%)	28 (51,90%)	0,615
Tumores asociados	0 (0%)	11 (19%)	-
Obstrucción valvular	1 (20%)	17 (29,30%)	0,658

Tabla 30. Análisis univariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO (cirugía).

Cirugía	ACV seguimiento (n=5)	No ACV seguimiento (n=58)	Valor p
Cierre con parche	0 (0%)	15 (25,90%)	-
Cierre directo	5 (100%)	37 (63,80%)	0,099
Cirugía asociada	1 (20%)	10 (17,90%)	0,905
Tiempo CEC (min)	80,0 ± 20,30	72,10 ± 30,80	0,804
Tiempo isquemia (min)	46,60 ± 42,50	39,10 ± 18,70	0,790

Tabla 31. Análisis univariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO (anatomía patológica).

Anatomía Patológica	ACV seguimiento (n=5)	No ACV seguimiento (n=58)	Valor p
Morfología tumor			0,706
Sésil	2 (40%)	31 (53,40%)	
Filiforme	2 (40%)	21 (36,20%)	
Base implantación	2 (40%)	39 (71%)	0,786
Necrosis	0 (0%)	1 (1,70%)	-
Hemorragia	4 (80%)	37 (63,80%)	0,170
Mitosis	0 (0%)	4 (6,90%)	-
Márgenes libres	0 (0%)	32 (55,17%)	0,024
Cuerpos Gamna-Gandy	0 (0%)	7 (12%)	-
Calretinina +	0 (0%)	20 (34,40%)	-
Diámetro máximo tumor(cm)	50,0 ± 14,10	48,30 ± 15,30	0,811

Al estudiar aquellos factores relacionados con el evento adverso combinado no se encontró significancia estadística para ninguno de ellos.

Tabla 32. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (factores de riesgo cardiovascular).

Factores riesgo cardiovascular	Evento adverso combinado (n=25)	No evento adverso combinado (n=38)	Valor p
Edad (años)	56,20 ± 16,20	58,10 ± 11,90	0,613
Género			0,801
Masculino	10 (40%)	14 (36,80%)	
Femenino	15 (60%)	24 (63,20%)	
Tabaquismo	4 (16,70%)	17 (44,70%)	0,123
Hipertensión arterial	11 (44%)	16 (42,10%)	0,882
Diabetes Mellitus no insulín requeriente	0 (0%)	2 (5,30%)	0,244
Diabetes Mellitus insulín requeriente	6 (24%)	6 (15,80%)	0,417
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4 (16%)	7 (18,40%)	0,804
Dislipemia	9 (36%)	11 (28,90%)	0,556

Tabla 33. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (clínica al diagnóstico).

Clínica al diagnóstico	Evento adverso combinado (n=25)	No evento adverso combinado (n=38)	Valor p
Cardiopatía isquémica	3 (12%)	5 (13,20%)	0,893
Accidente cerebrovascular	5 (20%)	11 (28,90%)	0,425
Embolia periférica	1 (4%)	1 (2,60%)	0,762
Disnea	9 (36%)	14 (36,80%)	0,946
Palpitaciones	4 (16%)	5 (13,20%)	0,752
Síncope	5 (20%)	4 (10,50%)	0,293
Pérdida de peso	6 (24%)	3 (7,90%)	0,074
Fiebre	2 (8%)	2 (5,30%)	0,663
Anemia	12 (54,50%)	19 (52,80%)	0,896
Tumores asociados	2 (8%)	9 (23,70%)	0,109

Tabla 34. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (cirugía).

Cirugía	Evento adverso combinado (n=25)	No evento adverso combinado (n=38)	Valor p
Cierre con parche	5 (20%)	10 (26,30%)	0,565
Cierre directo	19 (76%)	23 (60,50%)	0,202
Cirugía asociada	6 (24%)	5 (14%)	0,312
Tiempo CEC (min)	81,70 ± 43,50	67,20 ± 19,30	0,208
Tiempo isquemia (min)	43,10 ± 27,10	37,40 ± 14,50	0,406

Tabla 35. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (anatomía patológica).

Anatomía Patológica	Evento adverso combinado (n=25)	No evento adverso combinado (n=38)	Valor <i>p</i>
Morfología tumor			0,311
Sésil	10 (40%)	23 (60,50%)	
Filiforme	10 (40%)	13 (34,02%)	
Base implantación	15 (60%)	26 (68,40%)	0,743
Necrosis	0 (0%)	1 (2,60%)	-
Hemorragia	16 (64%)	25 (65,70%)	0,677
Mitosis	1 (4%)	3 (7,80%)	0,599
Márgenes libres	9 (36%)	23 (60,50%)	0,113
Cuerpos Gamna-Gandy	3 (12%)	4 (10,50%)	0,775
Calretinina +	5 (20%)	15 (39,40%)	0,121
Diámetro máximo tumor (cm)	52,10 ± 14,30	46,0 ± 15,40	0,112

4.3.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS

Una vez realizado el análisis univariante se procedió al estudio multivariante de aquellas variables que habían resultado significativas o próximas a la significación. En la arritmia postoperatoria el tabaquismo, la pérdida de peso, la presencia de tumores asociados y el cierre con parche mantuvieron la significancia estadística.

Tabla 36. Análisis multivariante de factores asociados a ARRITMIA POSTOPERATORIA

	Univariante	Multivariante	OR (IC 95%)
Tabaquismo	0,006	0,007	11,51 (1,97-67,02)
Angina	0,079	0,149	-
Pérdida de peso	0,015	0,034	29,41 (1,17-62,50)
Tumores asociados	0,076	0,023	21,56 (1,53-302,67)
Cierre con parche	0,035	0,038	8,64 (1,13-66,12)
Cierre directo	0,079	0,723	-

Tabla 37. Análisis multivariante de factores asociados a ACV EN SEGUIMIENTO

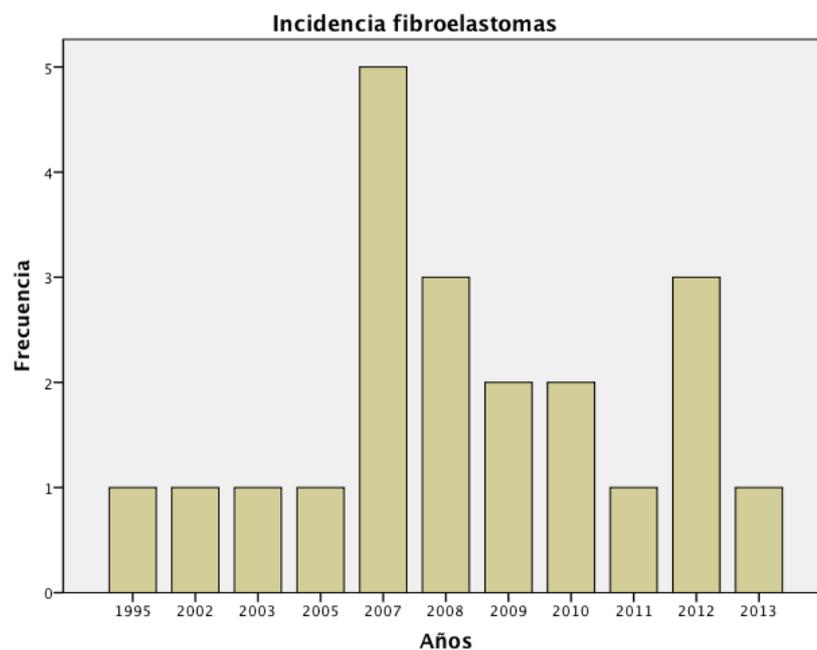
	Univariante	Multivariante	OR (IC 95%)
Márgenes libres	0,024	0,998	-
Cierre directo	0,099	0,160	-

4.4 ANÁLISIS DESCRIPTIVO SUBGRUPO FIBROELASTOMAS

4.4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

La edad media de los pacientes al diagnóstico de fibroelastoma fue de $61,10 \pm 11,90$ años. Un 45,50% (n=10) eran mujeres y un 54,50% (n=12) eran hombres. En el gráfico 6 se ilustra la incidencia de fibroelastomas en la serie evolutiva objetivándose una ausencia de diagnóstico de este tipo de neoplasia en la época anterior a los 90 así como un aumento del mismo en los últimos 10 años.

Gráfico 6. Serie evolutiva de los casos diagnosticados de fibroelastoma.



También se analizó la distribución de la incidencia de fibroelastomas por áreas sanitarias de la región de Murcia (tabla 38). En el mapa 2 se muestra la distribución de los pacientes diagnosticados de fibroelastoma según las áreas de salud de la Región de Murcia.

Tabla 38. Distribución de la incidencia de fibroelastomas en las 9 áreas de salud de la Región de Murcia.

ÁREAS DE SALUD	POBLACIÓN MEDIA (habitantes) (entre 2011-2015)	Nº CASOS FIBROELASTOMA	TASA DE INCIDENCIA (x 100.000 habitantes)
Área I (MURCIA/OESTE)	256.725	13 (59,10%)	0,00005
Área II (CARTAGENA)	292.134	1 (4,50%)	0,000003
Área III (LORCA)	173.664	2 (9,10%)	0,00001
Área IV (NOROESTE)	73.366	0 (0%)	0
Área V (ALTIPLANO)	60.103	0 (0%)	0
Área VI (VEGA MEDIA SEGURA)	259.658	4 (18,20%)	0,00001
Área VII (MURCIA/ESTE)	197.401	2 (9,10%)	0,00001
Área VIII (MAR MENOR)	104.141	0 (0%)	0
Área IX (VEGA ALTA SEGURA)	54.857	0 (0%)	0

$p= 0,0001$

En la tabla 39 se muestra la comorbilidad de este grupo, haciendo especial atención a la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Todos los pacientes diabéticos de la serie presentaban el tipo 2 de DM. Así mismo, se diferencia entre insulín requirientes y no insulín requirientes.

Tabla 39. Incidencia de factores de riesgo cardiovascular y otras enfermedades concomitantes en la población de fibroelastomas.

Factores de riesgo cardiovascular	n (%)
Tabaquismo	4 (18,20%)
Hipertensión arterial	11 (50%)
Diabetes Mellitus tipo 2	6 (27,30%)
Insulín requirientes	4 (18,20%)
No insulín requirientes	2 (9%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3 (13,50%)
Dislipemia	10 (45,50%)
Hiperuricemia	2 (9%)
Obesidad	1 (4,54%)
Alcoholismo	0 (0%)

Un 31,80% (n=7) de los pacientes con FEP habían sido diagnosticados de algún otro tipo de neoplasia previamente. Tres pacientes habían presentado más de una neoplasia. La tabla 40 refleja el porcentaje de estos tumores y el tipo histológico.

Tabla 40. Tipos histológicos de tumores asociados en pacientes diagnosticados de fibroelastoma papilar.

Variantes histológicas	n (%)[*]
Mioma uterino	2 (9%)
Carcinoma endometrial	1 (4,50%)
Carcinoma de mama	1 (4,50%)
Adenocarcinoma labio	1 (4,50%)
Adenoma hipofisario	1 (4,50%)
Adenoma de próstata	1 (4,50%)
Angioma gástrico	1 (4,50%)
Adenocarcinoma renal	1 (4,50%)
Cáncer epitelial ovario	1 (4,50%)
Granuloma inespecífico pulmón	1 (4,50%)
Total	11 (100%)

* Porcentaje respecto al total de tumores asociados.

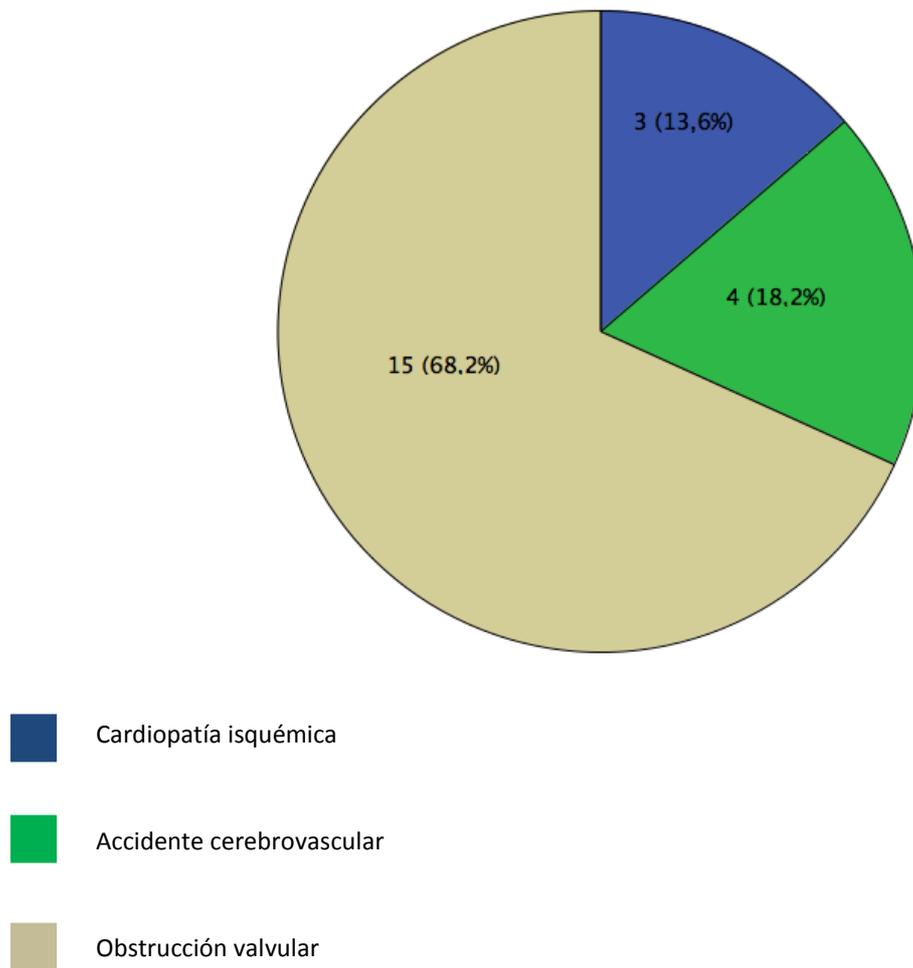
4.4.2 FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN

Un total de 4 pacientes (18,20%) debutaron con un ACV. Respecto al grado de obstrucción valvular que ocasionan los FEP, en nuestra serie un 91% (n=21) tuvieron un diagnóstico ecocardiográfico con obstrucción valvular. En la tabla 41 se describe las diferentes formas de presentación clínica de este tipo de tumores, objetivándose la escasa relación entre fibroelastoma papilar y síndrome constitucional. Así mismo, en el gráfico 7 se muestra la clínica agrupada, objetivándose un claro predominio de la obstrucción valvular como forma de presentación clínica.

El trazado ECG en el momento de la clínica de presentación fue también recogido, objetivándose un 32% (n=7) de casos con fibrilación auricular. La tabla 42 muestra las diferentes alteraciones en el ECG al ingreso del paciente.

Tabla 41. Formas de presentación clínica en el subgrupo fibroelastoma.

Formas de presentación clínica	n (%)
Cardiopatía isquémica	5 (22,70%)
Accidente cerebrovascular	4 (18,20%)
Embolia periférica	0 (0%)
Obstrucción valvular	20 (91%)
Soplo	18 (82%)
Disnea	20 (91%)
Palpitaciones	9 (41%)
Síncope	1 (4,50%)
Pérdida peso	0 (0%)
Fiebre	0 (0%)
Anemia	0 (0%)

Gráfico 7. Formas de presentación clínica agrupada en el subgrupo fibroelastomas.**Tabla 42.** ECG al ingreso en el subgrupo fibroelastomas.

ECG al ingreso	n (%)
Ritmo Sinusal	14 (63,60%)
Fibrilación auricular	7 (32%)
Taquicardia Supraventricular	1 (4,50%)
Bloqueo auriculoventricular	1 (4,50%)

4.4.3 VARIABLES INTRAOPERATORIAS

Respecto a la localización cardiaca del FEP la zona más frecuente fue la válvula aórtica (n=16; 72,70%) tanto a nivel de los velos aórticos como subvalvular. Los otros 6 casos (27,30%) estaban localizados en la aurícula izquierda dos de ellos con gran implicación sobre la válvula mitral. Dependiendo, por tanto, de la localización tumoral la vía de abordaje fue mediante aortotomía transversa en 16 casos (72,70%) o a través del surco de Sondergaard (surco interauricular) en los restantes 6 casos (27,30%).

Las cirugías asociadas a la de exéresis del FEP llegaron a alcanzar hasta un 60% (n=13). Hubo 10 pacientes (45,50%) en los que solo se hizo exéresis y sutura directa y, en ningún caso se usó parche de pericardio. En la tabla 43 se muestra las vías de abordaje y el tipo de cirugía realizado así como las cirugías asociadas que se llevaron a cabo. El tiempo medio de CEC fue de $76,60 \pm 31,70$ min y el tiempo medio de isquemia de $50,40 \pm 21,50$ min.

Tabla 43. Variables intraoperatorias en la cirugía de fibroelastoma.

Vías de abordaje quirúrgico	n (%)
Atriotomía izquierda (Sondergaard)	6 (27,30%)
Tabique interauricular (técnica Dubost modificada)	0 (0%)
Aortotomía transversa	16 (72,70%)
Tipo cirugía	n (%)
Exéresis y cierre con sutura directa	10 (45,50%)
Exéresis y cierre con parche de pericardio	0 (0%)
Cirugía asociada	13 (60%)
Sustitución valvular aórtica	8 (36,40%)
Sustitución valvular aórtica + revascularización miocárdica	2 (9%)
Sustitución valvular mitro-aórtica	1 (4,50%)
Sustitución valvular mitro-aórtica + anuloplastia tricuspídea	1 (4,50%)
Miectomía de septo interventricular	1 (4,50%)

4.4.4 VARIABLES POSTOPERATORIAS

- Eventos adversos. De los 22 pacientes de la serie, seis (27,30%) presentaron algún episodio de fibrilación auricular postoperatoria estando preoperatoriamente en ritmo sinusal. Hubo una muerte hospitalaria que correspondió a un paciente que presentó un ACV postoperatorio. Este paciente se intervino en agosto de 2012 y al mes presentó un episodio de hemorragia cerebral intraventricular.

Hubo dos reintervenciones hospitalarias. Una fue por taponamiento cardiaco que ocasionó parada cardiorrespiratoria reanimada y la otra fue por taponamiento cardiaco + comunicación interventricular residual. Ambos pacientes fueron dados de alta y al finalizar el seguimiento seguían vivos.

- Estancia postoperatoria. La mediana (rango intercuartil, 25%-75%) de estancia en uci fue de 3 (2-4) días. la mediana de estancia hospitalaria fue de 10 (7-16,50) días.

- Muerte a largo plazo. No hubo éxitus a largo plazo al finalizar el seguimiento de nuestra serie.

- Reintervención a largo plazo. No hubo reintervención a largo plazo al finalizar el seguimiento de nuestra serie.

- Recidiva tumoral. No hubo recidiva tumoral al finalizar el seguimiento de nuestra serie.

La tabla 44 muestra la incidencia de eventos adversos postoperatorios (que incluían los ocurridos hasta 30 días después del alta hospitalaria).

Tabla 44. Eventos adversos en subgrupo fibroelastomas.

Eventos adversos	n (%)
Implante de marcapasos definitivo	4 (18,20%)
Fibrilación auricular	6 (27,30%)
Éxito hospitalario	1 (4,50%)

4.4.5 VARIABLES ANATOMÍA PATOLÓGICA

Respecto al estudio histológico de las muestras tumorales se objetivó que los FEP no presentaban hallazgos de necrosis, hemorragia o mitosis. La media de diámetro máximo del tumor fue de $2,90 \pm 1,50$ cm, habiendo cinco pacientes con tumores ≤ 1 cm. El tamaño de la masa tumoral en aquellos pacientes que presentaron ACV como clínica al diagnóstico fue de $2,70 \pm 2,50$ cm.

En la tabla 45 se muestran las variables respecto al estudio patológico.

Tabla 45. Variables histopatológicas en el subgrupo fibroelastomas.

Variables histopatológicas	n (%)
Diámetro máximo (cm)	2,90 ± 1,50
Diámetro ≤1 cm	5 (22,70%)
Morfología tumor	
Sésil	10 (45,50%)
Pediculado	12 (54,50%)
Base implantación	15 (68,20%)
Necrosis	0 (0%)
Hemorragia	0 (0%)
Mitosis	0 (0%)
Márgenes libres	16 (72,70%)

4.5 ESTADÍSTICA INFERENCIAL EN EL SUBGRUPO FIBROELASTOMAS**4.5.1 ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS**

Debido al pequeño tamaño muestral de los eventos adversos por separado, se ha optado por mostrar únicamente el análisis de la variación de agrupación “evento adverso combinado” (implante de marcapasos definitivo + fibrilación auricular + muerte)

Un total de 9 pacientes presentaron algún evento adverso. Las palpitaciones ($p=0,041$), la fibrilación auricular paroxística al diagnóstico ($p<0,01$), el tiempo de CEC ($p=0,022$) y el tiempo de isquemia ($p=0,019$) guardaron relación con la aparición de eventos adversos en el análisis univariante.

Tabla 46. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (factores de riesgo cardiovascular).

Factores de riesgo cardiovascular	Evento adverso combinado (n=9)	Sin evento adverso combinado (n=13)	Valor <i>p</i>
Edad (años)	60,80 ± 14,50	61,20 ± 10,30	0,949
Género			0,937
Masculino	5 (55,60%)	7 (53,80%)	
Femenino	4 (44,40%)	6 (46,20%)	
Tabaquismo	3 (33,30%)	1 (7,70%)	0,125
Hipertensión arterial	5 (55,60%)	6 (46,20%)	0,665
Diabetes Mellitus insulín requeriente	2 (22,20%)	2 (15,40%)	0,683
Diabetes Mellitus no insulín requeriente	2 (22,20%)	0 (0%)	-
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (22,20%)	1 (7,70%)	0,329
Dislipemia	5 (55,60%)	5 (38,50%)	0,429

Tabla 47. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (clínica al diagnóstico).

