

Validación de los modelos de predicción de desenlaces cardiacos adversos CARPREG II y OMSm en gestantes con cardiopatía.

Validation of the CARPREG II risk stratification model and the mWHO scale in pregnant women with heart disease.

Diana S. Botero Builes^{*,a}, Juan M. Senior Sánchez^{**,b,c}, Jesús A. Velásquez Penagos^{a,d}, Edison Muñoz Ortiz^{b,c}.

Conflicto de intereses: ninguno.

Financiamiento: La investigación fue financiada con recursos propios de la clínica

Resumen estructurado

En gestantes con cardiopatía, los modelos de estratificación del riesgo de desenlaces adversos permiten guiar las decisiones clínicas y establecer estrategias de seguimiento y manejo de acuerdo con cada categoría.

El objetivo de este estudio es validar los modelos de predicción de riesgo de desenlaces cardiacos adversos CARPREG II y OMSm en esta población.

Métodos

Estudio de validación y comparación de dos modelos de predicción de riesgo en una cohorte prospectiva de gestantes con cardiopatía, valoradas por un equipo cardiobstétrico en un país de ingresos medios. Se evaluaron los desenlaces

* Autor de correspondencia. Correo electrónico: shirley.botero@udea.edu.co (D.S. Botero)

^a Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

** Autor de correspondencia. Correo electrónico: juan.senior64@gmail.com (J.M. Sénior)

^b Sección de cardiología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

^c Centro cardiobstétrico, Departamento de Cardiología, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

^d Centro cardiobstétrico, Departamento de Ginecología y obstetricia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

cardiovasculares y perinatales y se determinó la calibración y el nivel de discriminación de estas herramientas.

Resultados

Entre 328 gestantes (27 años DE 7), el 33% (n=110) tenían cardiopatía congénita, 30% (n=98) arritmias, 14% (n=46) valvulopatías y 9% (n=29) cardiomiopatías. Un evento cardíaco ocurrió en el 15% (10% primario y 5% secundario). La discriminación de ambos modelos fue adecuada (AUC-ROC 0.74 IC 95% 0.64-0.84 para CARPREG II y 0.77 para OMSm IC 95% 0.69–0.86). La calibración también es buena (Hosmer-Lemeshow >0.05). Las variables numéricas fracción de eyección y presión sistólica de la arteria pulmonar, pueden mejorar la capacidad de predicción del CARPREG II.

Conclusiones

Los modelos CARPREG II y OMSm tienen buena capacidad de predicción del riesgo de desenlaces cardíacos adversos y se ajustan a nuestras gestantes con cardiopatía.

Palabras clave: embarazo; validez; cardiopatía; desenlaces; estratificación de riesgo, cardiobstetricia.

Lista de abreviaturas y acrónimos:

CARPREG, Cardiac Disease in Pregnancy; DE, desviación estándar; FE, Fracción de eyección sistémica; HUSVF, Hospital Universitario San Vicente Fundación; IC, Intervalo de confianza; NYHA, New York Heart Association; OMSm, clasificación modificada de la Organización Mundial de la Salud; REMEC, Registro de embarazo y enfermedad cardíaca; ROPAC, Registry of Pregnancy and Cardiac Disease; ZAHARA; Zwangerschap bij Aangeboren HARTafwijking (Pregnancy in Women With Congenital Heart Disease)

Introducción:

La prevalencia de enfermedad cardíaca entre la población obstétrica continúa aumentando, y esto se debe en parte a una mayor supervivencia de las mujeres con defectos cardíacos congénitos y no congénitos que alcanzan la edad reproductiva, la edad materna avanzada y una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares. Con esto se espera además un aumento de la mortalidad y del riesgo complicaciones cardíacas durante embarazo.