Clínica al diagnóstico	Evento adverso combinado (n=9)	Sin evento adverso combinado (n=13)	Valor p
Cardiopatía isquémica	3 (33,30%)	2 (15,40%)	0,323
Accidente cerebrovascular	2 (22,20%)	2 (15,40%)	0,683
Obstrucción valvular	8 (89%)	12 (92,30%)	0,784
Soplo	7 (77,80%)	11 (84,60%)	0,683
Disnea	8 (89%)	12 (92,30%)	0,784
Palpitaciones	6 (66,70%)	3 (23,10%)	0,041
Síncope	1 (11%)	0 (0%)	-
ECG al diagnóstico			
Fibrilación auricular paroxística	6 (66,70%)	1 (7,70%)	0,004

Tabla 48. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (cirugía).

Cirugía	Evento adverso combinado (n=9)	Sin evento adverso combinado (n=13)	Valor <i>p</i>
Cierre directo	4 (44,40%)	6 (46,20%)	0,937
Cirugía asociada	6 (66,70%)	7 (53,80%)	0,548
Tiempo CEC (min)	94,70 ± 39,0	64,10 ± 18,0	0,022
Tiempo isquemia (min)	63,0 ± 26,50	41,60 ± 12,10	0,019

Tabla 49. Análisis univariante de factores asociados a EVENTO ADVERSO COMBINADO (anatomía patológica).

Anatomía Patológica	Evento adverso combinado (n=9)	Sin evento adverso combinado (n=13)	Valor <i>p</i>
Morfología tumor			
Sésil	4 (44,40%)	6 (46,20%)	0,937
Filiforme	5 (55,60%)	7 (53,80%)	
Diámetro máx tumor (cm)	2,80 ± 2,0	2,70 ± 1,60	0,850
Base implantación	6 (66,70%)	9 (69,20%)	0,899
Márgenes libres	7 (77,80%)	9 (69,20%)	0,658

4.5.2 ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A EVENTOS ADVERSOS

Tras el análisis multivariante (Tabla 50) de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con la aparición de efectos adversos se objetivó que la fibrilación auricular paroxística en el diagnóstico se comportaba como factor de riesgo independiente para la aparición de algún evento adverso (OR:19,62; IC95%: 1,13-340,67; $p=0,012$).

Tabla 50. Análisis multivariante de los factores relacionados con evento adverso combinado.

	Univariante	Multivariante	OR (IC 95%)
Diabetes Mellitus no insulín requeriente	0,075	0,865	-
Palpitaciones	0,041	0,068	-
Fibrilación auricular paroxística	0,004	0,012	19,62 (1,13-340,67)
Tiempo CEC	0,022	0,070	-
Tiempo isquemia	0,019	0,124	-

4.6 ANÁLISIS UNIVARIANTE COMPARATIVO ENTRE MIXOMAS Y FIBROELASTOMAS

Con el objetivo de realizar una comparación entre los dos subgrupos tumorales con mayor incidencia se realizó un análisis univariante con todas las variables del estudio. A continuación se muestran las diferencias entre ambos tipos de tumor cardiaco.

Se objetivó que el MC era un tumor relativamente más frecuente en mujeres que en hombres mientras que el FEP predominaba más en el sexo masculino. Se observó que, sin ser ninguno estadísticamente significativo, los pacientes con FEP tenían en su mayoría más factores de riesgo cardiovascular que los de MC.

Respecto a la clínica al diagnóstico se objetivó, paradójicamente, un claro predominio de los síntomas derivados de obstrucción valvular en los pacientes con FEP mientras que el síndrome constitucional era propio de los pacientes con MC. En ambos tipos de tumores se observó un alto porcentaje de ACV al diagnóstico. Así mismo, la presencia de FA en el ECG al diagnóstico fue mucho más predominante en los pacientes con FEP.

Al estudiar las variables intraoperatorias se objetivó que los pacientes con FEP tenían mayores tiempos de isquemia y un mayor porcentaje de cirugía cardiaca asociada.

No se objetivaron diferencias respecto a las variables postoperatorias y, en el caso de la anatomía patológica, la presencia de focos de hemorragia en la muestra era exclusiva de los pacientes con MC así como la positividad a la calretinina.

Tabla 51. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades.

	Mixomas (n=63)	Fibroelastomas (n=22)	Valor p
Edad (años)	57,30 ± 13,70	61,0 ± 11,90	0,233
Género			0,179
Masculino	24 (38%)	12 (54,50%)	
Femenino	39 (62%)	10 (45,50%)	
Tumores asociados	13 (26,50%)	7 (32%)	0,156
Factores riesgo cardiovascular			
Tabaquismo	21 (34%)	4 (18%)	0,167
Hipertensión arterial	27 (43%)	11 (50%)	0,562
Diabetes Mellitus insulín requeriente	2 (3,20%)	4 (18,20%)	0,929
Diabetes Mellitus no insulín requeriente	12 (19%)	2 (9%)	0,259
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11 (17,50%)	3 (13,60%)	0,677
Dislipemia	20 (31,70%)	10 (45,50%)	0,247
Hiperuricemia	1 (1,6%)	2 (9%)	0,101
Alcoholismo	3 (4,80%)	0 (0%)	0,297

Tabla 52. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en clínica de presentación.

Clínica al diagnóstico	Mixomas (n=63)	Fibroelastomas (n=22)	Valor p
Cardiopatía isquémica	8 (12,70%)	5 (22,70%)	0,261
Accidente cerebrovascular	16 (25,40%)	4 (18,20%)	0,492
Embolia periférica	2 (3,2%)	0 (0%)	0,080
Obstrucción valvular	18 (28,60%)	20 (91%)	< 0,001
Disnea	23 (36,50%)	20 (91%)	< 0,001
Palpitaciones	9 (14,30%)	9 (41%)	0,009
Angina	6 (9,50%)	1 (4,50%)	0,465
Síncope	9 (14,30%)	1 (4,50%)	0,222
Pérdida de peso	9 (14,30%)	0 (0%)	0,061
Fiebre	4 (6,30%)	0 (0%)	0,226
Anemia	31 (49,20%)	0 (0%)	< 0,001
ECG al diagnóstico			
Ritmo sinusal	53 (85%)	14 (63,60%)	0,028
Fibrilación auricular	8 (12,70%)	7 (32%)	0,047
Bloqueo auriculoventricular	0 (0%)	1 (4,50%)	0,089

Tabla 53. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en variables intraoperatorias.

Variables intraoperatorias	Mixomas (n=63)	Fibroelastomas (n=22)	Valor p
Cierre con parche	15 (23,80%)	0 (0%)	0,012
Cierre con sutura directa	42 (66,70%)	10 (45,50%)	0,079
Tiempo de CEC (min)	72,30 ± 30,50	76,60 ± 31,70	0,595
Tiempo de isquemia (min)	39,60 ± 20,10	50,40 ± 21,50	0,054
Cirugía asociada	11 (17,50%)	13 (59%)	< 0,001

Tabla 54. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en variables postoperatorias.

Variables postoperatorias	Mixomas (n=63)	Fibroelastomas (n=22)	Valor p
Arritmia postoperatoria	20 (31,70%)	6 (27,30%)	0,695
ACV seguimiento	5 (8%)	3 (13,60%)	0,431
Implante marcapasos definitivo en seguimiento	4 (6,30%)	4 (18,50%)	0,425
Éxito hospitalario	2 (3,20%)	1 (4,50%)	0,764
Éxito a largo plazo	6 (9,50%)	0 (0%)	0,133
Recidiva tumoral	4 (6,30%)	0 (0%)	0,226
Estancia UCI (días)	3 (2-3)	3 (2-4)	0,358
Estancia Hospitalaria (días)	8 (7-9)	10 (7-16,50)	0,704

Tabla 55. Diferencias entre mixomas y fibroelastomas en variables anatomía patológica.

Variables Anatomía Patológica	Mixomas (n=63)	Fibroelastomas (n=22)	Valor p
Morfología tumor			0,282
Filiforme	23 (36,50%)	12 (54,50%)	
Sésil	33 (52,40%)	10 (45,50%)	
Base implantación	41 (70,70%)	15 (68,20%)	0,827
Necrosis	1 (1,70%)	0 (0%)	0,539
Hemorragia	41 (65%)	0 (0%)	<0,001
Mitosis	4 (6,30%)	0 (0%)	0,210
Márgenes libres	32 (50,80%)	16 (72,70%)	0,132
Cuerpos Gamma-Gandy	7 (11%)	0 (0%)	0,088
Calretinina +	20 (31,70%)	0 (0%)	0,001

4.7 ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE MIXOMAS Y FIBROELASTOMAS RESPECTO A LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Se realizó un análisis de los pacientes que habían tenido un evento neurológico como manifestación clínica inicial y se estudió la relación que guardaba el tamaño tumoral con la probabilidad de tener clínica neurológica. Así mismo, con el objetivo de conocer el grado de incapacidad o dependencia con el que quedaban los pacientes tras haber padecido un evento neurológico en el contexto de un tumor cardíaco, se estudió a todos los pacientes a los 6 meses del evento (ver tabla 56). La escala de valoración empleada fue el mRS (modified Rankin Scale test)²¹⁴. Se objetivó una media de valor en el mRS de $2,30 \pm 0,34$ y una mediana de 2 (valor mínimo 0 y máximo de 6). [Ver anexo 2 para tabla de mRS].

La arteria cerebral más afectada fue con un 60% la arteria cerebral media, seguida del sistema vertebrobasilar con un 25% (ver tabla 57). Las localizaciones más frecuente del infarto fueron la temporal (35%) y la occipital (35%) (ver tabla 58). La clínica predominante fue la hemiparesia (60%) seguido de la anopsia (25%) (ver tabla 59).

Se objetivó que el tamaño medio del mixoma en pacientes que habían tenido un evento neurológico fue significativamente más pequeño que aquellos pacientes que no habían tenido clínica neurológica: $3,66 \pm 1,03$ cm vs $5,24 \pm 1,45$ cm; $p=0,0001$. Sin embargo, para el caso de los fibroelastomas, no se encontró asociación entre tamaño tumoral y la clínica neurológica ($p=0,875$).

Con el objetivo de saber el valor de diámetro tumoral en mixomas que más se relacionara con el riesgo de padecer un evento neurológico como manifestación clínica inicial realizamos un análisis mediante curva ROC (ver gráfico 8). El análisis objetivó un área bajo la curva de 0,906 con un valor de $p=0,005$, siendo el valor de corte óptimo menor o igual de 4 cm (sensibilidad 93,70%, especificidad 74,50%).

Tabla 56. Variables clínicas, de neuroimagen y evolutivas de los 20 pacientes que debutaron con un evento neurológico.

Paciente	Sexo	Anticoagulación oral previa	Tipo de tumor	Edad	Factores riesgo cardiovascular	Clínica neurológica	Neuroimagen	Diagnóstico	Tiempo transcurrido del ictus al diagnóstico	mRS 6 meses
1	V	NO	Mixoma	56	Tabaquismo, alcoholismo	Hemiparesia derecha	TC: infarto frontoparietal izquierdo	Ictus isquémico en territorio de ACM izquierda	Simultáneo	6
2	V	NO	Mixoma	54	Tabaquismo, Dislipemia, Obesidad	Pérdida de visión en campos temporales derechos, cefalea bifrontal y náuseas	TC: infarto isquémico occipital izquierdo	Ictus isquémico en territorio de ACP izquierda	Simultáneo	2
3	V	NO	Mixoma	26	No	Hemiparesia derecha	TC: infarto frontoparietal izquierdo	Ictus isquémico en territorio de ACM izquierda	Simultáneo	4
4	M	NO	Mixoma	56	HTA,DLP, Ictus lacunar	Afasia motora autolimitada	TC: infarto frontal izquierdo	AIT en territorio de ACM izquierda	4 años	0
5	V	NO	Mixoma	58	Tabaquismo, HTA, DMNIR	Desorientación temporo- espacial, parestesias brazo izquierdo y hemiparesia izquierda	TC: infarto parietal derecho	Ictus isquémico en territorio de ACM derecha	Simultáneo	2

Paciente	Sexo	Anticoagulación oral previa	Tipo de tumor	Edad	Factores riesgo cardiovascular	Clínica neurológica	Neuroimagen	Diagnóstico	Tiempo transcurrido del ictus al diagnóstico	mRS 6 meses
6	M	NO	Mixoma	17	No	Vértigo y pérdida de visión bilateral autolimitada + embolia periférica	RM: lesiones isquémicas en territorio vértebro-basilar y occipital	AIT en territorio vértebro-basilar	Vértigo y pérdida de visión bilateral autolimitada	3
7	M	NO	Mixoma	52	DLP, DMNIR	Vértigo, parestesias en hemicuerpo izquierdo	TC: normal RM: lesiones isquémicas en territorio vértebro-basilar	Ictus isquémico menor en territorio vértebro-basilar(cerebelosa)	Simultáneo	0
8	M	NO	Mixoma	48	HTA	Hemiparesia derecha	TC: infarto frontoparietal izquierdo	Ictus isquémico en territorio de ACM izquierda	Simultáneo	3
9	V	NO	Mixoma	60	DLP, tabaquismo, enolismo, obesidad	Vértigo y pérdida de visión bilateral autolimitada	RM: lesiones isquémicas en territorio vértebro-basilar y occipital	AIT en territorio vértebro-basilar (cerebelosa y cerebral posterior)	Simultáneo	0
10	M	NO	Mixoma	49	HTA, tabaquismo	Afasia mixta y hemiparesia derecha	TC: infarto temporoparietal izquierdo	Ictus isquémico en territorio de ACM izquierda	Simultáneo	4

Paciente	Sexo	Anticoagulación oral previa	Tipo de tumor	Edad	Factores riesgo cardiovascular	Clínica neurológica	Neuroimagen	Diagnóstico	Tiempo transcurrido del ictus al diagnóstico	mRS 6 meses
11	M	NO	Mixoma	64	HTA, tabaquismo, enolismo	Hemiparesia izquierda	TC: infarto frontotemporal derecho	Ictus isquémico en territorio de ACM derecha	Simultáneo	3
12	V	SI	Mixoma	73	HTA, EPOC, Obesidad	Hemiparesia derecha	RM: infarto parietal izquierdo	Ictus isquémico en territorio ACM izquierda	4 años	2
13	M	NO	Mixoma	42	Tabaquismo	Hemiparesia derecha	RM: infarto parietal izquierdo en centro semioval	Ictus isquémico en territorio ACM izquierda	Simultáneo	4
14	M	SI	Mixoma	48	Tabaquismo, HTA, DMNIR,	Hemiparesia izquierda	RM: infarto parietal derecho	Ictus isquémico en territorio ACM derecha	Simultáneo	3
15	M	NO	Mixoma	59	No	Vértigo y pérdida de visión bilateral autolimitada	RM: lesiones isquémicas en territorio vértebro-basilar y occipital	AIT en territorio vertebro-basilar	Simultáneo	1

Paciente	Sexo	Anticoagulación oral previa	Tipo de tumor	Edad	Factores riesgo cardiovascular	Clínica neurológica	Neuroimágen	Diagnóstico	Tiempo transcurrido del ictus al diagnóstico	mRS 6 meses
16	V	NO (pero estaba doble antiagregado)	Mixoma	75	HTA, DMNIR, DLP	Mueca facial y disfagia	RM: infarto ganglios basales derechos y región subcortical derecha	Ictus isquémico en territorio ACM derecha	Simultáneo	2
17	M	NO	Fibroelastoma	61	HTA,DLP	Desviación comisura bucal hacia derecha, Disartria Parestesias en mano izquierda.	RM: infarto cortical-parietal derecho. Infarto lacunar cápsulolenticular derecho. TC: normal. Oclusión carótida interna derecha intracraneal	Ictus isquémico de ACID	Simultáneo	0
18	M	NO	Fibroelastoma	58	Tabaquismo, HTA,DMID,DLP	Pérdida de agudeza visual y retracción de hemicampo temporal de ambos ojos, sobre todo el derecho.	RM: infarto lacunar periventricular derecho y talámico izquierdo.	AIT vértebro-basilar	Simultáneo	2
19	V	NO	Fibroelastoma	45	No	Afasia motora pura con grado de disfagia.	RM: infarto parieto-occipital izquierdo.	Ictus isquémico en territorio de ACM izquierda	Simultáneo	3
20	V	SI	Fibroelastoma	79	HTA, DLP,DMID	Hemiparesia izquierda	TC: infarto frontotemporal derecho	Ictus isquémico en territorio ACM derecha	Hace 15 años	2

Tabla 57. Arteria cerebral afectada en 20 pacientes (16 mixomas y 4 fibroelastomas)

Arteria cerebral afectada	n (%)
Arteria cerebral media	
Izquierda	8 (40%)
Derecha	4 (20%)
Arteria cerebral posterior	
Izquierda	2 (10%)
Derecha	
Arteria Vértebro-Basilar	5 (25%)
Arteria Carótida Interna derecha	1 (5%)

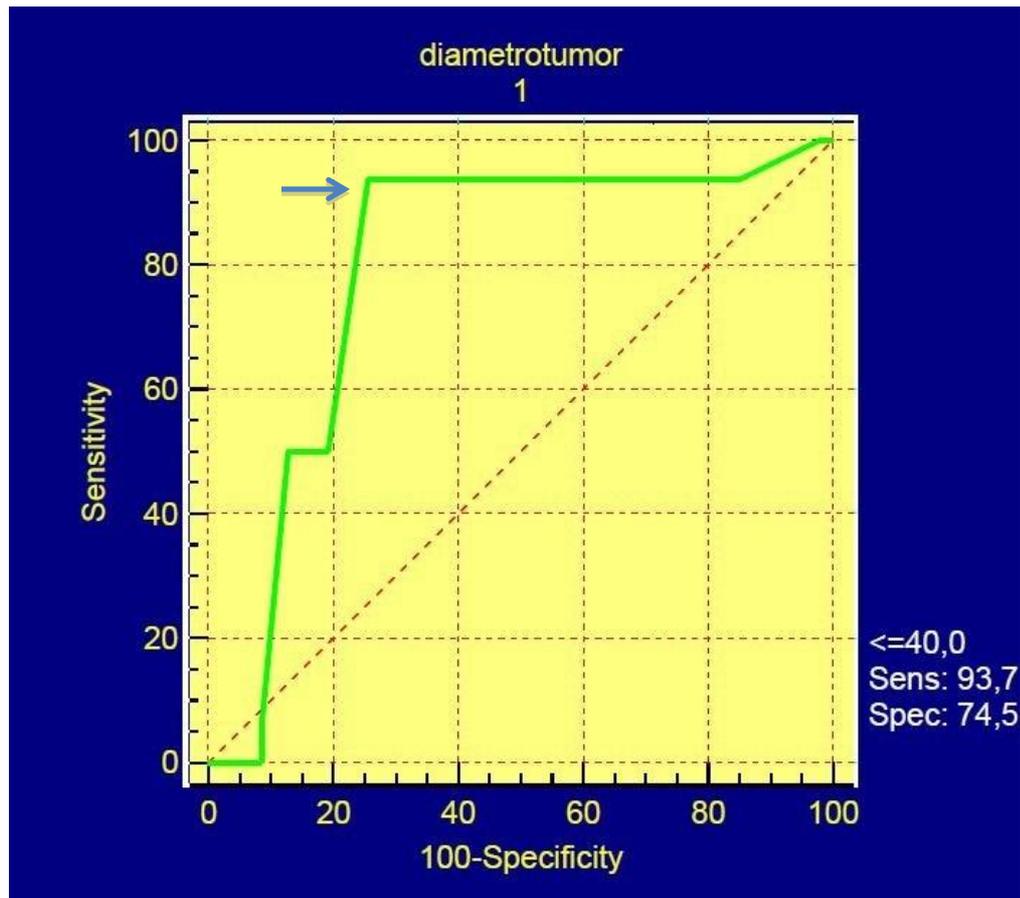
Tabla 58. Localización de los infartos cerebrales en 20 pacientes (16 mixomas y 4 fibroelastomas).

Localización del infarto	n (%)
Ganglios de la base	4 (20%)
Cerebelo	4 (20%)
Parietal	7 (35%)
Frontal	1 (5%)
Occipital	7 (35%)
Frontoparietal	4 (20%)
Frontotemporal	2 (10%)
Temporoparietal	1 (5%)
Subcortical	2 (10%)

Tabla 59. Clínica de inicio en 20 pacientes (16 mixomas y 4 fibroelastomas).

Clínica	n (%)
Hemiparesia	12 (60%)
Anopsia	5 (25%)
Vértigo, síndrome cerebeloso	4 (20%)
Afasia	4 (20%)
Disfagia	2 (10%)

Gráfico 8. Curva ROC del diámetro del tumor en pacientes con evento neurológico en la subpoblación de mixoma.



*La flecha indica el valor de corte óptimo menor o igual de 4 cm (sensibilidad 93,70%, especificidad 74,50%).

Ilustración 10. TAC craneal de paciente que debutó con vértigo y pérdida de visión bilateral autolimitada. Se objetivan lesiones isquémicas en ganglios de la base y territorio parieto-occipital izquierdo.

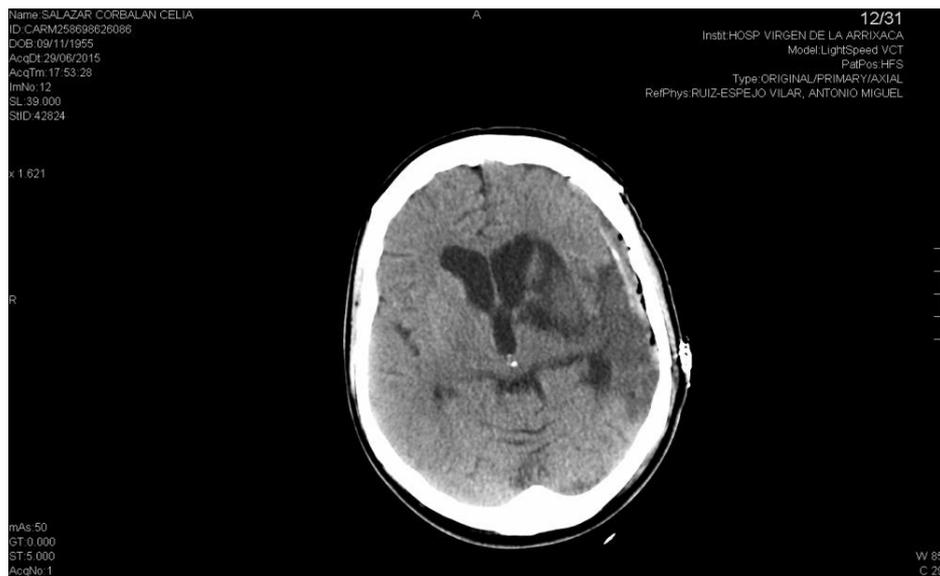
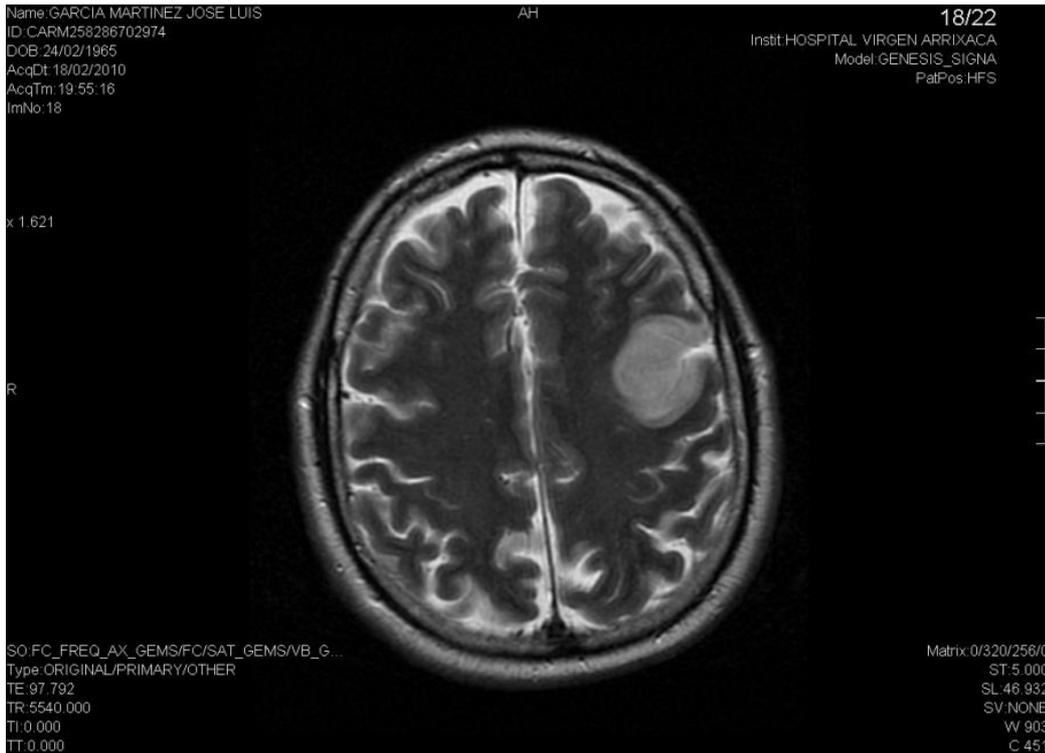


Ilustración 11. TAC de paciente que debutó con afasia motora pura con grado de disfagia. Se objetivó lesión isquémica en región fronto-parietal izquierdo.

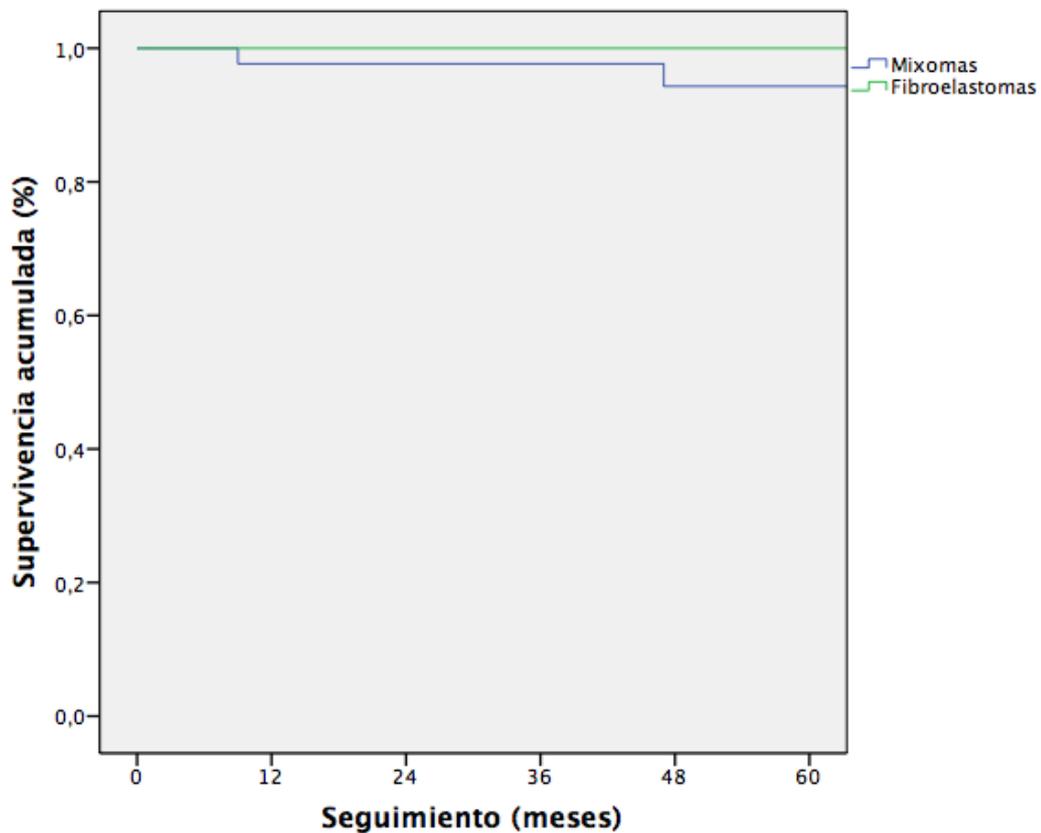


4.8 ANÁLISIS SUPERVIVENCIA

La mediana de seguimiento de los pacientes de la presente serie fue de 32 meses (rango intercuartil 25-75: 11-86 meses).

Se realizó un análisis de supervivencia (gráfico 9) comparando las curvas Kaplan-Meier de mixomas y fibroelastomas sin objetivar diferencia significativa entre ambos grupos (Log Rank test, $p=0,281$). Supervivencia fibroelastoma: 100% vs mixoma: 93,60%.

Gráfico 9. Supervivencia acumulada según el tipo histológico de tumor a 5 años (60 meses).

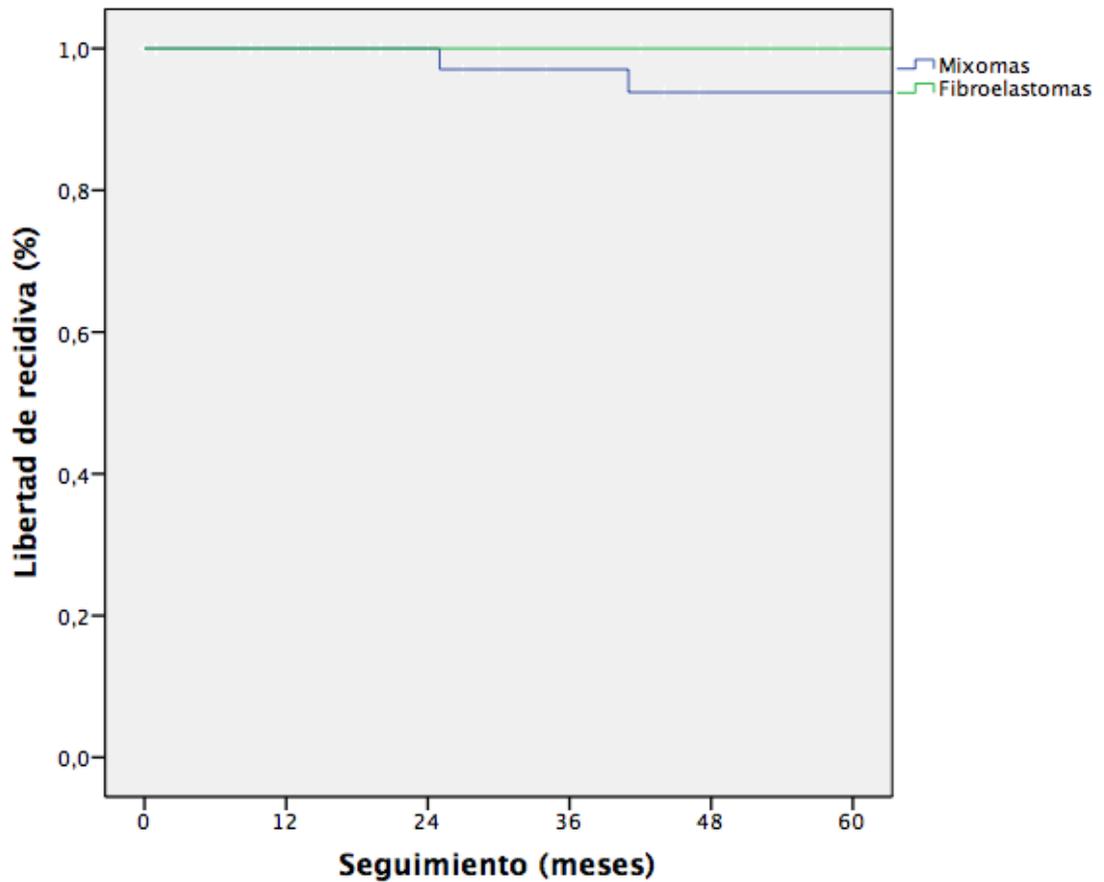


$p=0,281$

4.9 ANÁLISIS RECIDIVA TUMORAL

Se realizó una análisis de supervivencia libre de enfermedad (gráfico 10) comparando las curvas Kaplan-Meier de mixomas y fibroelastomas respecto a la recidiva tumoral sin objetivar diferencia significativa entre ambos grupos (Log Rank test, $p=0,237$). Recidiva fibroelastoma: 0% vs mixoma: 6,30%.

Gráfico 10. Tasa de recidiva según el tipo histológico de tumor a 5 años (6 meses).



$p=0,237$

5. DISCUSIÓN

5.1 MIXOMA

5.1.1 INCIDENCIA DEL MIXOMA CARDIACO

Los tumores primarios del corazón son poco frecuentes. Diferentes estudios han demostrado que, en necropsias de poblaciones no seleccionadas, la incidencia varía entre un 0,0017 y un 0,19%^{215,216}. También se ha definido que un 75% de los tumores del corazón son benignos y que, aproximadamente, la mitad de ellos son MC; mientras que la otra mitad correspondería a lipomas, rabdomiomas, FEP y otras variedades más raras²¹⁷. Sin embargo, la incidencia real en pacientes vivos de MC ha sido mucho menos estudiada, siendo la mayor parte de datos inferidos de series quirúrgicas de un solo centro. Kun Yu et al²¹⁸ recogieron la experiencia de 251 pacientes intervenidos de tumores cardiacos de los cuales 184 eran MC concluyendo una incidencia de 0,15% y extrapolando estos datos al conjunto de la población china. Khan Ma et al²¹⁹ calcularon una incidencia de 0,52% de MC del total de todas las cirugías cardiacas (8056 intervenciones) en su institución durante 6 años (Armed Forces Institute of Cardiology and National Institute of Heart Diseases Rawalpindi, Pakistan). Como se puede observar, los sesgos poblaciones, etarios e institucionales pueden influir notablemente en estos estudios obteniendo datos muy dispares que dificultan el conocimiento de la verdadera incidencia de estos tumores. MacGowan et al²²⁰ realizaron en 1993 un estudio de la incidencia nacional del MC en Irlanda, estimando una tasa de 0,50 casos por millón de habitantes/año; siendo el único estudio publicado en la literatura que, recogiendo todos los casos de MC (n=26) durante un periodo de 15 años, hace una valoración más real de la incidencia de este tipo de tumores en un país determinado. En 2011, Sigurjonsson et al²²¹ ha sido el primer y único grupo hasta la fecha en realizar un estudio epidemiológico de la incidencia ajustada por edad del MC. Tomando como base una cohorte poblacional islandesa durante 25 años y comparándola

con una población de referencia (en su caso ajustan por población mundial) obtienen un total de 9 pacientes diagnosticados y operados de MC en la única institución del país que hace cirugía cardíaca. Estos datos se traducen en una IAE de 0,11 casos por 100.000 habitantes. La ratio mujer: hombre fue de 2:1 obteniendo una IAE de 0,08 por 100.000 hombres y 0,14 por 100.000 mujeres. La mediana de edad fue de 62,20 años (rango intercuartil: 37-85 años).

La lectura de la experiencia de Sigurjonsson et al²²¹ motivó a hacer un análisis similar con los datos del presente estudio. Independientemente de los casos de MC identificados en la base de datos de Anatomía Patológica (que reflejaban directamente los casos que se habían operado en nuestra institución), se consultó una fuente externa que diera el total de MC que se habían diagnosticado en la Región de Murcia durante el periodo comprendido entre los años 1990 y 2014. Para ello se accedió a los datos derivados del INE y del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos). Previo análisis crítico de las historias clínicas se realizó una depuración de los casos obtenidos por el CMBD obteniendo un total de 70 casos. La serie consta de 63 pacientes con lo que se identificaron 7 pacientes más que o no se habían intervenido o la cirugía se había realizado fuera del Servicio Murciano de Salud.

En el estudio de Sigurjonsson et al²²¹ se elige como población estándar la población mundial. En el caso del presente análisis se ha tomado como referencia la misma población para que la comparación fuera más homogénea. No obstante, de forma anexa, se ha utilizado también la población estándar europea. Se obtuvo una IAE de 0,16 por 100.000 habitantes (comparado con la IAE de Sigurjonsson et al²²¹ de 0,11) objetivándose, además, un aumento al comparar los dos periodos históricos: 1990-2001 (IAE = 0,08) y 2002-2014 (IAE=0,23). En base a estos resultados, se puede afirmar que la incidencia de mixomas ha sido mayor en el periodo 2002-2014 que en el periodo anterior y que este aumento no

se puede atribuir a cambios en la estructura demográfica de la población. Este aumento, al menos del diagnóstico, también se vió reflejado en el estudio por quinquenios de nuestra serie objetivando un aumento significativo en los últimos dos quinquenios de la serie (coeficiente Beta = 0,906; $p=0,005$ [IC 95%: 1,732-5,768]).

Se calculó el riesgo acumulado de desarrollar mixoma hasta la edad de 75 años, que para el periodo 2002-2014 fue de 0,02% (simplificando, dos de cada 10.000 habitantes o uno de cada 5.000 habitantes). Cuando se habla de ausencia de riesgos competitivos de muerte se hace referencia a que el cálculo se ha realizado en base a los datos de incidencia observados. Según el análisis, parece que la incidencia es mayor a partir de los 60 años pero para que los pacientes lleguen a ser diagnosticados a partir de esa edad tienen que haber sobrevivido hasta esa edad. Realmente algunos individuos en los que se podría haber diagnosticado un MC fallecen antes por otras causas como cáncer, infarto, etc.

Para complementar este estudio se realizó un análisis pormenorizado regional a fin de conocer la incidencia de MC en las distintas áreas de salud de la Región de Murcia. Se encontró una tasa de incidencia significativamente más alta en el área I (0,00011; o lo que es lo mismo, 11 casos/100.000 habitantes) seguido del área II con una tasa de 0,00003 (3 casos/100.000 habitantes). Ambas áreas cuentan con una población por encima de los 250.000 habitantes. Llamó la atención la elevada tasa de incidencia del área IV (0,00010; 10 casos/100.000 habitantes) en una región con una población por debajo de los 80.000 habitantes. Las causas de estas diferencias entre áreas podrían ser múltiples. Motivos genéticos, medioambientales (tóxicos) o, sencillamente, derivado de que en las áreas con mayor densidad poblacional se harían más ecocardiografías diagnósticas. En cualquier caso, este análisis se encuentra fuera de los objetivos del presente estudio requiriendo pruebas más pormenorizadas para explicar estas diferencias poblacionales.

5.1.2 MIXOMA Y CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES

Si bien el MC puede aparecer en cualquier etapa de la vida (hay publicaciones de un MC en un anciano de 95 años²²²) existe predilección entre los 30 y los 60 años. En la presente serie, la media de edad fue de $57,30 \pm 13,70$ años, lo cual está dentro de los valores publicados en la literatura⁴¹. Coincidiendo con lo observado por otros autores²²³ que señalan que aquellos enfermos con MC recidivantes y antecedentes de herencia familiar tienen una edad menor, la edad media de los 4 pacientes que presentaron recidiva fue de $45,70 \pm 23,40$ años, una edad relativamente inferior a la media del resto de casos ($57,30 \pm 13,70$ años).

Respecto al sexo, según la literatura⁴⁵, la mayor parte de MC esporádicos aparecen en mujeres. En la presente serie un 62% (n=39) de casos eran mujeres, siendo la ratio mujer:hombre de 1,25:1.

Tras realizar una exhaustiva búsqueda, no se ha encontrado publicada una descripción detallada de pacientes con MC y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. En el presente estudio, la tabla 13 ilustra la distribución de los antecedentes de riesgo cardiovascular en los pacientes, encontrándose una incidencia anormalmente elevada de Diabetes Mellitus para la población general pero similar a la encontrada en la población de la Región de Murcia (alrededor de un 11%)²²⁴. El resto de factores de riesgo cardiovascular estaban en los límites de prevalencia para la población general.

5.1.3 MIXOMA Y CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO

En la presente serie de 63 MC, el síntoma más frecuente de aparición fue la disnea en 23 pacientes (36,5%), sugestivo de obstrucción valvular mitral, seguido del ACV en 16 pacientes (25,40%) y de cardiopatía isquémica en 8 pacientes (12,70%). La anemia estuvo presente al diagnóstico en 31 pacientes (49,20%), y solo 4 (6,30%) presentaron únicamente historia de fiebre de origen desconocido. Respecto a la presencia de arritmias, solo 2 pacientes (3,20%) presentaron episodios de taquicardias supraventriculares mientras que 8 pacientes (12,70%) presentaron episodios de fibrilación auricular al diagnóstico.

Kono et al¹¹² estudiaron la relación entre angiogénesis y hallazgos clinicopatológicos del MC mediante la expresión del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Todos los mixomas analizados expresaron positivamente mRNA de VEGF mientras que las muestras de tejido auricular y de septo interauricular normal no, concluyendo que estos tumores expresaban factores de crecimiento angiogénicos. Así mismo, también hay autores^{225,226} que han demostrado la co-expresión de factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y su receptor-1 (FGFR-1) en las células alrededor de la estructura central del MC con una gran importancia en la actividad angiogénica y proliferativa de estos tumores. Sin embargo, a pesar del amplio conocimiento del comportamiento inmunohistoquímico de los MC, muy poco se ha publicado acerca de su asociación con otras neoplasias que, obviamente, compartirían este mismo perfil proliferativo. Solamente conocemos el MC asociado a otras entidades nosológicas cuando hablamos del síndrome NAME (“nevus, mixoma auricular, neurofibromas mixoides y efélides”); síndrome LAMB (“lentigos, mixoma atrial y cutáneo y nevus azul”) o, finalmente, síndrome Carney. En la tabla 23 se muestra la prevalencia en la presente serie de otros tumores conjuntamente con el MC, objetivándose

que hasta un 26,50% de los pacientes habían tenido o tenían en el momento del diagnóstico otro tipo de neoplasia en otra localización. Un 8% (n=4) de los pacientes habían tenido un carcinoma de mama previo. Dos pacientes fueron diagnosticados de síndrome Carney; uno de ellos, además, había presentado un carcinoma de tiroides. Esta alta incidencia de comorbilidad con otras neoplasias pone de manifiesto la necesidad de estudios diagnósticos más exhaustivos cuando se diagnostica un MC con el fin de descartar otro tipo de cáncer simultáneamente en el mismo paciente.

5.1.4 MIXOMA Y MANEJO MÉDICO-QUIRÚRGICO

El tratamiento de elección del MC sigue siendo la exéresis quirúrgica. Las tasas de curación son excelentes y el pronóstico a largo plazo es similar al de la población general^{227,228}.

En esta serie todos los pacientes fueron sometidos a una resección quirúrgica, mediante un abordaje a través de la aurícula izquierda en un 54% de los casos y mediante abordaje interatrial en un 11%, lo cual indica una mayor localización del MC en la aurícula izquierda. Además, se objetivó que en un 17,50% (n=11) de los pacientes fue necesario otro tipo de cirugía cardiovascular asociada: una anuloplastia mitral, cuatro cirugías de revascularización coronaria, cuatro sustituciones de válvula mitral, un cierre de CIA y una trombectomía de aorta y miembros inferiores, datos que indican la carga de enfermedad cardiovascular en los pacientes que desarrollan un MC esporádico.

5.1.5 MIXOMA Y EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

Es difícil encontrar en la literatura un análisis pormenorizado de cuáles podrían ser los factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de eventos adversos postoperatorios, además de la recidiva tumoral. Mucho se ha estudiado acerca del verdadero origen del

tumor⁷⁶ pero poco acerca de las comorbilidades que estos pacientes presentan y que podrían ayudarnos a entender mejor el comportamiento de esta neoplasia. En esta serie, se han establecido como eventos adversos postoperatorios los siguientes: muerte (n=2), arritmia postoperatoria (n=20) y recidiva tumoral (n=4).