Los cambios fisiológicos del embarazo, el parto y el puerperio implican un estado de estrés hemodinámico que aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares en gestantes con patología cardíaca, con efectos deletéreos importantes en la salud materno-fetal. Buscando la optimización de estos desenlaces se ha propuesto una triada de cuidado que incluye la evaluación del riesgo, la educación de la paciente y el plan de cuidados por un equipo multidisciplinario con experiencia en su abordaje. ⁽¹⁾ El objetivo de este último, es brindar una atención materna integral e implica la colaboración de ginecoobstetras expertos y representantes de cardiología, anestesiología, neonatología, enfermería, trabajo social, entre otros. También se busca reconocer y medir los desenlaces asociados a las diferentes enfermedades cardíacas y con esto tratar de establecer estrategias de manejo. Esta es una de las de las recomendaciones entonces de la asociación americana del corazón y el colegio americano de obstetras y ginecólogos. ⁽²⁾

Los modelos de predicción clínica permiten estratificar el riesgo de complicaciones cardíacas durante el embarazo, lo que es además fundamental para guiar las decisiones, así como establecer estrategias óptimas de diagnóstico, seguimiento y manejo de acuerdo con cada categoría estimada, y en última instancia tratar de optimizar los desenlaces ⁽³⁾. El riesgo de complicaciones durante el embarazo depende de factores como: el tipo de enfermedad cardíaca, la función ventricular y valvular, la clase funcional, la presencia de cianosis, la presión de la arteria pulmonar, las comorbilidades, entre otros. Múltiples esquemas para la

estratificación del riesgo han sido publicados con exactitud variable en el nivel de predicción ⁽⁴⁾. Estos predictores y las puntuaciones de riesgo, son herramientas que deben ser usadas teniendo en cuenta la información específica de la enfermedad cardíaca y la condición clínica de cada paciente ⁽⁵⁾. El riesgo específico de la enfermedad cardíaca durante embarazo debe determinarse utilizando la clasificación modificada de la Organización Mundial de la Salud (OMSm) según el consenso de expertos y la recomendación de diferentes guías de manejo, aunque esta puede tener mayor validez en países desarrollados que en vía de desarrollo y la evaluación del riesgo puede ser más compleja que solamente utilizar predictores generales o específicos según la lesión, como lo propone esta clasificación ⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Si bien se cuenta con otros predictores de riesgo que se han identificado en estudios en los que se incluyeron grandes poblaciones con diversas enfermedades, como el ZAHARA (embarazo en mujeres con enfermedad cardíaca congénita) y ROPAC (Registro de embarazo y enfermedad cardíaca), estos también deben ser ajustados a cada población ⁽⁶⁾. En el año 2001 se validó un sistema de puntuación (CARPREG: enfermedad cardíaca en embarazo), que incorporó variables clínicas y ecocardiográficas. Sin embargo, este sistema no abordó predictores de riesgo importantes que incluyen: válvulas cardíacas protésicas, patología aórtica e hipertensión pulmonar; por lo que se presenta el sistema CARPREG II, como una herramienta de abordaje más completa, que incluye otras variables clínicas, ecocardiográficas, así como características específicas de las lesiones anatómicas y variables relacionadas con el proceso de cuidado ⁽⁸⁾.

El conocimiento del impacto del embarazo en la patología cardíaca y los desenlaces cardiobstétricos, así como, la validez de las puntuaciones de riesgo en poblaciones diferentes a las de los estudios originales es limitado. Los objetivos de nuestro estudio fueron validar los modelos de predicción de riesgo de desenlaces cardiacos adversos CARPREG II y OMSm en una población de gestantes con cardiopatía de la Clínica cardiobstétrica de la Universidad de Antioquia y el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF), que es un centro de alta complejidad en un país de ingresos medios, considerando los predictores de los modelos originales y,

además, establecer patrones de desenlaces cardiovasculares y perinatales en este grupo de pacientes.

Materiales y métodos

Estudio de validación y comparación de dos modelos de predicción de riesgo a partir de un registro prospectivo en una cohorte de gestantes con enfermedad cardíaca (Registro de embarazo y enfermedad cardíaca, REMEC), valoradas entre el 1 enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2019 en la unidad cardio-obstétrica de una institución universitaria de alta complejidad de la ciudad de Medellín, Colombia. El seguimiento se completó al cumplir 6 meses de vigilancia postparto de las últimas pacientes reclutadas.