Debido al bajo número de pacientes que han fallecido en esta serie se ha desestimado realizar un análisis estadístico para investigar factores predictivos del evento muerte. Los dos éxitos hospitalarios fueron en dos pacientes mayores de 70 años con una gran carga de patología cardiovascular. Los tres éxitos a largo plazo ocurrieron uno en un paciente 10 años después en el postoperatorio de trasplante cardiaco. Este paciente presentaba además una enfermedad coronaria muy extensa y severa. Otra paciente que falleció cuatro años después por un carcinoma de mama ductal infiltrante y un tercer paciente con múltiples factores de riesgo cardiovascular que falleció 10 meses después por un ACV hemorrágico y que, además, había sido diagnosticado de un adenocarcinoma renal. Esta mortalidad a largo plazo nos aporta ejemplos de las posibles evoluciones de un mixoma. En el primer caso podemos ver cómo la presencia de patología cardiovascular acompañante puede agravar el pronóstico de una resección de MC hasta el punto de acabar en trasplante. En el segundo caso tenemos un ejemplo de asociación entre mixoma y otro tipo de neoplasia que marcó en este caso el pronóstico. En el tercer caso volvemos a tener otro ejemplo de asociación con otra neoplasia y, además, con un evento neurológico intercurrente.

La presencia de arritmias y, en concreto, de FA tras cirugía cardiaca ha sido ampliamente estudiada. Se calcula que la incidencia de arritmias postoperatorias se encuentra en torno al 10-65%²²⁹. Una de las series más largas en estudiar esta asociación fue la de Shirzad et al²²⁹ que, usando la base de datos del Tehran Heart Center con 15.580

pacientes operados durante el periodo comprendido entre 2002 y 2008, objetivan una incidencia de FA de un 7,2%. Los factores predictivos de la aparición de FA postoperatoria fueron la mayor edad, los antecedentes de insuficiencia renal, la insuficiencia cardiaca congestiva, el tipo de operación, el mayor tiempo de perfusión y el uso de balón de contrapulsación intraaórtico.

A pesar de que la incidencia de arritmia postoperatoria en nuestra serie se encuentra dentro de lo publicado en la literatura²²⁹ llama la atención que alrededor de un 50% (n=11) son fibrilación auricular, en pacientes que preoperatoriamente se encontraban en ritmo sinusal. Esta incidencia de fibrilación auricular tras cirugía cardiaca está muy por encima de lo publicado por otros grupos²²⁹ y establece una duda acerca de cuáles serían los mecanismos por los que estos pacientes tienen un riesgo más elevado de presentar fibrilación auricular tras la exéresis del tumor. Habría que tener en cuenta la elevada asociación entre MC y anemia en la analítica al diagnóstico (en la serie, un 49%) lo cual, de por sí, ya es un factor de riesgo de fibrilación auricular²²⁹; sin embargo, todos los pacientes fueron sometidos, durante la circulación extracorpórea, a técnicas de hemoconcentración y restablecimiento de valores normales de hematocrito con lo que se podría asegurar que los niveles de hemoglobina fueron normales en el postoperatorio inmediato. A pesar de esto, la anemia no resultó significativa en el análisis multivariante identificándose como factores predictivos de arritmia postoperatoria, tras la cirugía del MC, el hábito tabáquico, la pérdida de peso, el cierre con parche y la presencia de tumores asociados

Los dos primeros es lógico explicarlos con la desnutrición que pueden llevar asociados. En las escalas de riesgo perioperatoria de Goldman^{230,231} y Detsky²³² figura el “pobre estado general” como un factor independiente de mayor riesgo, situación clínica que compartirían estos pacientes. La asociación entre cierre con parche y mayor presencia

de arritmia postoperatoria podría guardar relación con una mayor línea de sutura y la creación de nuevos focos arritmogénicos auriculares por alteración ultraestructural de la pared auricular. Sin embargo, lo que más llamó la atención fue que la presencia de tumores asociados guardase una relación tan estrecha con la aparición de arritmias postoperatorias. Sin duda, estos pacientes podrían partir de un “peor” estado general teniendo un sustrato más favorable para el desarrollo de arritmia. Lo más interesante de este hallazgo sigue siendo la elevada incidencia de otras neoplasias en la serie de MC y que estos pacientes tendrían más riesgo de desarrollar arritmias postoperatorias y, en concreto, fibrilación auricular. Esto llevaría a plantear una serie de cuestiones:

1. La incidencia de fibrilación auricular en el postoperatorio de resección de MC es más elevada que la observada en cirugía cardíaca en general.
2. La asociación entre MC esporádico y otras neoplasias es elevada en la presente serie y estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar una arritmia tras la cirugía de exéresis del tumor. Partiendo de la base de que una de cada dos de estas arritmias sería una fibrilación auricular es razonable plantear si tendría sentido anticoagular a estos pacientes al menos tres meses tras el alta hospitalaria.

5.1.6 MIXOMA Y RECIDIVA TUMORAL

Hoy en día se estima que el porcentaje de recurrencia es del 1-3% en MC esporádicos y del 12% en los casos de antecedentes familiares²³³⁻⁵. Sin embargo, el mecanismo del MC recurrente sigue sin estar totalmente establecido. Los factores de riesgo independientes conocidos hasta la fecha son: localización primaria atípica, resección insuficiente,

metástasis, multicentricidad y herencia familiar²³⁵.

La tasa de recurrencia total del presente estudio fue de un 6,30% (n=4). De estos cuatro pacientes, dos fueron diagnosticados de síndrome Carney (tasa de recurrencia 3,30%) y los otros dos fueron MC esporádicos (tasa de recurrencia 3,30%). Analizando estos cuatro casos en función de los factores de riesgo para recurrencia conocidos destacaban las siguientes características:

a) Localización atípica. De los cuatro pacientes, solamente en uno la localización inicial del MC fue la típica según la literatura⁴¹ (aurícula izquierda cerca de la fosa oval). En los otros tres casos, las localizaciones fueron atípicas: porción inferior del septum interauricular, pared posterior de la aurícula izquierda y aurícula derecha, sugiriendo que la localización inicial del MC guardaba relación con la recurrencia tumoral.

b) Formas primarias específicas. Se considera que los MC tienen generalmente forma elipsoide, anclados en un solo punto y pediculados⁵¹. Los dos pacientes con MC esporádicos presentaban formas muy heterogéneas e irregulares sin tener el aspecto gelatinoso clásico y sin la base de implantación bien definida.

c) Herencia familiar. Dos de los pacientes fueron diagnosticados de síndrome Carney con confirmación genética de la alteración del gen PRKAR1 α .

d) Multicentricidad. Un paciente presentó recurrencia del MC en dos localizaciones diferentes lo cual podría estar relacionado con una fragmentación del tumor durante la exéresis del MC original y mecanismos de migración de células tumorales. La localización original del MC en este paciente fue la válvula mitral y la recurrencia fue, de nuevo, la válvula mitral y la válvula aórtica, además en el contexto de endocarditis. Estudios previos han publicado casos de recurrencia en forma de metástasis hepáticas y esplénicas²³⁵.

En base a estas consideraciones, en la literatura se ha propuesto la diferenciación clínica entre mixoma “típico” y “atípico”²³⁶. El mixoma “típico” sería aquel localizado en la aurícula izquierda con un pedículo único anclado en la pared cercana a la fosa oval y sin anomalías genéticas. El mixoma “atípico” se originaría en múltiples cámaras cardiacas o en localizaciones infrecuentes, con carga de herencia familiar asociado a mutaciones genéticas o con tendencia a la metástasis a distancia.

El manejo del MC recurrente requiere de un extenso diagnóstico preoperatorio, exploración intraoperatoria y resección radical. La información proporcionada por la ecocardiografía transtorácica y transesofágica es de gran utilidad para el diagnóstico de una masa cardiaca pero es difícil diferenciar el mixoma de una verruga endocardítica o un trombo mural⁷⁴. La ecocardiografía 3D proporciona una mayor definición morfológica de la masa y de su localización²³⁷. La RNM es otra herramienta muy útil en el estudio del mixoma recurrente puesto que da una información más precisa de la localización, grado de invasión tisular, metástasis, etc²³⁸. Conjuntamente con las pruebas de imagen, el diagnóstico genético es esencial ya que sigue siendo el mejor predictor del riesgo de recurrencia y la mejor herramienta para el seguimiento de estos pacientes²³⁶. Todos los pacientes del presente estudio fueron sometidos a una RNM de control y ecocardiografía transesofágica previo a la cirugía del MC recurrente.

La técnica quirúrgica empleada para evitar recidivas es la resección amplia del tejido circundante a la base de implantación tumoral. En el caso de los mixomas auriculares se crea una verdadera comunicación interauricular que luego se cierra con parche o con sutura directa. En las localizaciones que no permiten una resección amplia, se realiza una fotocoagulación en un área de 1 cm alrededor del pedúnculo. La crioablación suplementaria tras la exéresis del tumor también ha sido descrita²³⁶. Ambos procedimientos tienen por

objetivo eliminar grupos celulares tumorales residuales capaces de generar una nueva proliferación. En esta serie, a pesar de que no en todos los informes de anatomía patológica estaba especificado, la presencia de la base de implantación fue de un 65% y los “márgenes libres” fueron descritos en un 51% de los pacientes. En base a esto se podría cuestionar que la resección debería haber sido más extensa en la primera cirugía para evitar la recidiva al menos en aquellos pacientes de aparición esporádica siendo además muy importante la inspección de todas las cámaras cardiacas con el objetivo de descartar mixomas múltiples.

5.2 FIBROELASTOMAS

5.2.1 FIBROELASTOMA Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Al revisar las grandes series publicadas de fibroelastomas (FEP)^{137,196} se objetiva que solo el grupo de Ngaage et al¹⁹⁶ proporciona los datos respecto a la prevalencia de dos factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial y diabetes mellitus) en sus 88 pacientes diagnosticados de FEP. Respecto a la hipertensión arterial, un 46% de los pacientes la presentaban. En la presente serie, 11/22 pacientes (50%) estaban diagnosticados de HTA y recibían tratamiento farmacológico con uno o más antihipertensivos. Así mismo, respecto a la DM tenían una prevalencia de un 13% mientras que en nuestra serie 6/22 pacientes (27,30%) eran diabéticos. De ellos 4 eran insulín requerientes y dos, no insulín requerientes. La distribución del resto de factores clásicos de riesgo cardiovascular fue: tabaquismo (18%), dislipemia (45,50%), obesidad (4,50%) e hiperuricemia (9%).

Respecto a las comorbilidades sí que se ha encontrado en la literatura una mayor descripción entre el FEP y la enfermedad cardiaca previa. El grupo de Sun et al¹⁸⁹, con 162 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de FEP, presentaba una prevalencia de enfermedad valvular cardiaca de un 69,50% (n=98). 37 pacientes tenían valvulitis reumática y 61 fibrosis y/o calcificación. 31 pacientes asociaban cardiomiopatía hipertrófica, aneurisma aórtico o cardiopatía congénita. Ngaage et al¹⁹⁶ presentan un 28% de enfermedad arterial coronaria; un 32% de enfermedad valvular cardiaca y un 19% de cardiomiopatía hipertrófica. Además un 15% de pacientes habían sido sometidos previamente a una cirugía cardiaca. En el presente estudio, 13 de los 22 pacientes (60%) presentaron algún tipo de cirugía asociada a la de la exéresis del tumor. En concreto, 12

sustituciones valvulares aórticas con dos pacientes en los que se tuvo que hacer cirugía de revascularización miocárdica por enfermedad coronaria y otros dos en los que se sustituyó la válvula mitral por enfermedad reumática. Un paciente precisó miectomía del septo interventricular por miocardiopatía hipertrófica (ver tabla 43).

Si se profundiza en la más que probable mayor carga cardiovascular de los pacientes que desarrollan un FEP, hemos de tener en cuenta los cambios ultraestructurales que no solamente se producen a nivel de las células del endocardio arterial sino también el que ocurriría en las células del endocardio auricular que degeneraría en diferentes arritmias auriculares. La asociación entre fibrilación auricular e HTA ya se observó en 1995, con un riesgo relativo de sufrir fibrilación auricular FA de 1,42 en pacientes hipertensos, comparados con los que no tenían HTA²³⁹. Aunque el incremento del riesgo parezca pequeño, como la HTA es tan frecuente, se convierte en la enfermedad cardiovascular que más comúnmente se observa en pacientes con fibrilación auricular. En España, el estudio PREHVIA²⁴⁰, analizó en Andalucía la prevalencia de fibrilación auricular en pacientes hipertensos siendo de un 5,10%. No sería, por tanto, extraño el hallazgo de alteraciones electrocardiográficas (en concreto, fibrilación auricular) en el momento del diagnóstico de FEP. Además, teniendo en cuenta que la embolia cerebral y/o periférica es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en este tipo de tumores y que, históricamente, se han relacionado con el desprendimiento de fragmentos tumorales o de trombos formados en la superficie del tumor, sería realmente importante conocer el papel que la fibrilación auricular juega en los embolismos de los pacientes con FEP. Sin embargo, solamente el grupo de Ngaage et al¹⁹⁶ estudia la prevalencia de fibrilación auricular en los pacientes con FEP siendo de un 23%. En esta serie, 7 pacientes (32%) presentaban fibrilación auricular en el ECG en el momento del diagnóstico.

Respecto al resto de comorbilidades, el grupo de Ngaage et al¹⁹⁶ sigue siendo el único que facilita los datos de neoplasias asociadas en estos pacientes, presentando un 15% de tumores benignos y un 14% de tumores malignos. En este trabajo un 31,80% (n=7) de los pacientes habían sido diagnosticados de algún otro tipo de neoplasia previamente. Tres pacientes habían presentado más de una neoplasia. La tabla 45 refleja el porcentaje de estos tumores y el tipo histológico.

5.2.2 FIBROELASTOMA Y CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO

La recopilación de casos de FEP más larga publicada hasta la fecha corresponde a la realizada por Gowda et al¹³⁷ con 725 casos. La mayoría de casos fueron hallazgos incidentales durante una ecocardiografía, cateterismo cardiaco, cirugía cardiaca o autopsia. Los pacientes sintomáticos se presentaban con una amplia variedad de síntomas, la mayor parte de naturaleza cardiovascular. La clínica de presentación estaba determinada en gran medida por múltiples factores: localización tumoral, tamaño, grado de crecimiento y tendencia a embolizar. La forma de presentación clínica más frecuente fue el embolismo cerebral, periférico o coronario seguida de insuficiencia cardiaca y muerte súbita. Muy ocasionalmente, se manifestaba con pirexia la cual cedía tras la exéresis del tumor. El grupo de Ngaage et al¹⁹⁶ dividía su estudio en dos grupos de pacientes: grupo 1, aquellos que eran intervenidos por el diagnóstico de FEP y grupo 2, aquellos que eran intervenidos por otra enfermedad cardiaca y que, durante la cirugía, se hallaba un FEP. En los pacientes del grupo 1 la clínica principal en el diagnóstico fue la neurológica (53%). Los pacientes del grupo 2 se presentaron normalmente con síntomas cardiacos: disnea (83%), angina (22%) y síncope (17%). En el presente estudio la disnea fue el síntoma más predominante presentándose en 20 pacientes (91%) seguido de las palpitaciones en 9 pacientes (41%); cardiopatía isquémica

en 5 (22,70%), ACV en 4 (18,20%), angina en 1 y síncope en 1. Ningún paciente tuvo antecedentes de pérdida de peso, fiebre y/o anemia en la analítica. Este perfil de sintomatología, fundamentalmente, cardíaca guarda relación con el elevado índice de pacientes que precisaron cirugía cardíaca asociada en el momento de la resección del FEP (n=13, 59%). Hay que destacar que en 10 de los 22 pacientes el diagnóstico de FEP se obtuvo tras el análisis de anatomía patológica y que, por tanto, fue un hallazgo intraoperatorio. Estos pacientes eran sometidos a cirugía cardíaca por patología valvular lo cual hace pensar que el FEP estaba enmascarado por un mayor o menor grado de calcificación valvular y que, por tanto, existen tipos de FEP sin la forma clásica que conocemos y que estarían incluidos dentro de un proceso degenerativo de los velos valvulares. Además, en 20 pacientes (91%) la ecocardiografía reveló algún grado de obstrucción valvular. Sin embargo, resulta difícil discernir el grado de disnea debido a la obstrucción por parte del tumor y el ocasionado por la otra patología cardíaca.

5.2.3 FIBROELASTOMA Y MANEJO MÉDICO-QUIRÚRGICO

La escisión quirúrgica del tumor es curativa y los resultados a largo plazo son excelentes con nula tasa de recidiva si la resección es completa por lo que el tratamiento de elección para los FEP ha sido históricamente la resección quirúrgica¹³⁷. Sin embargo, no se encuentra en la literatura estudios a largo plazo del manejo no quirúrgico de estos tumores. Klarich et al²⁴¹ constatan nueve eventos neurológicos en 37 pacientes diagnosticados de FEP seguidos durante una media de 31 meses y, sólo uno de los nueve, tuvo relación con el tumor. Los otros 8 fueron debidos a otro tipo de patología cardiovascular concomitante. El grupo de Sun et al¹⁸⁹ fue el primero en demostrar, analizando 162 pacientes, que casi un 50% de los FEP tenían pequeños pedúnculos de anclaje y que estos conferían movilidad al

tumor. En base a esta premisa, son los primeros en elaborar unas ciertas recomendaciones de manejo de pacientes con FEP. La decisión de realizar una resección quirúrgica primaria dependerá del tamaño, localización, movilidad y la asociación real del tumor con los síntomas que presenta el paciente.

- En FEP localizados en cavidades derechas y únicos solamente estaría indicada la cirugía como primera elección para tumores móviles y grandes; que hayan causado embolia o que provoquen obstrucción hemodinámicamente significativa. La presencia de un foramen oval permeable condicionaría también la decisión de cirugía en tumores del lado derecho.

- Pacientes asintomáticos con tumores de pequeño tamaño, no móviles (sin pedúnculo de anclaje) pueden ser manejados de forma conservadora. Sin embargo, tumores > 1cm localizados en cavidades izquierdas y móviles deberían ser sometidos a cirugía, sobre todo si existe otra patología cardíaca asociada que precise cirugía concomitante o, en el caso de pacientes jóvenes, con bajo riesgo quirúrgico y alto riesgo acumulado de embolia.

- Pacientes con masa tumoral residual que hayan tenido un evento embólico deberían ser considerados para cirugía dependiendo de los riesgos quirúrgicos y de otras indicaciones cardiovasculares.

- El hallazgo incidental de un FEP en pacientes sometidos a cirugía cardíaca por otro motivo debería ser motivo para resección salvo que su localización, tamaño y movilidad no lo justifiquen o aumente el tiempo en una cirugía de elevado riesgo.

Gowda et al¹³⁷ añade a estas consideraciones generales otras más:

- Aquellos pacientes sintomáticos no candidatos a cirugía deberían ser manejados con anticoagulación oral. Sin embargo, no especifican cuánto tiempo o si debería ser de forma

crónica. Además, detectan en su estudio tres pacientes que presentan eventos embólicos recurrentes a pesar de estar con tratamiento anticoagulante.

Todas estas recomendaciones son extraídas de estudios observacionales sin existir en la literatura estudios aleatorizados que realmente definan cuál es la forma más óptima de manejar a aquellos pacientes asintomáticos con tumores pequeños ni la eficacia de la anticoagulación y/o antiagregación en pacientes con FEP, partiendo de la premisa de que las embolias son debidas a material trombótico depositado sobre la superficie de estos tumores.

En el presente estudio ningún paciente se presentó asintomático. La media de tamaño tumoral fue de $2,95 \pm 1,55$ cm y sólo en 5 pacientes el FEP era menor de 1 cm. Once pacientes fueron intervenidos inicialmente por otra patología cardíaca y el hallazgo de FEP fue intraoperatorio y confirmado tras el análisis de anatomía patológica. Ningún paciente diagnosticado previamente de FEP se mantuvo de manera conservadora con tratamiento anticoagulante/antiagregante en nuestro centro.

1.2.4 FIBROELASTOMA Y EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

Cuando se estudia el pronóstico clínico de los pacientes sometidos a una resección de FEP llama la atención la escasa literatura publicada al respecto con únicamente dos grandes series (Ngaage et al¹⁹⁶ y Sun et al¹⁸⁹) que publican el seguimiento de sus pacientes. Como en toda la literatura disponible, cuando la resección es completa la tasa de recidiva es nula; sin embargo existe una cierta mortalidad quirúrgica. El grupo de Ngaage et al¹⁹⁶ presenta 4 éxitos hospitalarios (de un total de 88 pacientes; mortalidad de 4,50%) siendo todos derivados de otra patología cardíaca concomitante. El seguimiento máximo de su serie es de 8,30 años con dos éxitos a largo plazo por causa no cardíaca y otros dos por causa

cardiaca. Sun et al¹⁸⁹ publican el seguimiento a largo plazo con una media de 6 años. Identifican 39 éxitos de los 162 pacientes de la serie siendo todos por causas no relacionadas con el tumor (36 por insuficiencia cardiaca, 2 cáncer y 1 neumonía).

Llama por tanto la atención que, si bien el tratamiento quirúrgico de estos tumores tiene un pronóstico excelente en cuanto a términos de recidiva tumoral, los pacientes presentan una mortalidad elevada en el seguimiento por enfermedades cardiacas; lo cual sigue poniendo de manifiesto la coexistencia de patología cardiovascular con el hallazgo de un FEP. En esta serie hubo un éxitus hospitalario correspondiente a un paciente que en la cirugía del FEP precisó además cirugía de revascularización miocárdica con muy mal árbol vascular coronario distal. Un mes después de la cirugía presentó un cuadro de desorientación témporo-espacial, vómitos y debilidad generalizada y en el estudio de neuroimagen se confirmó la existencia de hemorragia cerebral intraventricular. Durante el seguimiento de 5 años hubo un éxitus de causa cardiovascular pero sin ninguna relación con una recidiva tumoral.

En el momento de la elaboración de este estudio no se ha encontrado ningún artículo que estudie los factores de riesgo de eventos adversos postoperatorios (mortalidad, ACV y recidiva) en la cirugía del FEP. En nuestro caso, en el análisis univariado, objetivamos que las palpitaciones, la fibrilación auricular al diagnóstico, el tiempo de CEC y el tiempo de isquemia guardaban relación con la aparición de eventos adversos. Tras el análisis multivariado de estos factores (tabla 50) solamente la fibrilación auricular en el diagnóstico se comportó como factor de riesgo independiente para la aparición de algún evento adverso; conclusión que pone de manifiesto la mayor carga cardiovascular de estos pacientes; la peor situación clínica y ultraestructural preoperatoria y, por tanto, la

necesidad de conocer el verdadero papel de la fibrilación auricular en los pacientes con FEP y el papel que juega en los eventos embólicos.

En base a estos hallazgos se podría plantear una serie de cuestiones:

A) La elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de patología valvular en pacientes con FEP en esta serie pone en entredicho que el FEP sea realmente un tumor primario benigno cardíaco. Casi en un 50% el FEP fue un hallazgo intraoperatorio o directamente en anatomía patológica en pacientes que eran sometidos a cirugía cardíaca por enfermedad valvular. Esta apreciación podría relacionarse con que el FEP fuera realmente un determinado tipo de transformación fibroelástica de las válvulas aórticas y mitrales siendo todo un mismo proceso degenerativo pero diagnosticado en diferente momento y que, el FEP, actuase como un marcador de mayor carga de enfermedad cardiovascular.

B) A pesar de que la resección del FEP es curativa con unas tasas de recidiva tumoral prácticamente nulas, los pacientes siguen falleciendo de su patología cardiovascular acompañante. La presencia de un FEP podría ser un parámetro de mayor severidad de enfermedad cardiovascular y de peor pronóstico.

C) La elevada prevalencia de fibrilación auricular podría estar indicando una mayor carga de enfermedad cardiovascular. Al mismo tiempo, puesto que una de las manifestaciones clásicas del FEP es la clínica embolígena, podríamos estar considerando erróneamente al FEP como foco embolígeno. La presencia de fibrilación auricular en un paciente con FEP podría ser indicación de anticoagulación oral crónica.

5.3 TUMOR CARDIACO COMO CAUSA DE ACV

5.3.1 TAMAÑO TUMORAL Y RIESGO NEUROLÓGICO

Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de los tumores cardiacos son los síntomas derivados de embolismos cerebrales, coronarios o sistémicos. Embolias que pueden proceder de fragmentos tumorales desprendidos o de coágulos formados en la superficie del tumor y cuya incidencia se estima entre un 30-40% para MC²⁴². Sin embargo, el riesgo de embolia no está únicamente limitado a los MC sino que puede hacerse extensible a otro tipo de tumores cardiacos, especialmente los FEP. Debido a la baja incidencia de tumores cardiacos, hay muy pocos estudios especialmente diseñados para identificar aquellos factores predictivos de mayor riesgo embólico en este tipo de neoplasias²²⁸. De hecho, sigue habiendo controversia acerca de cuál sería el manejo óptimo de aquellos pacientes que han sufrido un evento embólico y se han diagnosticado posteriormente de un tumor cardiaco. Las guías clínicas de la American Heart Association recomiendan que “durante la evaluación de un evento embólico, las masas intracardiacas deberían ser sospechadas y descartadas mediante ecocardiografía en todos los casos”²⁴³.

Elbardissi et al²²⁷ fueron el primer grupo en publicar un estudio de casos-contróles con 323 pacientes diagnosticados de tumor cardiaco y sometidos todos a resección quirúrgica. Un 25% (n=80) de los pacientes fueron diagnosticados en el contexto de un evento embólico reciente, de los cuales, 31 presentaron un ACV, 30 un AIT y 19 otros embolismos sistémicos o pulmonares. Objetivaron que aquellos pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo más alta tenían más riesgo de embolismo y que aquellos pacientes con mayor grado de insuficiencia mitral o de obstrucción mitral tenían menos riesgo de eventos embólicos, relacionado esto último con un mayor tamaño de la masa tumoral. De hecho, aquellos tumores con un volumen entre 0,02 cc y 13,13 cc tenían 2,20

veces más riesgo de provocar un evento embólico que aquellos tumores mayores de 13,30cc. Esta asociación entre tamaño tumoral y riesgo embólico fue también publicada por Wang et al²⁴⁴ en su serie de 226 pacientes con tumores cardiacos. Ellos objetivaban que aquellos tumores cardiacos menores de 4,50 cm estaban asociados a un mayor riesgo embólico.

Uno de los trabajos científicos producidos a raíz del presente estudio fue el publicado en 2013 acerca de las manifestaciones neurológicas de los MC (ver anexo 3). En la presente serie de 63 MC, 16 pacientes (25,40%) tuvieron un evento neurológico previo al diagnóstico, resultados que coinciden con lo publicado en la literatura²⁴⁵. En estos pacientes el tamaño tumoral fue significativamente menor que en aquellos pacientes que no habían tenido evento neurológico ($3,62 \pm 1,03$ vs $5,21 \pm 1,42$ cm; $p=0,0001$). En el análisis de curva ROC se objetivó que el tamaño ≤ 4 cm marcaba un mayor riesgo de evento neurológico en pacientes con MC (área bajo la curva: 0,906; sensibilidad 93,70% y especificidad 74,50%) (ver gráfico 8).

Conjuntamente se ha estudiado la influencia del tamaño tumoral en la serie de FEP. Del total de 22 pacientes, cuatro tuvieron un evento neurológico previo al diagnóstico del tumor. Se objetivó que el tamaño tumoral de estos pacientes ($2,70 \pm 2,52$ cm) no era estadísticamente significativo ($p=0,875$) cuando se comparaba con aquellos que no habían tenido el evento neurológico ($1,30 \pm 0,32$ cm).

Estos datos respecto a la influencia del tamaño tumoral en los eventos neurológicos coinciden con lo publicado en la literatura^{227,244} apoyando el concepto de que a menor tamaño existiría un mayor riesgo de clínica neurológica y, lo que sería más importante, que estos tumores desde el punto de vista cardiológico tendrían un comportamiento silente, lo cual hace todavía más difícil su sospecha diagnóstica.

5.3.2 EDAD Y RIESGO NEUROLÓGICO

La prevalencia a nivel global del ictus isquémico se estima en torno a 5/1000 personas/año correspondiendo a 33 millones de personas con antecedentes de evento neurológico²⁴⁶. Se calcula una pérdida de 102 millones de AVAD (años de vida ajustados por discapacidad) correspondiendo a la suma de las muertes prematuras y la pérdida de años de vida sanos debidos a la incapacidad ocasionada por un evento neurológico. A esto hay que sumar la tendencia decreciente de ictus isquémico en individuos entre los 65 y los 84 años (-28,50%) y mayores de 85 años (-22%) que contrasta con el marcado aumento de eventos neurológicos en individuos entre los 25 y los 44 años (+43,80%) y el moderado aumento en las edades comprendidas entre los 45 y los 64 años (+4,70%). Se ha demostrado que las hospitalizaciones por ictus isquémico han aumentado en un 40% entre los años 1994 y 2012 según Tibaek et al²⁴⁶. Hoy en día tenemos una gran evidencia científica para afirmar que existe un aumento del ictus isquémico en la población de adultos jóvenes, siendo las razones de esta tendencia probablemente múltiples.

Primero, hay que tener en cuenta que la identificación de un evento neurológico ha mejorado en las últimas décadas por varias razones: un mayor conocimiento de la sociedad frente a la clínica de sospecha y una mayor derivación de médicos de familia hacia especialistas en neurología. A esto hay que añadir el mayor uso de la RNM cerebral que garantizaría un mejor diagnóstico. Sin embargo, si esta tendencia fuera realmente debida a una mejor sospecha/diagnóstico no habría razón para pensar que el aumento de la incidencia o de las tasas de hospitalización ocurriera solo en la población de adultos jóvenes.

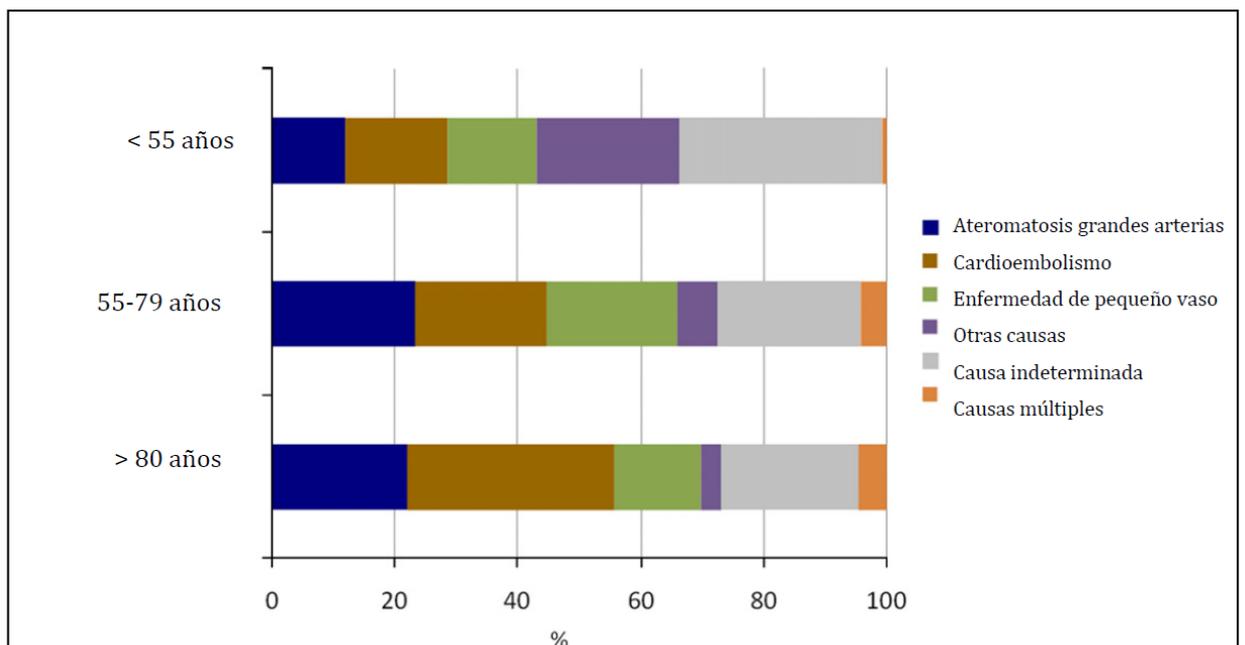
Segundo, esta tendencia creciente puede verse influida por el impacto de los factores de riesgo cardiovasculares en los jóvenes con un aumento de la prevalencia de DM tipo 2,

hipercolesterolemia, obesidad, hábito tabáquico o abuso de alcohol.

Tercero, la aparición de nuevos factores de riesgo vascular como el mayor consumo de drogas ilegales por parte de la población joven así como la contaminación o la modificación en los hábitos de vida saludables que podrían jugar un papel en la incidencia creciente del ictus en población joven y debería ser más estudiado.

Por último, la causa del ictus isquémico sigue siendo indeterminada en aproximadamente un tercio de la población joven. Esta proporción es incluso mayor en población mucho más joven: ictus criptogénicos suponen casi la mitad de casos en pacientes menores de 30 años²⁴⁷.

Gráfico 11. Incidencia de ictus isquémico por edades. Obsérvese cómo la causa de ictus isquémico en menores de 55 años es indeterminada en un elevado porcentaje. Adaptado de referencia 247.



Kristensen et al²⁴⁸ estudiaron la epidemiología y la etiología del ACV isquémico en la población comprendida entre los 18 y los 44 años en Suecia, confirmando que en un 21%

de los casos no se llegaba a establecer la causa del evento neurológico. La etiología cardioembólica se estableció en un 33% de los casos. La causa más frecuente fue la presencia de un foramen oval permeable, prolapso de válvula mitral, miocardiopatías dilatadas y cardiopatías congénitas. Ninguna mención se hacía de la presencia o sospecha de tumores cardíacos.

De lo expuesto arriba se puede deducir que una correcta categorización etiológica del ictus isquémico es fundamental para seleccionar el tratamiento preventivo más adecuado y, con ello, disminuir el riesgo de recurrencias. En la actualidad existen diferentes clasificaciones etiológicas del ictus isquémico. Una de las más utilizadas es la clasificación TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment Subtype Classification)²⁴⁹ que considera la causa más probable del ictus ignorando otras posibles causas coexistentes. Este sistema de clasificación incluye cinco categorías: aterosclerosis, cardioembolismo, oclusión de pequeño vaso (infarto lacunar), otras etiologías e ictus de etiología indeterminada. Al estudiar detalladamente el apartado cardioembólico solo el MC, de todas las neoplasias cardíacas, está catalogado como una fuente embolígena de alto riesgo de ictus.

Tabla 60. Clasificación TOAST para fuentes cardioembólicas de medio y alto riesgo de ictus isquémico. Adaptado de referencia 250.

<p>Fuentes de alto riesgo</p> <p>Prótesis valvulares mecánicas</p> <p>Estenosis mitral con fibrilación auricular</p> <p>Fibrilación auricular (distinta de la fibrilación auricular aislada)</p> <p>Trombo en aurícula/orejuela izquierda</p> <p>Síndrome del seno enfermo</p> <p>Infarto de miocardio reciente (< 4 semanas)</p> <p>Trombo en ventrículo izquierdo</p> <p>Cardiomiopatía dilatada</p> <p>Acinesia segmentaria ventricular izquierda</p> <p>Mixoma auricular</p> <p>Endocarditis infecciosa</p> <p>Fuentes de riesgo medio</p> <p>Prolapso valvular mitral</p> <p>Calcificación anular mitral</p> <p>Estenosis mitral sin fibrilación auricular</p> <p>Turbulencia aurícula izquierda (“humo”)</p> <p>Aneurisma septo interauricular</p> <p>Foramen oval permeable</p> <p>Flutter auricular</p> <p>Fibrilación auricular aislada</p> <p>Prótesis valvular biológica</p> <p>Endocarditis trombótica no bacteriana</p> <p>Insuficiencia cardiaca congestiva</p> <p>Hipocinesia segmentaria ventricular izquierda</p> <p>Infarto de miocardio (> 4 semanas, < 6 meses)</p>
--

El principal inconveniente de las clasificaciones causales como la TOAST es la elevada tasa de ictus clasificados como de «causa indeterminada» (entre un 25% y un 39% de los pacientes quedan clasificados en esta categoría y, por tanto, no diagnosticados). Más recientemente se ha propuesto la clasificación A-S-C-O (Phenotypic)²⁵⁰, que clasifica a los pacientes con ictus isquémico en cuatro fenotipos etiológicos: aterotrombótico, cardioembólico, por afectación de pequeño vaso y otras causas y asigna a cada uno de ellos un grado de probabilidad de relación causal. Esta clasificación aporta una visión más global de las causas potenciales de ictus en cada paciente y reduciría la proporción de ictus de

origen indeterminado²⁵¹. Se observa en ella el concepto de masa intracardiaca como una causa definitiva de ictus isquémico.

Tabla 61. Causas de cardioembolia según la clasificación ASCO. Adaptado de referencia 251.

Grados de cardioembolismo	
1. Causa definitiva de ictus isquémico	<p>Cardioembolismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> (a) Estenosis mitral; (b) Prótesis valvular cardiaca; (c) Infarto de miocardio en las últimas 4 semanas; (d) Trombo mural en cavidades izquierdas; (e) Aneurisma ventricular izquierdo; (f) Historia documentada de fibrilación auricular o flutter auricular permanente o transitorio con o sin ecocontraste espontáneo o trombo auricular izquierdo; (g) Síndrome del seno enfermo; (h) Cardiomiopatía dilatada; (i) Fracción eyección < 35%; (j) Endocarditis; (k) Masa intracardiaca; (l) Foramen oval permeable + trombosis in situ; (m) Foramen oval permeable + embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.
2. Causalidad incierta	<ul style="list-style-type: none"> (a) Foramen oval permeable + aneurisma septo interauricular; (b) Ecocontraste espontáneo; (c) Acinesia apical ventricular izquierda + fracción eyección disminuida (pero > 35%); (d) Historia de infarto de miocardio o palpitaciones y múltiples y repetidos infartos cerebrales en ambos lados o en la circulación anterior y posterior; (e) TAC/RNM abdominal o autopsia demostrando la presencia de infartos sistémicos (ej. renal, esplénico, mesentérico) o en extremidades inferiores.
3. Dudosa causa directa de ictus isquémico	<p>Una de las siguientes: foramen oval permeable, aneurisma del septo interauricular, calcificación anular mitral, válvula aórtica calcificada, acinesia no apical del ventrículo izquierdo.</p>

Sin embargo, ninguna de estas clasificaciones establece las causas de ictus estratificado por edad poblacional. Knepper et al²⁵² publicaban a finales de los años 80 que un 0,05% de los ictus isquémicos en mujeres, alrededor de los 50 años, eran debidos a un MC en una serie de 12 años de seguimiento. Desde entonces, la mención del MC (o de los tumores cardiacos en general) como causa de ACV isquémico en población joven se ha visto reflejada únicamente en forma de casos clínicos aislados y muy pocos son los grupos que han publicado revisiones y cálculos de la verdadera incidencia del potencial embólico de los tumores cardiacos^{242,252-6}.

En nuestra serie actual la edad media de los 16 pacientes con MC que tuvieron un evento neurológico fue de $52,30 \pm 14,90$ años comparado con la edad media de aquellos que no tuvieron clínica neurológica ($59,0 \pm 13,10$ años).

Por tanto, dado el aumento progresivo de los ictus isquémicos en población menor de 50 años y los datos aportados en el presente estudio acerca de la incidencia de MC en la población, el estudio exhaustivo de distintos tipos de masas cardiacas como fuente embolígena ante eventos neurológicos es mandatorio con la inclusión no solo de la ecocardiografía sino de la RNM cardiaca y cerebral como herramientas imprescindibles. Además, teniendo en cuenta que los tumores de menor tamaño, que podrían pasar desapercibidos clínicamente, son los que más riesgo embolígeno acumulan (sobre todo en MC) haría más necesario incluir dentro del diagnóstico diferencial la presencia de masas tumorales intracardiacas.

5.3.3 RELACIÓN ENTRE CLÍNICA Y NEUROIMÁGEN

Los avances en neuroimagen como la técnica de difusión por resonancia magnética (RNM-DWI) permiten un diagnóstico precoz del ictus isquémico gracias a su rapidez, sencillez en la interpretación y en la capacidad de demostrar alteraciones isquémicas del encéfalo antes de que aparezcan otros cambios evidentes por TAC o secuencias convencionales de RNM. Chung et al²⁵³ estudiaron la relación entre los territorios vasculares afectados en un ictus y los posibles mecanismos causantes por medio del uso de RNM-DWI y basándose en la escala de clasificación TOAST²⁵⁰. El territorio de la arteria cerebral media fue el más frecuentemente afectado (49,60%) seguido del correspondiente a la arteria vertebrobasilar (11,30%). La causa más frecuente de ictus fue la arterioesclerosis de grandes vasos (37,30%) seguido de la oclusión de pequeño vaso (23,0%) y del cardioembolismo (20,60%). Objetivaron que los ictus de causa cardioembólica afectaban más frecuentemente al territorio de la arteria cerebelar superior. Este hallazgo ponía de manifiesto una diferencia étnica en cuanto a la distribución de la aterosclerosis cerebral ya que en países occidentales el territorio más comúnmente afectado por cardioembolias solía ser el de la arteria cerebral anterior.

En la tabla 56 se puede objetivar la relación entre clínica neurológica y pruebas de neuroimagen de los 16 pacientes diagnosticados de MC y los 4 pacientes diagnosticados de FEP que, en esta serie, tuvieron un evento neurológico previo. En todos los casos el diagnóstico fue simultáneo excepto en tres: dos cuyo diagnóstico de MC se realizó a los 4 años y uno cuyo diagnóstico de FEP se realizó sorprendentemente 15 años después de la clínica neurológica. A diferencia de los datos publicados por Chung et al²⁵³, los pacientes del presente estudio tuvieron una afectación mayoritariamente del territorio de la arteria cerebral media seguido del irrigado por la arteria vertebro-basilar. La manifestación clínica

más frecuente fue la hemiparesia. Estos datos coinciden con los resultados publicados por Yuan et al²⁴² en su metaanálisis de 83 publicaciones de MC y evento neurológico. Ellos identificaron un total de 133 pacientes de los cuales 104 se presentaron con algún tipo de clínica neurológica. La arteria cerebral media fue la más frecuentemente afectada (64,80%) seguido de la arteria carótida interna (11%). La hemiparesia, afasia y alteración del nivel de consciencia fueron los tres síntomas más comunes de presentación clínica.