Las características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas fueron recolectadas en un formato de Excel, con variables preestablecidas de selección múltiple por una enfermera del programa y dos investigadores encargados. Los diez predictores de complicaciones cardíacas maternas considerados según el modelo CARPREG II original fueron: 5 predictores generales que incluyen variables clínicas y ecocardiográficas: arritmias o eventos cardíacos previos (historia de falla cardíaca, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio), pobre clase funcional (NYHA III-IV) o cianosis ($\text{SaO}_2 < 90\%$), enfermedad valvular de alto riesgo/obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (área de la válvula aórtica $< 1.5 \text{ cm}^2$, gradiente subaórtico $> 30 \text{ mm Hg}$, área de la válvula mitral $< 2 \text{ cm}^2$, o regurgitación mitral moderada a severa), disfunción ventricular sistémica con $\text{FE} < 55\%$ y ausencia de intervenciones cardíacas previas; 4 predictores de lesiones anatómicas específicas (válvula mecánica, patologías aórticas de alto riesgo (síndrome de Marfan, Aortopatía bicúspide con dimensión aórtica $> 45 \text{ mm}$, síndrome de Loeys-Dietz, síndrome de Ehlers-Danlos vascular o disección aórtica previa o pseudoaneurisma), hipertensión pulmonar (presión sistólica pico de la arteria pulmonar $\geq 50 \text{ mm Hg}$ en ausencia de obstrucción del flujo de salida del ventrículo derecho) y enfermedad coronaria (definida como obstrucción coronaria comprobada mediante angiografía o infarto de miocardio previo)) y 1 predictor del

proceso de cuidado (evaluación tardía durante el embarazo (>20 semanas)). La clasificación de la OMSm estratifica las pacientes según la patología cardíaca (lesión cardíaca específica), considerando además parámetros clínicos y ecocardiográficos.

Estos predictores se ingresaron en la base de datos que clasificaba de forma automática las gestantes según el riesgo. Se estableció así el puntaje CARPREG II y se clasificó las pacientes según la escala de riesgo OMSm en la primera valoración por el grupo multidisciplinario. Los desenlaces fueron corroborados por miembros de este equipo que incluía neonatólogo, Cardiólogo y Ginecobstetra.

Los desenlaces cardíacos primarios evaluados durante la gestación fueron definidos según el estudio CARPREG II: muerte cardíaca materna, paro cardíaco, nuevo episodio de arritmia que requiriere tratamiento, falla cardíaca izquierda (edema pulmonar), falla cardíaca derecha, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, tromboembolismo cardíaco, infarto de miocardio y disección aórtica. Los desenlaces cardíacos secundarios evaluados fueron deterioro de la clase funcional NYHA ≥ 2 o la necesidad de un procedimiento invasivo o cirugía urgente durante el embarazo hasta 6 meses postparto ⁽⁷⁾.

Los desenlaces perinatales se consideraron según la propuesta del CARPREG. Los desenlaces Obstétricos se definieron como muerte materna no cardíaca, hipertensión inducida por el embarazo (Incremento en la presión arterial sistólica (≥ 30 mm Hg) y diastólica (≥ 15 mm Hg)) y Hemorragia postparto (Pérdida de >500 mL de sangre (parto vaginal) y >1000 mL (Cesárea), que requiriera transfusión o se acompañara de un descenso en la hemoglobina ≥ 20 g/L) y los desenlaces Neonatales fueron: parto pretérmino (<37 semanas de gestación), pequeño para la edad gestacional (Percentil <10 th), síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia interventricular, muerte fetal (≥ 20 semanas de gestación) y muerte neonatal (en los 28 días después del nacimiento)⁽⁹⁾.

Similares a los de la cohorte de derivación original del modelo CARPREG II los criterios de inclusión fueron: gestantes con enfermedad cardíaca congénita o

adquirida o aquellas con arritmias (Taquiarritmias o bradiarritmias sostenidas sintomáticas, que requirieran tratamiento antes del embarazo). Se excluyeron las pacientes con prolapso aislado de la válvula mitral (regurgitación mitral leve) y aquellas que se rehusaran a participar en el estudio o asistir al seguimiento.

Considerando las características sociodemográficas de nuestra población y la frecuencia de gestantes menores de edad (<18 años), se consideró incluir este grupo de pacientes en nuestro estudio, a diferencia de la población de derivación del CARPREG II.

Las participantes de la cohorte se siguieron de forma presencial o telefónica cuando el contacto era difícil, además se alimentó la base de datos a partir de los registros médicos. El desenlace específico de mortalidad se completó de los registros de uno de los grupos de vigilancia epidemiológica encargado. La información recopilada de forma prospectiva en la base de datos se exportó al programa de análisis estadístico (Software Stata).