A la hora de atribuir la clínica y la afectación vascular cerebral al cardioembolismo causado por el tumor cardíaco, hemos de tener en cuenta la presencia de factores de riesgo cardiovascular que predispongan a una mayor susceptibilidad de padecer un ictus isquémico. 42 pacientes en el metaanálisis de Yuan et al²⁴² tenían uno o más factores de riesgo para ACV siendo la HTA el más frecuente. En esta serie, la HTA estuvo presente en un 55% del total de los casos con clínica neurológica (11/20) donde aquellos con FEP tuvieron una gran importancia puesto que tres de cuatro presentaban antecedentes de HTA y mucha mayor carga cardiovascular que los pacientes con MC. La presencia de estos factores de riesgo podría explicar la localización anatómica cerebral del ictus más típica de causa aterosclerótica que cardioembólica en estos pacientes. Es cierto que prácticamente ninguno había tenido antecedentes de ACV previo y que, dado que los diagnósticos fueron simultáneos con el hallazgo del tumor, sería lógico atribuir la causa del ictus a un origen cardioembólico. En cualquier caso, dada la localización anatómica de la lesión en estos pacientes, cabría plantearse cuál sería el papel que jugarían los factores de riesgo cardiovascular en predisponer a un evento neurológico en un paciente con un tumor cardíaco y especialmente en el caso de los FEP en los que, como anteriormente se ha discutido, muchos de estos pacientes se encuentran en fibrilación auricular previa y, por tanto, sería difícil discernir si la masa tumoral es la verdadera fuente cardioembólica o no.

5.3.4 CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS EVENTOS NEUROLÓGICOS Y TUMORES CARDIACOS

A pesar de que existe cierta controversia como previamente se ha discutido, en general se acepta que la exéresis quirúrgica es el tratamiento de elección ante el hallazgo de un MC o un FEP. Sin embargo, no está tan bien definido cuando la clínica de presentación es un evento neurológico, más aún un ictus isquémico. Soleimnapour et al²⁵⁴ descartaban la trombolisis intravenosa en estos pacientes si había un retraso de 3-4,50 horas desde el inicio de los síntomas. Al-Said et al²⁵⁵ desaconsejaban el uso de rt-PA (activador del plasminógeno tisular recombinante) para trombolisis intravenosa y promovían la exéresis precoz del MC y el tratamiento endovascular precoz de cualquier aneurisma mixomatoso cerebral. Vogel et al²⁵⁶, por el contrario, recomendaban retrasar la cirugía, como mínimo, cuatro semanas después del evento neurológico debido al riesgo de transformación hemorrágica del ictus isquémico. da Silva y de Freitas²⁵⁷ aconsejan retrasar la cirugía tras un ictus que afecte a un gran territorio cerebral. Sin embargo, Sethi et al²⁵⁸ llevaron a cabo una cirugía vascular y cardíaca precozmente en un paciente con un infarto cerebral extenso. En el presente estudio se objetivó una cierta disparidad respecto al tiempo en concreto de la cirugía de resección pero, en general, los pacientes con clínica neurológica fueron intervenidos como mínimo a los 7 días del evento. Ningún paciente presentó eventos neurológicos estando en lista de espera ni en el postoperatorio inmediato.

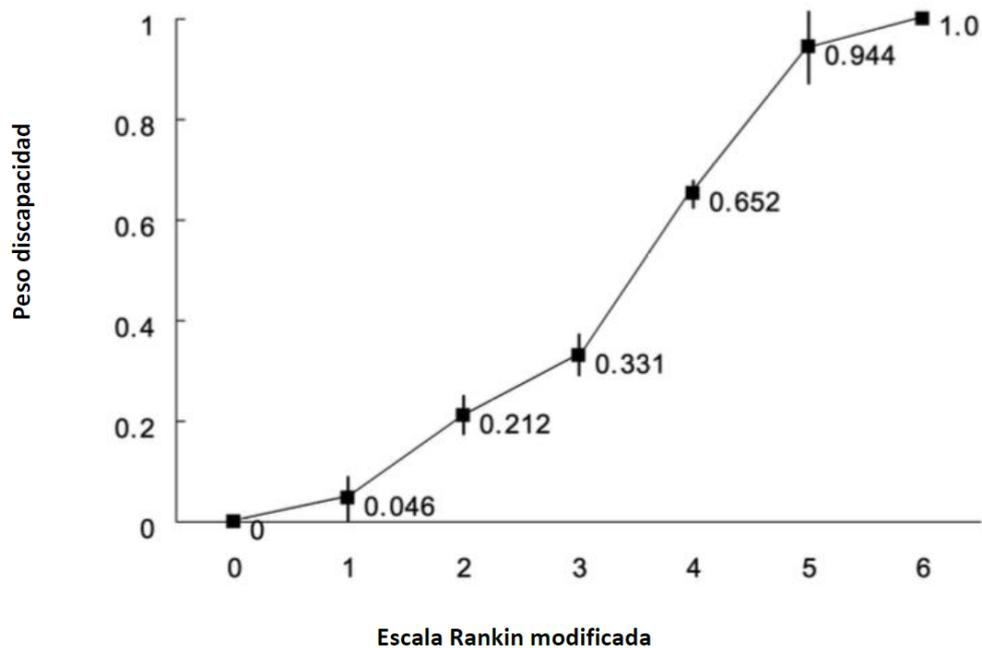
Elbardissi et al²²⁷ defienden que la supervivencia a largo plazo tras la resección tumoral es excelente en pacientes que previamente han presentado un evento neurológico y que es necesario optimizar el tratamiento en estos pacientes puesto que no les ofrecemos cirugías de resección precoces y los seguimos manteniendo en riesgo de presentar nuevos

ictus isquémicos. Ellos promueven la resección quirúrgica precoz ya que la supervivencia en estos pacientes es similar a corto y largo plazo a la de aquellos pacientes que son sometidos a una cirugía de tumor cardiaco por otra clínica de presentación.

5.3.5 PRONÓSTICO NEUROLÓGICO

ElBardissi et al²²⁷ publicaban en 2008 uno de los estudios más extensos de tumores cardiacos publicados hasta la fecha. Un total de 323 pacientes sometidos a cirugía de exéresis de tumor cardiaco primario, siendo 163 (50%) MC y 83 (26%) FEP. Los MC tuvieron un 24% (n=39) de episodios tromboembólicos como manifestación clínica inicial y los FEP un 34% (n=20). Concluyeron que la supervivencia a largo plazo era excelente y que los pacientes con diagnóstico de MC tenían un pronóstico de vida igual que el de la población general.

En esta serie la supervivencia a largo plazo también fue excelente en ambos tipos tumorales (ver gráficos 9 y 10) . Sin embargo, no se ha encontrado en la literatura ningún estudio que contemple el grado de discapacidad funcional en el que estos pacientes se encuentran durante el seguimiento. La escala Rankin²⁵⁹ valora, de forma global, el grado de discapacidad física tras un ictus. Se divide en 7 niveles, desde 0 (sin síntomas) hasta 6 (muerte) (ver anexo 1) y atribuye un peso de discapacidad a cada grado (gráfico 12).

Gráfico 12. Grado de discapacidad según cada nivel de la escala Rankin. Adaptado de referencia 259.

Se realizó un control a los 6 meses de estos pacientes con clínica neurológica para ver el estado funcional en el que se encontraban mediante la escala Rankin. Llamó la atención que la mayor parte permanecían con un grado de discapacidad funcional entre leve y moderado a los 6 meses del evento neurológico (ver tabla 56). A pesar de que la supervivencia es excelente la comorbilidad de estos pacientes sí que se vería afectada, lo cual debería hacernos reflexionar acerca de cómo mejorar el tratamiento en las fases precoces tras el evento. La escala NIHSS²⁶⁰ es la más empleada para la valoración de funciones neurológicas básicas en la fase aguda del ictus isquémico, tanto al inicio como durante su evolución. Está constituida por 11 variables que permiten explorar de forma rápida: funciones corticales, pares craneales superiores, función motora, sensibilidad,

coordinación y lenguaje. Esto permite detectar mejoría o empeoramiento neurológico (aumento de al menos 4 puntos respecto al estado basal). Según la puntuación obtenida podemos clasificar la gravedad neurológica en varios grupos: 0: sin déficit; 1: déficit mínimo; 2-5: leve; 6-15: moderado; 15-20: déficit importante; > 20: grave (ver anexo 4). La puntuación global inicial tiene buen valor pronóstico, considerando que un NIHSS < 7 se corresponde con una excelente recuperación neurológica y cada incremento en un punto empeoraría la evolución. Una futura línea de investigación sería correlacionar la puntuación NIHSS con el grado de discapacidad a los 6 meses del evento y la cirugía de manera que se permita identificar a aquellos pacientes que claramente estarían en riesgo de tener un grado de discapacidad importante y se beneficiarían de una mayor actuación precoz (trombolisis iv, cirugía de exéresis urgente...).

6.LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de todo lo discutido anteriormente acerca de la baja incidencia de tumores cardiacos, se ha conseguido recopilar en este estudio una de las más largas experiencias en MC y FEP en nuestro país. Sin embargo, comparado con las grandes series mundiales y los estudios multicéntricos, el tamaño muestral continua siendo uno de los factores limitantes más significativo. Si bien es cierto que la literatura respecto a la clínica neurológica en este tipo de tumores es más escasa y que, en este campo, esta aportación podría tener una mayor influencia hemos de reconocer que, sobre todo, en la serie de FEP los datos neurológicos serían difícilmente extrapolables a otra población y que existe el riesgo de sesgo observacional.

Por otro lado, la mayor prevalencia en las dos series (MC y FEP) de enfermedad cardiovascular puede obedecer a características meramente poblacionales de la Región de Murcia que puedan no reflejar la verdadera influencia que estos factores de riesgo puedan tener sobre la aparición de estos tumores cardiacos. Se ha de tener en cuenta que según los datos epidemiológicos la prevalencia de DM, HTA y obesidad es mayor en la Región de Murcia que en otras Comunidades Autónomas de España. Incluso, dentro de la misma Región hay diferencias de prevalencia entre distintas áreas de salud²²⁴.

Un tercer factor limitante implicaría determinados errores de interpretación y análisis en el estudio de la incidencia del MC en la Región. Si bien es cierto que la ausencia de estudios previos hace difícil discernir la correcta metodología y solo se disponía del análisis del grupo de Sigurjonsson et al²²¹, en la presente serie se ha intentado llevar a cabo un análisis en base a datos lo más fidedignos posible. Como se explica previamente, la fuente de pacientes fueron aquellos casos de MC operados en la institución y cuya confirmación histológica (confirmación definitiva) fue la realizada por el patólogo en el servicio de anatomía patológica. Cuando se quiso hacer el estudio epidemiológico se tomó como

referencia los datos derivados del INE y del CMBD que codificaban para “mixoma cardiaco”. Sin embargo, desconocemos si esta codificación se basó en una sospecha clínica o de imagen sin una confirmación histológica (extrapolando la presencia de masa o tumor cardiaco a la presencia de mixoma).

Un cuarto factor limitante que enlaza con el estudio de incidencia sería el de que este análisis es retrospectivo y regional y no nacional o internacional y que, lógicamente, los resultados pueden verse afectados por características poblacionales que se desconocen y que, de una manera u otra, afectarían a la extrapolación de estos datos a otras poblaciones aunque sí podrían actuar como valores de referencia para futuros estudios nacionales o internacionales.

Finalmente, un quinto factor limitante sería el de extrapolar los datos de tamaño tumoral al riesgo neurológico. Según el estudio y análisis estadístico realizado, se constata una relación entre el menor tamaño tumoral y un mayor riesgo de cardioembolia y de ictus isquémico, sin embargo, no sabemos realmente si el tumor observado no es parte de un tumor de mayor tamaño que se ha fragmentado y ha embolizado.

7. CONCLUSIONES

1. MIXOMAS

1A. La incidencia de mixomas en esta serie ha sido mayor en el periodo 2002-2014 que en el periodo anterior (1990-2001), y este aumento no se puede atribuir a cambios en la estructura demográfica de la población. En base a estos datos, se calculó el riesgo acumulado de desarrollar mixoma hasta la edad de 75 años, siendo de 1 de cada 5000 habitantes en ausencia de riesgos competitivos de muerte.

1B. La elevada comorbilidad con otras neoplasias (26,50%) pone de manifiesto la necesidad de estudios diagnósticos más exhaustivos ante el hallazgo de un mixoma cardiaco, con el fin de descartar otro tipo de cáncer simultáneamente en el mismo paciente. Además, estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar una arritmia tras la cirugía de exéresis del tumor.

2. FIBROELASTOMAS

La elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de patología valvular en pacientes con fibroelastoma en esta serie pone en duda que el fibroelastoma sea realmente un tumor primario benigno cardiaco. Casi en un 50% el fibroelastoma fue un hallazgo intraoperatorio o directamente en anatomía patológica en pacientes que eran sometidos a cirugía cardiaca por enfermedad valvular.

3. COMPARACIÓN MIXOMA Y FIBROELASTOMA

3A. En la presente serie la clínica al diagnóstico del fibroelastoma consistió en síntomas derivados de obstrucción valvular mientras que el síndrome constitucional fue exclusivo para los pacientes con mixoma. La presencia de fibrilación auricular al diagnóstico fue mayor en fibroelastoma que en mixoma. En ambos tipos tumorales la incidencia de

ictus isquémico como manifestación clínica inicial fue elevada.

3B. Los pacientes con fibroelastoma presentaron tiempos de isquemia mayores secundario a la mayor presencia de cirugía cardíaca asociada.

4. TUMOR CARDIACO COMO CAUSA DE ICTUS ISQUÉMICO

4A. El tamaño del tumor fue un factor predictivo de riesgo de evento neurológico. En concreto, aquellos tumores ≤ 4 cm tenían un mayor riesgo de evento neurológico. El estudio exhaustivo de distintos tipos de masas cardíacas como fuente embolígena ante eventos neurológicos es mandatorio con la inclusión no solo de la ecocardiografía sino de la resonancia cardíaca y cerebral como herramientas imprescindibles.

4B. Los pacientes tuvieron una afectación neurológica mayoritariamente del territorio de la arteria cerebral media seguido del irrigado por la arteria vertebro-basilar. Dicha localización típica de ictus isquémicos de etiología arterioesclerótica pone de manifiesto la influencia que tienen la presencia de factores de riesgo cardiovascular en el territorio cerebral afecto en un evento neurológico, independientemente de cuál sea la causa última del ictus.

4C. Aquellos pacientes que debutan con un evento neurológico presentan un grado medio de discapacidad funcional en el seguimiento.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirklin, Barrat-Boyes. Cardiac tumor. En: Kirklin, Barrat-Boyes, editores. Cardiac surgery. Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, and Indications. 4ªed. Philadelphia:ELSEVIER Sanders;2013.p.749-768.
2. Amano J, Nakayama J, Yoshimura Y, Ikeda U. Clinical classification of cardiovascular tumors and tumor-like lesions, and its incidences. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2013;61(8):435-47.
3. Amano J, Nakayama J. Epidemiology and frequency of cardiac tumors. En: Amano J, Nakayama J, Ikeda U, editores. Textbook of cardiac tumors. Tokyo: Nanzando; 2011. p. 8–18.
4. Garatti A, Nano G, Canziani A, Gagliardotto P, Mossuto E, Frigiola A, Menicanti L. Surgical excision of cardiac myxomas: twenty years experience at a single institution. Ann Thorac Surg. 2012;93(3):825-31.
5. Marx GA, Moran AM. Cardiac tumors. En: Allen HD, Adams FH, Moss AJ, editores. Moss and Adams's heart disease in infants, children and adolescents: including the fetus and young adult. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.1432-45.
6. Burke A, Virmani R, editors. Atlas of tumor pathology. Tumors of the heart and great vessels. Vol.16. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology;1996.

7. Valente M, Basso C, Thiene G, Bressan M, Stritoni P, Cocco P et al. Fibroelastic papilloma: A not-so-benign cardiac tumor. *Cardiovasc Pathol*. 1992;1(2):161-6.
8. Grandmougin D, Fayad G, Moukassa D, Decoene C, Abolmaali K, Bodart JC et al. Cardiac valve papillary fibroelastomas: clinical, histological and immunohistochemical studies and a physiopathogenic hypothesis. *J Heart Valve Dis*. 2000;9(6):832-41.
9. Columbus MR. *De Re Anatomica*, book XV. Venice: N Beui;1559.p.269.
10. Malpighi M. *De viscerum structura, cui accésit. De polypo cordis*. Montii; 1666.
11. Perlstein I. Sarcoma of the heart. *Am J M SC*. 1918;156:214.
12. Gattel L. Ein Fall von primären Herztumor. *Deutsche med*. 1919;45:937.
13. Yater WM. Tumors of the Heart and Pericardium. *Arch Int Med*.1931;48:627.
14. Barnes AR, Beaver DC, Snell AM. Primary sarcoma of the heart: report of a case with electrocardiographic and pathologic studies. *AM Heart J*. 1939;9:480.
15. Mahaim I. *Le tumeurs et les polypes du coeur: etude anatomoclinique*. Paris: Masson; 1945.

16. Prichard RW. Tumors of the heart: review of the subject and report of 150 cases. *Arch Pathol.* 1951;51:98–128.
17. Goldberg HP, Glenn F, Dotter CT. Myxoma of the left atrium: diagnosis made during life with operative and postmortem findings. *Circulation.* 1952;6(5):762-7.
18. Beck CS. Intrapericardial teratoma and a tumor of the heart: both removed operatively. *Ann Surg.* 1942;116(2):161-74.
19. Maurer ER. Successful removal of tumor of the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1952;23(5):479-85.
20. Bahnson HT, Newman EV. Diagnosis and surgical removal of intracavitary myxoma of the right atrium. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1953;93(3):150-63.
21. Crafoord C. Panel discussion on late results of mitral commissurotomy. En: Lam CR, editor. *International symposium on cardiovascular surgery.* Philadelphia: Saunders; 1955. p. 161–78 .
22. Bigelow WG, Dolan FG, Campbell FW. The effect of the hypothermia and the risk of surgery. *Transactions of the Society of Chirurgie, Sixteenth Congress, Copenhagen, 1955,p.631.*

23. Hanlon CR, Bahnson HT, Spencer FC, Andrus EC. Diagnosis and treatment of intracavitary mixomas of the heart. *Ann Surg.* 1957;145(6):915-25;discussion,925-6.
24. Coates Eo Jr, Drake Eh. Myxoma of the right atrium with variable right-to-left shunt; clinical and physiologic observations and report of a case with successful operative removal. *N Engl J Med.* 1958;259(4):165-9.
25. Kay JH, Anderson RM, Meihaus J, Lewis R, Magidson O, Hernstein S et al. Surgical removal of an intracavitary left ventricular myxoma. *Circulation.* 1959;20:881-6.
26. Bortolotti U, Mazzucco A, Valfré C, Valente M, Pennelli N, Gallucci V. Right ventricular myxoma: review of the literature and report of two patients. *Ann Thorac Surg.* 1982;33(3):277-84.
27. Malm JR, Bowman FO Jr, Henry JB. Left atrial myxoma associated with an atrial septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1963;45:490-5.
28. Gerbode F, Kerth WJ, Hill JD. Surgical management of tumors of the heart. *Surgery.* 1967;61(1):94-101.
29. Basso C, Valente M, Poletti A, Casarotto D, Thiene G. Surgical pathology of primary cardiac and pericardial tumors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(5):730–7.

30. Careddu L, Oppido G, Petridis FD, Liberi R, Ragni L, Pacini D et al. Primary cardiac tumours in the paediatric population. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* 2013;2013:mmt013.
31. Padalino MA, Vida VL, Boccuzzo G, Tonello M, Sarris GE, Berggren H et al. Surgery for primary cardiac tumors in children: early and late results in a multicenter European Congenital Heart Surgeons Association study. *Circulation.* 2012;126(1):22-30.
32. DeVore GR, Hakim S, Kleinman CS, Hobbins JC. The in utero diagnosis of an interventricular septal cardiac rhabdomyoma by means of real-time-directed, M-mode echocardiography. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;15;143(8):967-9.
33. Galindo A, Gutiérrez-Larraya F, Grañeras A, Velasco JM, de la Fuente P. Prenatal diagnosis of fetal cardiac tumors: retrospective analysis of 18 cases. *Prog Obstet Ginecol.* 2002;45(11):465-79.
34. Thiene G, Valente M, Basso C. Cardiac Tumors: From autoptic observations to surgical pathology in the era of advanced cardiac imaging. En: Basso C, Valente M, Thiene G, editores. *Cardiac tumor pathology.* Venecia: Humana Press;2013. p.1-22.
35. Abbas A, Garfath-Cox KA, Brown IW, Shambrook JS, Peebles CR, Harden SP. Cardiac MR assessment of cardiac myxomas. *Br J Radiol.* 2015;88(1045):20140599.

36. Patel R, Lim RP, Saric M, Nayar A, Babb J, Ettel M et al. Diagnostic performance of cardiac magnetic resonance imaging and echocardiography in evaluation of cardiac and paracardiac masses. *Am J Cardiol.* 2016;117(1):135-40.
37. Amano J, Nakayama J, Yoshimura Y, Ikeda U. Clinical classification of cardiovascular tumors and tumor-like lesions, and its incidences. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(8):435-47.
38. Miller DV, Tzelaar HD. Cardiovascular pseudoneoplasm. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(3):362-8.
39. Burke AP, Virmani R. Cardiac myxoma: a clinicopathologic study. *Am J Clin Pathol.* 1993; 100(6):671–680.
40. Orlandi A, Ferlosio A, Roselli M, Chiariello L, Spagnoli LG. Cardiac sarcomas: an update. *J Thorac Oncol.* 2010;5(9):1483-9.
41. Burke A, Virmani R, editores. Atlas of tumor pathology. Tumors of the heart and great vessels. Vol.16. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology;1996.
42. Burke A, Veinot JP, Loire R, Virmani R, Tazelaar H, Kamiya H, Aroz PA, Watanabe G. Tumors of the heart. En: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC, editores. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon:JARC Press;2004. p.251-88.

43. Amano J, Yoshimura Y, Nakayama J. Classification of cardiac tumors. En: Amano J, Nakayama J, Ikeda U, editores. Textbook of cardiac tumors. Tokyo: Nanzando; 2011. p. 2–7.
44. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of tumors of the heart and pericardium. *J Thorac Oncol*. 2016;11(4):441-452.
45. Amano J, Nakayama J. Epidemiology and frequency of cardiac tumors. En: Amano J, Nakayama J, Ikeda U, editores. Textbook of cardiac tumors. Tokyo: Nanzando; 2011. p. 8–18.
46. Wold LE, Lie JT. Cardiac myxomas: a clinicopathologic profile. *Am J Pathol*. 1980;101(1):219–40.
47. Pollia JA, Gogol LJ. Some notes on malignancies of the heart. *Am J Cancer*. 1936;21:363–6.
48. Straus R, Merliss R. Primary tumor of the heart. *Arch Pathol*. 1945;39:74–8.
49. Lymburner RM. Tumours of the heart: histopathological and clinical study. *Can Med Assoc J*. 1934;30:368–73.
50. Mukai K, Shinkai T, Tominaga K, Shimosato Y. The incidence of secondary tumors of the heart and pericardium. A 10-year study. *Jpn J Clin Oncol*. 1988;18:195–201.

51. Lam KY, Dickens P, Chan AC. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12,485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117:1027–31.
52. Thiene G, Basso C, Rizzo S, G Gerosa, G Stellin, M Valente. Cardiac tumors: classification and epidemiology. En: Basso C, Valente M, Thiene G, editores. *Cardiac tumor pathology.* Venecia: Humana Press;2013.p.23-30.
53. Nadas AS, Ellison RC. Cardiac tumors in infancy. *Am J Cardiol.* 1968;21:363–6.
54. Endo A, Ohtahara A, Kinugawa T, Nawada T, Fujimoto Y, Mashiba H et al. Clinical incidence of primary cardiac tumors. *J Cardiol.* 1996;28:227–34.
55. Shapiro LM. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart.* 2001;85(2):218-22. Review.
56. Marx GA, Moran AM. Cardiac tumors. En: Allen HD, Adams FH, Moss AJ, editores. *Moss and Adams's heart disease in infants, children and adolescents: including the fetus and young adult.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.1432-45.
57. Padalino M, Basso C, Milanesi O, Thiene G, Stellin G. Primary cardiac tumors in the pediatric age. In: Basso C, Valente M, Thiene G, editores. *Cardiac tumor pathology.* Venecia: Humana Press;2013. p.23-30.

58. Becker AE. Primary heart tumors in the pediatric age group: a review of salient pathologic features relevant for clinicians. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:317–23.
59. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 1984;33(1):37-42.
60. Butany J, Leong SW, Carmichael K, Komeda M. A 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy. *Can J Cardiol.* 2005;21:675–80.
61. Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, Silvestri F. Cardiac metastases. *J Clin Pathol.* 2007;60:27–34.
62. Al-Mamgani A, Baartman L, Baaijens M, de Pree I, Incrocci L, Levendag PC. Cardiac metastases. *Int J Clin Oncol.* 2008;13:369–72.
63. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med.* 1995;333:1610-17.
64. Blondeau P. Primary cardiac tumors: French studies of 533 cases. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 38(Suppl 2):192–5.
65. Castells E, Ferran V, Octavio de Toledo MC, Calbet JM, Benito M, Fontanillas C et al. Cardiac myxomas: surgical treatment, long-term results and recurrence. *J Cardiovasc Surg Torino.* 1993;34:49–53.

66. Chakfe N, Kretz JG, Valentin P, Geny B, Petit H, Popescu S et al. Clinical presentation and treatment options for mitral valve myxoma. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:872–877.
67. Bjessmo S, Ivert T. Cardiac myxoma: 40 years' experience in 63 patients. *Ann Thorac Surg.* 1997;63:697–700.
68. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine.* 1985;64: 270–83.
69. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Perez-Atayde AR. Mucocutaneous lentigines, cardiomucocutaneous myxomas and multiple blue nevi: the “LAMB” syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:72–82.
70. Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Mayo Clin Proc.* 1986;61:165–72.
71. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest.* 1996;97:699–705.
72. Carney JA. Differences between non-familial and familial cardiac myxoma. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:53–5.

73. Meller J, Teichholz LE, Pichard AD, Matta R, Litwak R, Herman MV et al. Left ventricular myxoma. Echocardiographic diagnosis and review of the literature. *Am J Med.* 1977;63(5): 816-823.
74. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine.* 2001;80(3):159–72.
75. Curschellas E, Toia D, Borner M. Cardiac myxomas: immunohistochemical study of benign and malignant variants. *Virch Arch A Pathol Anat.* 1991;418:485–91.
76. Amano J, Kono T, Wada Y, Zhang T, Koide N, Fujimori M et al. Cardiac myxoma: its origin and tumor characteristics. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9(4):215-21.
77. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. WHO Classification of tumors: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002.
78. Krikler DM, Rode J, Davies MJ, Woolf N, Moss E. Atrial myxoma: a tumour in search of its origin. *Br Heart J.* 1992;67:89–91.
79. Pucci A, Gagliardotto P, Zanini C, Pansini S, di Summa M, Mollo F. Histopathologic and clinical characterization of cardiac myxoma. *Am Heart J.* 2000;140:134–8.

80. Terracciano LM, Mhawech P, Suess K, D'Armiento M, Lehmann FS, Jundt G et al. Calretinin as a marker for cardiac myxoma. Diagnostic and histogenetic considerations. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:754–9.
81. Kodama H, Hirotsu T, Suzuki Y, Ogawa S, Yamazaki K. Cardiomyogenic differentiation in cardiac myxoma expressing lineage-specific transcription factor. *Am J Pathol.* 2002;161:381–9.
82. Johansson L. Histogenesis of cardiac myxomas: an immunohistochemical study of 19 cases, including one with glandular structures, and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 1989;113:735–41.
83. Govoni E, Severi B, Cenacchi G, Laschi R, Pileri S, Rivano MT et al. Ultrastructural and immunohistochemical contribution to the histogenesis of human cardiac myxoma. *Ultrastruct Pathol.* 1988;12:221–33.
84. Acebo E, Val-Benal JF, J J Gómez-Román. Prichard's structures of the fossa ovalis are not histogenetically related to cardiac myxoma. *Histopathology.* 2001; 39: 529–35.
85. Barah D, Parida S. Cardiac myxoma: molecular markers, critical disease pathways, drug targets, and putative targeting miRs. *Cancer Ther.* 2009;7:77-96.
86. World LE, Lie JT. Cardiac myxomas: a clinicopathological profile. *Am J Pathol.* 1980;101:219-40.

87. Den Bakker MA, Dinjens WN, Bekkers JA. Cardiac myxoma with atypical glandular component, report of a case. *Histopathology*. 2006;48:206-8.
88. Pucci A, Bartoloni G, Tessitore E, Carney JA, Papotti M. Cytokeratin profile and neuroendocrine cells in the glandular component of cardiac myxoma. *Virchows Arch*. 2003;443:618-24.
89. Salyer WR, Salyer DC. The development of cardiac myxomas and papillary endocardial lesions from mural thrombus. *Am Heart J*. 1975;89:4-17.
90. Trotter SE, Shore DF, Olsen EG. Gamma-Gandy nodules in a cardiac myxoma. *Histopathology*. 1990;17:270-2.
91. Bartoloni G, Pucci A. Cardiac myxoma. En: Basso C, Valente M, Thiene G, editors. *Cardiac tumor pathology*. Venecia: Humana Press;2013.p.23-30.
92. Hernández-Bringas O, Ortiz-Hidalgo C. Histopathological and immunohistochemical features of cardiac myxomas. *Arch Cardiol Mex*. 2013;83(3):199-208.
93. Osio L, Velásquez J, Tobón G, Posada G, Contreras E, Sánchez J et al. Brain ischemia as initial sign of a left atrial myxoma. Report of one case. *Rev Col Cardiol [Internet]*. 2016 [citado 2 mayo 2016]; 15(2). Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332008000200007

94. Walpot J, Shivalkar B, Rodrigus I, Pasteuning WH, Hokken R. Atrial myxomas grow faster than we think. *Echocardiography*. 2010;27:E128–31.
95. Malekzadeh S, Roberts WC. Growth rate of left atial myxoma. *Am J Cardiol*. 1989;64:1075–6.
96. Orlandi A, Ciucci A, Ferlosio A, Pellegrino A, Chiariello L, Spagnoli LG. Increased expression and activity of matrix metalloproteinases characterize embolic cardiac myxomas. *Am J Pathol*. 2005;166(6):1619–28.
97. Chu PH, Jung SM, Yeh TS, Lin HS, Chu JJ. MUC1, MUC5AC expressions in cardiac myxoma. *Virchows Arch*. 2005;446(1):52–5.
98. Jourdan M, Bataille R, Seguin J, Zhang XG, Chaptal PA, Klein B. Constitutive production of interleukin-6 and immunologic features in cardiac myxomas. *Arthritis Rheum*. 1990;33(3):398–402.
99. Yokomuro H, Yoshihara K, Watanabe Y, Shiono N, Koyama N, Takanashi Y. The variations in the immunologic features and interleukin-6 levels for the surgical treatment of cardiac myxomas. *Surg Today*. 2007;37(9):750–3.
100. Rickelt S, Rizzo S, Doerflinger Y, Zentgraf H, Basso C, Gerosa G et al. A novel kind of tumor type characteristic junction: plakophilin-2 as a major protein of adherens junctions in cardiac myxomata. *Mod Pathol*. 2010;23(11):1429–37.

101. Yoon DHA, Roberts WC. Sex distribution in cardiac myxomas. *Am J Cardiol* 2002; 90(5): 563–5.
102. Carney JA, Ferreiro JA. The epithelioid blue nevus. A multicentric familial tumor with important associations, including cardiac myxoma and psammomatous melanotic schwannoma. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(3):259-72.
103. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Perez-Atayde AR. Mucocutaneous lentigines, cardiomucocutaneous myxomas, and multiple blue nevi: the “LAMB” syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(1):72–82.
104. Koopman RJ, Happle R. Autosomal dominant transmission of the NAME syndrome (nevi, atrial myxoma, mucinosis of the skin, and endocrine overactivity). *Hum Genet*. 1991; 86(3): 300–4.
105. McCarthy PM, Piehler JM, Schaff HV, Pluth JR, Orszulak TA, Vidaillet HJ Jr et al. The significance of multiple, recurrent and "complex" cardiac myxomas. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;91(3):389-96.
106. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest*. 1996;97(3):699-705.

107. Basson CT, MacRae CA, Korf B, Merliss A. Genetic heterogeneity of familial atrial myxoma syndromes (Carney complex). *Am J Cardiol.* 1997;79(7):994-5.
108. Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S et al. Mutations in the protein kinase A R1 alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest.* 2000;106(5):R31-8.
109. Dijkhuizen T, de Jong B, Meuzelaar JJ, Molenaar WM, van den Berg E. No cytogenetic evidence for involvement of gene(s) at 2p16 in sporadic cardiac myxomas: cytogenetic changes in ten sporadic cardiac myxomas. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001;126(2):162-5.
110. Fogt F, Zimmerman RL, Hartmann CJ, Brown CA, Narula N. Genetic alterations of Carney complex are not present in sporadic cardiac myxomas. *Int J Mol Med.* 2002;9(1): 59-60.
111. Lookfordiagnosis[Internet].Citado 26 mayo 2016. Disponible en: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Complejo+de+Carney&lang=2.
112. Kono T, Koide N, Hama Y, Kitahara H, Nakano H, Suzuki J et al. Expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in cardiac myxoma: a study of fifteen patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;119(1):101-7.

113. Zhang T, Koide N, Wada Y, Tsukioka K, Takayama K, Kono T et al. Significance of monocyte chemotactic protein-1 and thymidine phosphorylase in angiogenesis of human cardiac myxoma. *Circ J.* 2003;67(1):54-60.
114. Hirano T, Taga T, Yasukawa K, Nakajima K, Nakano N, Takatsuki F et al. Human B-cell differentiation factor defined by an anti-peptide antibody and its possible role in autoantibody production. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(1):228-31.
115. Mendoza CE, Rosado MF, Bernal L. The role of interleukin-6 in cases of cardiac myxoma. Clinical features, immunologic abnormalities, and a possible role in recurrence. *Tex Heart Inst J.* 2001;28(1):3-7.
116. Shinfeld A, Katsumata T, Westaby S. Recurrent cardiac myxoma: seeding or multifocal disease? *Ann Thorac Surg.* 1998;66(1):285-8.
117. Hou YC, Chang S, Lo HM, Hsiao CH, Lin FY. Recurrent cardiac myxoma with multiple distant metastasis and malignant change. *J Formos Med Assoc.* 2001;100(1):63-5.
118. Kasugai T, Sakurai M, Yutani C, Hirota S, Waki N, Adachi S et al. Sequential malignant transformation of cardiac myxoma. *Acta Pathol Jpn.* 1990;40(9):687-92.
119. Kaynak K, Besirli K, Arslan C, Ozguroglu M, Oz B. Metastatic cardiac myxoma. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(2):623-5.

120. Suvarna SK, Royds JA. The nature of the cardiac myxoma. *Int J Cardiol.* 1996;57(3):211–6.
121. Bartoloni G, Pucci A. Cardiac Myxoma. En: Basso C, Valente M, Thiene G, editores. *Cardiac tumor pathology.* Venecia: Humana Press;2013.p.46-56.
122. Borrego JM. *Neoplasias del corazón.* Sevilla:Lulu;2014.
123. I-Said Y, Al-Rached H, Baesa S, Kurdi K, Zabani I, Hassan A. Emergency excision of cardiac myxoma and endovascular coiling of intracranial aneurysm after cerebral infarction. *Case Rep Neurol Med.* 2013;2013:839270.
124. Garatti A, Nano G, Canziani A, Gagliardotto P, Mossuto E, Frigiola A et al. Surgical excision of cardiac myxomas: twenty years experience at a single institution. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(3):825-31.
125. Shah IK, Dearani JA, Daly RC, Suri RM, Park SJ, Joyce LD et al. Cardiac myxomas: a 50-year experience with resection and analysis of risk factors for recurrence. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(2):495-500.
126. Campbell M, Carling WR. Sudden death due to a fibrinous polyp of the aortic valve. *Guys Hosp Rep.* 1934;84:41-2.

127. Cheitlin MD, McAllister HA, de Castro CM. Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA*. 1975;231(9):951-9.
128. Fishbein MC, Ferrans VJ, Roberts WC. Endocardial papillary elastofibromas. Histologic, histochemical, and electron microscopical findings. *Arch Pathol*. 1975;99(6):335-41.
129. Flotte T, Pinar H, Feiner H. Papillary elastofibroma of the left ventricular septum. *Am J Surg Pathol*. 1980;4(6):585-8.
130. Speights VO Jr, Dobin SM, Truss LM. A cytogenetic study of a cardiac papillary fibroelastoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998;103(2):167-9.
131. Boone SA, Higginson LAJ, Walley VM. Endothelial papillary fibroelastomas arising in and around the aortic sinus, filling the ostium of the right coronary artery. *Arch Pathol Lab Med* 1992;16:135-137.
132. Fekete PS, Nassar VH, Talley JD, Boedecker EA. Cardiac papilloma. A case report with evidence of thrombotic origin. *Arch Pathol Lab Med*. 1983 May;107(5):246-8.
133. Rubin MA, Snell JA, Tazelaar HD, Lack EE, Austenfeld JL, Azumi N. Cardiac papillary fibroelastoma: an immunohistochemical investigation and unusual clinical manifestations. *Mod Pathol*. 1995 May;8(4):402-7.

134. Magarey FR. On the mode of formation of Lambl's excrescences and their relation to chronic thickening of the mitral valve. *J Pathol Bacteriol* 1961;61:203-208.
135. Burn CG, Bishop MB, Davies JN. A stalked papillary tumor of the mural endocardium. *Am J Clin Pathol*. 1969 Mar;51(3):344-6.
136. Raeburn C. Papillary fibroelastic hamartomas of the heart valves. *J Pathol Bacteriol*. 1953;65(2):371-3.
137. Gowda RM, Khan IA, Nair CK, Mehta NJ, Vasavada BC, Sacchi TJ. Cardiac papillary fibroelastoma: a comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J*. 2003;146(3):404-10. Review.
138. Tazelaar HD, Locke TJ, McGregor CG. Pathology of surgically excised primary cardiac tumors. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(10):957-65.
139. Basso C, Bottio T, Thiene G, Valente M, Gerosa G. Other benign cardiac tumors. En: C Basso, M Valente, G Thiene, editores, *Cardiac tumor pathology*. Venecia: Humana Press;2013.p.23-30.
140. Cha SD, Incarvito J, Fernandez J, Chang KS, Maranhao V, Gooch AS. Giant Lambl's excrescences of papillary muscle and aortic valve: echocardiographic, angiographic, and pathologic findings. *Clin Cardiol*. 1981;4(1):51-4.

141. De Menezes IC, Fragata J, Martins FM. Papillary fibroelastoma of the mitral valve in a 3-year-old child: case report. *Pediatr Cardiol.* 1996;17(3):194-5.
142. Espada R, Talwalker NG, Wilcox G, Kleiman NS, Verani MS. Visualization of ventricular fibroelastoma with a video-assisted thoracoscope. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):221-3.
143. Rona G, Feeney N, Kahn DS. Fibroelastic hamartoma of the aortic valve producing ischemic heart disease: associated pulmonary glomus bodies. *Am J Cardiol.* 1963;12:869-74.
144. Günter C, Jenni R. What is your diagnosis? Papillary fibroelastoma of the right coronary aortic sinus: embolism with 2 transient cerebral ischemian attacks. *Schweiz Rundsch Med Prax.* 1998;87(33):1009-11.
145. Prahlow JA, Barnard JJ. Sudden death due to obstruction of coronary artery ostium by aortic valve papillary fibroelastoma. *Am J Forensic Med Pathol.* 1998;19(2):162-5.
146. Howard RA, Aldea GS, Shapira OM, Kasznica JM, Davidoff R. Papillary fibroelastoma: increasing recognition of a surgical disease. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1881-5.
147. Tsukube T, Ataka K, Taniguchi T, Yokoyama M, Hanioka K. Papillary fibroelastoma of the left atrial appendage: echocardiographic findings. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4):1416-7.

148. Schwinger ME, Katz E, Rotterdam H, Slater J, Weiss EC, Kronzon I. Right atrial papillary fibroelastoma: diagnosis by transthoracic and transesophageal echocardiography and percutaneous transvenous biopsy. *Am Heart J.* 1989;118(51):1047-50.
149. Nakao T, Hollinger I, Attai L, Oka Y. Incidental finding of papillary fibroelastoma on the atrial septum. *Cardiovasc Surg.* 1994;2(3):423-4.
150. Watchell M, Heritage DW, Pastore L, Rhee J. Cytogenetic study of cardiac papillary fibroelastoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000;120(2):174-5.
151. Schuetz WH, Welz A, Heymer B. A symptomatic papillary fibroelastoma of the left ventricle removed with the aid of transesophageal echocardiography. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;41(4):258-60.
152. Lee KS, Topol EJ, Stewart WJ. Atypical presentation of papillary fibroelastoma mimicking multiple vegetations in suspected subacute bacterial endocarditis. *Am Heart J.* 1993;125(5 Pt 1):1443-5.
153. Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(3):784-90.
154. Taniyasu N, Akiyama K, Iba Y, Hirota J. Papillary fibroelastoma in association with thrombosis on a mechanical valve. *Jpn Circ J.* 2000;64(10):797-9.

155. Schiller AL, Schantz A. Papillary endocardial excrescence of the right atrium: report of two cases. *Am J Clin Pathol.* 1970;53(5):617-21.
156. Gallas MT, Reardon MJ, Reardon PR, DeFelice CA, Raizner AE, Mody DR. Papillary fibroelastoma. A right atrial presentation. *Tex Heart Inst J.* 1993;20(4):293-5.
157. Uchida S, Obayashi N, Yamanari H, Matsubara K, Saito D, Haraoka S. Papillary fibroelastoma in the left ventricular outflow tract. *Heart Vessels* 1992;7:164-7.
158. Anderson KR, Fiddler GI, Lie JT. Congenital papillary tumor of the tricuspid valve. *Mayo Clin Proc* 1977;66:4407-12.
159. Wasdahl DA, Wasdahl WA, Edwards WD. Fibroelastic papilloma arising in a Chiari network. *Clin Cardiol.* 1992 Jan;15(1):45-7.
160. Valente M, Basso C, Thiene G, Bressan M, Stritoni P, Cocco P et al. Fibroelastic papilloma: A not-so-benign cardiac tumor. *Cardiovasc Pathol.* 1992;1(2):161-6.
161. Shigemitsu O, Hadama T, Mori Y, Miyamoto S, Sako H, Uchida Y. Surgical treatment of right atrial papillary fibroelastoma, originated from the eustachian valve--a case report. *Jpn Assn Thorac* 1995;43(3):403-6.

162. Grandmougin D, Fayad G, Moukassa D, Decoene C, Abolmaali K, Bodart JC et al. Cardiac valve papillary fibroelastomas: clinical, histological and immunohistochemical studies and a physiopathogenic hypothesis. *J Heart Valve Dis.* 2000 Nov;9(6):832-41.
163. Edwards FH, Hale D, Cohen A et al. Primary cardiac valve tumors. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1127-31.
164. Roldán I, Salvador A, Mora V, Martí S, Chirivella A, Vera F et al. Emboligenic mitral papillary fibroelastoma and positive antiphospholipid antibodies. *Rev Esp Cardiol.* 1994;47(4):255-7.
165. Suzuki H, Shimura H, Haraguchi K, Harii N, Endo T, Hosaka S et al. Exophthalmos, pretibial myxedema, osteoarthropathy syndrome associated with papillary fibroelastoma in the left ventricle. *Thyroid.* 1999;9(12):1257-60.
166. Oostenbrug LE, Ottervanger JP, Dompeling EC, Sie TH, Beukema WP. A bleeding disorder caused by a cardiac tumor: case report. *Neth J Med.* 2001;58(6):232-5.
167. Mann J, Parker DJ. Papillary fibroelastoma of the mitral valve: a rare cause of transient neurological deficits. *Br Heart J* 1994;71:6.
168. Ryan PE, Obeid AI, Parker FB. Primary cardiac valve tumors. *J Heart Valve Dis* 1995;4:222-6.

169. Zamora RL, Adelberg DA, Berger AS, Huettner P, Kaplan HJ. Branch retinal artery occlusion caused by a mitral valve papillary fibroelastoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119:325–9.
170. Fowles RE, Miller C, Ebger BM, Fitzgerald JW, Popp RL. Systemic embolization from a mitral valve papillary endocardial fibroma detected by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1981;102:128–30.
171. Dangas G, Dailey-Sterling FG, Sharma SK, Chockalingham S, Albanese JR, Reich DL et al. Non-Q-wave infarction and ostial left coronary obstruction due to giant Lambl's excrescences of the aortic valve. *Circulation* 1999;99:41–4.
172. Minami H, Hata T, Hamanaka S, Tsushima Y, Matsumoto M, Yoshitaka H et al. Surgical treatment of intracardiac tumors in 25 patients. *Kyobu Geka* 2000;53:220–3.
173. Seib HJ, Wildenauer M, Luther M, Pitzl H, Henselmann L. Papillary fibroelastoma of the aortic valve: sudden death caused by an uncommon tumor of the heart. *Z Kardiol* 1984;73:409–13.
174. Bussani R, Silvestri F. Sudden death in a woman with fibroelastoma of the aortic valve chronically occluding the right coronary ostium. *Circulation* 1999;100:2204.

175. Bossert T, Diegeler A, Spyrtanis N, Mohr FW. Papillary fibroelastoma of the aortic valve with temporary occlusion of the left coronary ostium. *J Heart Valve Dis* 2000;9:842–3.
176. Fitzgerald D, Gaffney P, Dervan P, Doyle CT, Horgan J, Nelligan M. Giant Lambl's excrescence presenting as a peripheral embolus. *Chest* 1982;81:516–7.
177. Madhu N, Odayan MK, Morris M, Paterson H, Hanna WM. Cardiac valvular papillary fibroelastoma: a report of 2 cases. *Tex Heart Inst J* 1999;26:298–9.
178. Waltenberger J, Thelin S. Papillary fibroelastoma as an unusual source of repeated pulmonary embolism. *Circulation* 1994;89:2433.
179. Thomas MR, Jayakrishnan AG, Desai J, Monaghan MJ, Jewitt DE. Transesophageal echocardiography in the detection and surgical management of a papillary fibroelastoma of the mitral valve causing partial mitral valve obstruction. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:83–6.
180. Bedi HS, Sharma VK, Mishra M, Kasliwal RR, Trehan N. Papillary fibroelastoma of the mitral valve associated with rheumatic mitral stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:54–5.
181. Di Mattia DG, Assaghi A, Mangini A, Ravagnan S, Bonetto S, Fundarò P. Mitral valve repair for anterior leaflet papillary fibroelastoma: two case descriptions and a literature review. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:103–7.

182. Frumin H, O'Donnell L, Kerin NZ, Levine F, Nathan LE Jr, Klein SP. Two-dimensional echocardiographic detection and diagnostic features of tricuspid papillary fibroelastoma. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:1016–8.
183. Shahian DM, Labib SB, Chang G. Cardiac papillary fibroelastoma. *Ann Thorac Surg* 1995;59:538–41.
184. Bendre SC, Baker A, Grehl TM. Transaortic excision of left ventricular papillary fibroelastoma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2001;9:71–2.
185. Araoz PA, Eklund HE, Welch TJ, Breen JF. CT and MR imaging of primary cardiac malignancies. *Radiographics* 1999;19:1421–34.
186. Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000;20:1073–103.
187. Israel DH, Sherman W, Ambrose JA, Sharma S, Harpaz N, Robbins M. Dynamic coronary ostial obstruction due to papillary fibroelastoma leading to myocardial ischemia and infarction. *Am J Cardiol* 1991;67:104–5.
188. Boone S, Higginson LAJ, Walley VM. Endothelial papillary fibroelastoma arising in and around the aortic sinus, filling the ostium of the right coronary artery. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116: 135–7.

189. Sun JP, Asher CR, Yang XS, Cheng GG, Scalia GM, Massed AG et al. Clinical and echocardiographic characteristics of papillary fibroelastomas: a retrospective and prospective study in 162 patients. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2687-93.
190. Madu E, Myles J, Fraker TD. Pseudopapillary fibroelastoma of the mitral valve. *J Natl Med Assoc* 1995;87:68–70.
191. Nair CK, Aronow WS, Sketch MH, Mohiuddin SM, Pagano T, Esterbrooks DJ et al. Clinical and echocardiographic characteristics of patients with mitral anular calcification: comparison with age- and sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1983;51:992–5.
192. Pomerance A. Papillary tumours of the heart valves. *J Pathol Bacteriol* 1961;81:135–40.
193. Abu-Nassar SG, Parker JC. Incidental papillary endocardial tumor. *Arch Path* 1971;92:370–6.
194. Nighoghossian N, Derex L, Loire R, Perinetti M, Honnorat J, Riche G et al. Giant Lambli excrescences, an unusual source of cerebral embolism. *Arch Neurol* 1997;54:41–4.
195. Boone SA, Campagna M, Walley VM. Lambli's excrescences and papillary fibroelastomas: are they different? *Can J Cardiol* 1992; 84:372–6.

196. Ngaage DL, Mullany CJ, Daly RC, Dearani JA, Edwards WD, Tazelaar HD et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients. *Ann Thorac Surg*. 2005 Nov;80(5):1712-8.
197. Ragni T, Grande AM, Cappuccio G, Arbustini E, Grasso M, Tramarin R et al. Embolizing fibroelastoma of the aortic valve. *Cardiovasc Surg* 1994;2:5 :639–41.
198. Loire R, Pinède L, Donsbeck AV, Nighoghossian N, Perinetti M. Papillary fibroelastoma of the heart (giant Lambl excrescence): clinical-anatomical study on 10 surgically treated patients. *Presse Med* 1998;27:753–7.
199. Sastre-Garriga J, Molina C, Montaner J, Mauleón A, Pujadas F, Codina A et al. Mitral papillary fibroelastoma as a cause of cardiogenic embolic stroke: report of two cases and review of the literature. *Eur J Neurol* 2000;7: 449 –53.
200. Aggarwal A, Leavitt BJ. Images in clinical medicine. Giant Lambl's excrescences. *N Engl J Med*. 2003 18;349(25):e24.
201. En: <http://www.scorgloballifeamericas.com/enus/knowledgecenter/cardiac-papillary-fibroelastoma>
202. En: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>

203. Consejería de Sanidad y Consumo. Orden de 24 Abril de 2009 de la Consejería de Sanidad y Consumo por la que se establece el Mapa Sanitario de la Región de Murcia. Boletín Oficial de la Región de Murcia 2009;103:20473.
204. Goldberger AL. Trastornos del aparato cardiovascular. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo A, Jameson J, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª edición. México D.F.:McGraw-Hill Interamericana;2006.p.1454-1463.
205. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL et al; TIA Working Group. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. N Engl J Med. 2002;347(21):1713-6.
206. Penther P, Grand A, Dubost C, Lenègre J. Advantages and risks of biatrial transseptal atriotomy as a route of approach to the mitral valves (apropos of 13 anatomo-clinical cases). Arch Mal Coeur Vaiss. 1971;64(3):393-414.
207. Alianza Mundial para la seguridad del paciente. Lista OMS de verificación de la seguridad de la cirugía. Manual de aplicación. 1ª edición. Organización Mundial de la Salud, 2008.
208. Braham DL, Richardson AL, Malik IS. Application of the WHO surgical safety checklist outside the operating theatre: medicine can learn from surgery. Clin Med. 2014;14(5):468-74.

209. En: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60067/FT_60067.pdf
210. Parolari A, Alamanni F, Gherli T, Salis S, Spirito R, Foieni F et al. 'High dose' aprotinin and heparin-coated circuits: clinical efficacy and inflammatory response. *Cardiovasc Surg.* 1999;7(1):117-27
211. FDA Issues Public Health Advisory for Trasylol. 2/8/2006.
212. Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Maloney JV Jr, Buckberg GD. Improved myocardial performance after aortic cross clamping by combining pharmacologic arrest with topical hypothermia. *Circulation.* 1976;54(6 Suppl):III11-6.
213. Consejería de Sanidad y Política Social . Decreto número 34/1999, de 26 de mayo, por el que se crea el Registro Regional del Conjunto Mínimo Básico de Datos del Alta Hospitalaria. BORM 01/06/1999 Núm. 124/1999 [Pág. 6823] Marginal 7396.
214. Alvarez-Sabin J. Escalas de valoración. En: Castilla J, Alvarez-sabin J, Marti-Villalta JL, Martinez Vila E, Matias- Guiu J, editores. Manual de enfermedades vasculares cerebrales, 2ªed. Barcelona:prous Sciencie;1999.
215. MacAllister H, Fenoglio J. Tumours of the cardiovascular system. Atlas of tumors pathology (2nd Series, Fascicle 15). Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology,1978;p.1-20.

216. Abad C. Tumores cardiacos (I). Generalidades. Tumores primitivos benignos. Rev Esp Cardiol 1998;51:10-20.
217. Markel M, Waller B, Armstrong W. Cardiac myxoma. A review. Medicine (Baltimore) 1987;66:114-25.
218. Yu K, Liu Y, Wang H, Hu S, Long C. Epidemiological and pathological characteristics of cardiac tumors: a clinical study of 242 cases. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2007;6(5):636-9.
219. Khan MA, Khan AA, Waseem M. Surgical experience with cardiac myxomas. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2008;20(2):76-9.
220. MacGowan SW, Sidhu P, Aherne T, Luke D, Wood AE, Neligan MC et al. Atrial myxoma: national incidence, diagnosis and surgical management. Ir J Med Sci. 1993;162(6):223-6.
221. Sigurjonsson H, Andersen K, Gardarsdottir M, Petursdottir V, Klemenzson G, Gunnarsson G et al. Cardiac myxoma in Iceland: a case series with an estimation of population incidence. APMIS. 2011;119(9):611-7.
222. Hudson R. Cardiovascular Pathology. Vol 2. London:E.Arnold Ltd, 1965;p.1567

223. Wang Z, Chen S, Zhu M, Zhang W, Zhang H, Li H et al. Risk prediction for emboli and recurrence of primary cardiac myxomas after resection. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11:22.
224. Valverde JC, Tormo MJ, Navarro C, Rodríguez-Barranco M, Marco R, Egea JM et al. Prevalence of diabetes in Murcia (Spain): a Mediterranean area characterised by obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71(2):202-9.
225. Fujisawa H, Koide N, Kono T, Takayama K, Tsukioka K, Wada Y et al. Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor-1 in cardiac myxoma. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2002;43(5):589-94.
226. Zhang T, Koide N, Wada Y, Tsukioka K, Takayama K, Kono T et al. Significance of monocyte chemotactic protein-1 and thymidine phosphorylase in angiogenesis of human cardiac myxoma. *Circ J*. 2003;67(1):54-60.
227. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience. *Circulation*. 2008;118(14 Suppl):S7-15.
228. Sheng WB, Luo BE, Liu Y, Zhang H, Zou LJ, Xu ZY et al. Risk factors for postoperative recurrence of cardiac myxoma and the clinical managements: a report of 5 cases in one center and review of literature. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(16):2914-8.

229. Shirzad M, Karimi A, Tazik M, Aramin H, Hossein Ahmadi S, Davoodi S et al. Determinants of postoperative atrial fibrillation and associated resource utilization in cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(9):1054-60
230. Goldman L. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgery: Ten year status report. *J Cardiothorac Anesth.* 1987;1(3):237-44.
231. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med.* 1977;297(16):845-50.
232. Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, Scott JG, Hilliard JR. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med.* 1986;146(11):2131-4.
233. Kotsuka Y, Furuse A, Yagyu K, Kawauchi M, Saito H, Tanaka O et al. Long-term results of surgical treatment of intracardiac tumors. Effectiveness and limitation of surgical treatment. *Jpn Heart J.* 1995;36(2):213-23.
234. Kvitting JP, Engvall J, Broqvist M, Franzén S, Andersson M, Ohlsson U et al. Recurrence of myxoma in the left ventricle with concurrent cerebral fusiform aneurysms after previous atrial myxoma surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(5):1172-3.

235. Etxebeste J, Arrillaga M, Basurto J, Gonzalez J, Andraca L, Ortiz A. Multiple local recurrent myxoma. *Echocardiography*. 1998;15(3):257-258.
236. Rathore KS, Hussenbocus S, Stuklis R, Edwards J. Novel strategies for recurrent cardiac myxoma. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(6):2125-6.
237. Tolstrup K, Shiota T, Gurudevan S, Luthringer D, Luo H, Siegel RJ. Left atrial myxomas: correlation of two-dimensional and live three-dimensional transesophageal echocardiography with the clinical and pathologic findings. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(6):618-24.
238. Tumma R, Dong W, Wang J, Litt H, Han Y. Evaluation of cardiac masses by CMR-strengths and pitfalls: a tertiary center experience. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2016;32(6):913-20.
239. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med*. 1995;98:476-84.
240. Martín-Rioboó E, García E, Pérula LA, Cea-Calvo L, Anguita M, López A et al. Prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular y enfermedad cardiovascular en hipertensos de Andalucía. Estudio PREHVIA. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:243-50.

241. Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(3):784-90.
242. Yuan SM, Humuruola G. Stroke of a cardiac myxoma origin. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(2):225-34.
243. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL et al; ACC; AHA; ASE. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(10):1091-110. Review.
244. Wang Z, Chen S, Zhu M, Zhang W, Zhang H, Li H et al. Risk prediction for emboli and recurrence of primary cardiac myxomas after resection. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11:22.
245. Béjot Y, Delpont B, Giroud M. Rising stroke incidence in young adults: more epidemiological evidence, more questions to be answered. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5).
246. Tibæk M, Dehlendorff C, Jørgensen HS, Forchhammer HB, Johnsen SP, Kammersgaard LP. Increasing incidence of hospitalization for stroke and transient ischemic attack in young adults: A Registry-Based Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5).

247. Yesilot N, Putaala J, Waje-Andreassen U, Vassilopoulou S, Nardi K, Odier C et al. Etiology of first-ever ischaemic stroke in European young adults: the 15 cities young stroke study. *Eur J Neurol*. 2013;20(11):1431-9.
248. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in northern Sweden. *Stroke*. 1997;28(9):1702-9.
249. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
250. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:502-8.
251. Sobrino P, García A, García A, Vicente G, Rodríguez PM, Pérez JR et al. Aetiological classification of ischaemic strokes: comparison of the new A-S-C-O classification and the classification by the Spanish Society of Neurology's Cerebrovascular Disease Study Group. *Neurologia*. 2013;28(7):417-24.
252. Knepper LE, Biller J, Adams HP Jr, Bruno A. Neurologic manifestations of atrial myxoma: a 12-year experience and review. *Stroke*. 1988;19:1435-1440.

253. Chung JW, Park SH, Kim N, Kim WJ, Park JH, Ko Y et al. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging. *J Am Heart Assoc.* 2014;11:3(4).
254. Soleimanpour H, Pashapour A, Mohammadi N, Golzari SE, Khodaverdizadeh H. Juvenile ischemic stroke secondary to cardiogenic embolism: a rare case report. *Int J Prev Med.* 2014;5(1):117-22.
255. Al-Said Y, Al-Rached H, Baeesa S, Kurdi K, Zabani I, Hassan A. Emergency excision of cardiac myxoma and endovascular coiling of intracranial aneurysm after cerebral infarction. *Case Rep Neurol Med.* 2013;2013:839270.
256. Vogel B, Thomas D, Mereles D, Rottbauer W, Katus HA. Systemic embolization and myocardial infarction due to clinically unrecognized left atrial myxoma. *Case Rep Med.* 2011;2011:159024.
257. da Silva IR, de Freitas GR. Is it safe to proceed with thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in a patient with cardiac myxoma? Case report and review of the literature. *Eur Neurol.* 2012;68(3):185-6.
258. Sethi NK. Is it safe to proceed with thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in a patient with cardiac myxoma? *Eur Neurol.* 2013;69(2):67.

259. Hong KS, Saver JL. Quantifying the value of stroke disability outcomes: WHO global burden of disease project disability weights for each level of the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2009;40(12):3828-33.
260. Montaner J, Álvarez-Sabin J. NIH Stroke Scale and its adaptation to Spanish. *Neurología*. 2006; 21(4):192-202.

9. ANEXOS

ANEXO 1. DICTAMEN FAVORABLE DEL CEIC



Arrixaca
Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"
 Ctra. Madrid - Cartagena • Telf. 968 36 95 00
 30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
 Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 26/01/2015, acta 01/15 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. José M^a Arribas Leal** referida al estudio:

Título: Estudio de tumores cardiacos, mixomas y fibroelastomas

1º. Considera que

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que sea realizado por el **Dr. José M^a Arribas Leal** como investigador principal en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Lo que firmo en Murcia, a 26 de enero de 2015

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
 Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

ANEXO 2. ESCALA DE RANKIN MODIFICADA

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	Sin síntomas
1	No hay discapacidad significativa pese a los síntomas (es capaz de llevar a cabo las actividades que realizaba anteriormente).
2	Ligera discapacidad (incapaz de llevar a cabo todas las tareas que realizaba previamente, pero puede llevar sus asuntos sin asistencia).
3	Discapacidad moderada (requiere alguna ayuda pero puede caminar sin asistencia).
4	Discapacidad moderadamente severa (incapaz de andar sin asistencia e incapaz de atender sus necesidades corporales sin ayuda).
5	Discapacidad severa (incapaz de levantarse de la cama, incontinente y requiriendo constante atención y asistencia sanitaria).
6	Muerte

ANEXO 3. ARTÍCULO CIENTÍFICO



ORIGINAL

Manifestaciones neurológicas de los mixomas cardíacos. Experiencia en un centro de referencia

J. Pérez Andreu^a, G. Parrilla^{b,+}, J.M. Arribas^a, B. García-Villalba^b, J.J. Lucas^a,
M. García Navarro^c, F. Marín^c, F. Gutiérrez^a y A. Moreno^b

^a Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Servicio de Neurología y Sección de Neuroradiología Intervencionista (Servicio de Radiología), Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 9 de diciembre de 2012; aceptado el 26 de marzo de 2013

Accesible en línea el 14 de junio de 2013

PALABRAS CLAVE

Mixoma cardíaco;
Ictus;
Ataque isquémico
transitorio;
Ecocardiografía

Resumen

Introducción: El mixoma cardíaco es una causa poco frecuente pero importante de infarto cerebral en pacientes jóvenes. Existen pocas series de pacientes que analicen la frecuencia de las manifestaciones neurológicas en pacientes con mixoma y su presentación clínica.

Objetivo: Conocer las complicaciones neurológicas del mixoma cardíaco en nuestro hospital durante los últimos 28 años.

Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de las manifestaciones neurológicas de 36 pacientes operados de mixoma cardíaco con confirmación patológica en nuestro centro desde diciembre de 1983 hasta marzo del 2012.

Resultados: Ocho de los 36 pacientes con mixomas cardíacos (22%) intervenidos en nuestro centro presentaron clínica neurológica. El 50% eran mujeres y la edad media \pm desviación estándar de $52,4 \pm 11,6$ años. El síntoma neurológico más frecuente fue la hemiparesia de aparición brusca (63%). El ictus isquémico establecido fue la manifestación clínica más frecuente (75%), seguido del accidente isquémico transitorio. El territorio más afectado fue el de la arteria cerebral media. En todos los casos se alcanzó el diagnóstico del tumor mediante ecocardiografía. El tamaño medio del mixoma fue de 4,12 cm. La mayoría (63%) presentaba una superficie polipoide. Todos los tumores fueron resecaos quirúrgicamente con éxito. No hubo muertes hospitalarias.

Conclusiones: Los mixomas cardíacos comienzan frecuentemente con manifestaciones neurológicas, en particular como eventos isquémicos (AIT o ictus establecidos) en pacientes jóvenes y sin factores de riesgo cardiovascular. El territorio anterior, en especial la arteria cerebral media, suele estar más frecuentemente afectado. La ecocardiografía puede facilitar el diagnóstico y permitir un tratamiento precoz de la lesión.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

ANEXO 4. ESCALA NIHSS

Evaluación	Respuesta	Puntuación	Evaluación	Respuesta	Puntuación
1a. Nivel de conciencia	Alerta Somnoliento Estuporoso Coma	0 1 2 3	6. Motor miembro inferior	Sin caída Caída No resiste gravedad No ofrece resistencia No movimiento Amputación/artrodesis	0 1 2 3 4 NT
1b. Preguntas (mes, edad)	Ambas correctas 1 rpta. Correcta Ambas incorrectas	0 1 2	7. Ataxia de miembros	Ausente Presente en 1 miembro Presente en 2 miembros Amputación/artrodesis	0 1 2 NE
1c. Órdenes (abra y cierre los ojos, haga puño y suelte)	Obedece ambas Obedece 1 orden No obedece ninguna	0 1 2	8. Sensibilidad	Normal Hipoestesia leve-mod Hipoestesia mod-sev	0 1 2
2. Mirada (sigue dedo examinador)	Normal Parálisis facial Desviación forzada	0 1 2	9. Lenguaje	Normal Afasia leve Afasia mod Afasia global	0 1 2 3
3. Visión (estímulos, amenazas visuales a 4 campos)	Normal Hemianopsia parcial Hemianopsia completa Hemianopsia bilateral	0 1 2 3	10. Disartria	Normal Disartria lev-mod Disartria mod-sev Paciente intubado	0 1 2 NE
4. Parálisis facial	Normal Leve Moderada Severa	0 1 2 3	11. Desatención	No desatención Desatención parcial Desatención completa	0 1 2
5. Motor miembro superior	Sin caída Caída No resiste gravedad No ofrece resistencia No movimiento Amputación/artrodesis	0 1 2 3 4 NT			