La investigación no implicó ningún tipo de intervención adicional a los protocolos de cuidado internacional seguidos para la atención y vigilancia de las pacientes con cardiopatía y embarazo⁽¹⁰⁾⁽³⁾.

Tamaño de la muestra: Considerando la regla general de los modelos logísticos y de Cox que plantea que para el cálculo del tamaño de muestra para los modelos predictivos deben usarse por lo menos 10 desenlaces por cada variable independiente de predicción, y teniendo en cuenta el número de variables a evaluar en el puntaje de riesgo CARPREG II, se requieren 100 desenlaces en este caso. Considerando la presentación del desenlace combinado en nuestro grupo de pacientes del 20%, se definió un tamaño de muestra de 500 pacientes para reclutar durante el periodo propuesto ⁽¹⁰⁾.

Para el plan de análisis, las variables categóricas se presentan en proporciones y se evaluaron con las pruebas de significancia estadística exacta de Fisher y Chi². La distribución de las variables continuas se describe con medidas de tendencia central y de dispersión y las variables discretas se presentan con frecuencias y porcentajes; para estas se probó el supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se resumen con promedios y desviaciones estándar y las variables que no cumplieron el supuesto de normalidad con medianas y rangos intercuartílicos (RIQ).

Para la validación de los modelos predictivos de riesgo se analizó su capacidad discriminación y calibración. Para la calibración, se realizó un análisis de los datos con la prueba estadística de bondad de ajuste Hosmer Lemeshow y para la discriminación respecto a los desenlaces descritos, se realizó la prueba de área bajo la curva (AUC-ROC), considerando un valor estadístico C del >0.5 como significativo. Estas pruebas se aplicaron tanto para el puntaje CARPREG II como para la escala OMSm y posteriormente se compararon las curvas AUC-ROC de los dos modelos, empleando una prueba de igualdad de las áreas bajo la curva con el estadístico Chi² y P<0.05.

Los predictores del análisis univariado con un valor p<0.25 se incluyeron en análisis multivariado con un modelo de regresión logística y se determinó su capacidad de discriminación con el área bajo la curva. En el análisis multivariado se incluyó para determinar si tuvo alguna implicación en los desenlaces.

El protocolo de la investigación fue aprobado por el comité de ética del hospital y la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y cada paciente diligenció el consentimiento informado. Este estudio se clasifica como de “riesgo mínimo”, según los principios éticos vigentes de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia y la declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial.

Resultados:

En un hospital universitario de alta complejidad de Medellín, Colombia, en el periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2019, se siguieron de forma prospectiva 328 mujeres embarazadas con enfermedades cardíacas, con una edad promedio de 27 años (DE 7). Ninguna paciente rechazó su participación en el estudio. El 39% de ellas pertenecían al régimen subsidiado de atención en salud, el 4% asistió a una evaluación preconcepcional y el 75% tuvo un ingreso tardío al programa de seguimiento. Del total de las gestaciones 1.33% eran dobles y el 5% terminaron en aborto. Las características basales del grupo de gestantes se muestran en la Tabla 1.

Dentro de los diagnósticos cardíacos más frecuentes, la cardiopatía congénita se presentó en el 33% de ellas, seguida por las arritmias en el 30%, las patologías valvulares en el 14% y las cardiomiopatías en el 9% de los casos. La mayoría de las gestantes no habían requerido intervenciones cardíacas previas (69%) y tenían una clase funcional NYHA I (80%).

Tabla 1. Características de la población de estudio			
Características	Pérdida de valores <i>n</i> (%)	Número de embarazos <i>n</i> (%) Cohorte de validación externa (<i>n</i> =328)	Cohorte de derivación <i>n</i> (%) (<i>n</i> =1938)
Edad en años	0	27 años (DE 7)	18–35 años (30.6 DE 5.6)
Dobles		4 (1.33%)	52 (2.7%)
Diagnóstico principal			
- Cardiopatía congénita	0	110 (33.54%)	1.235 (63.7%)
- Arritmia	0	98 (30%)	260 (13.4%)
- Otras cardiopatías	0	120 (36.46%)	443 (22.9%)
Valvulopatía		14.02%	
Cardiomiopatía		8.84%	
Hipertensión pulmonar		6.1%	
Fracción de eyección (%)		59 ± 10	
Presión sistólica de la arteria pulmonar		35 mm Hg (DE 10)	
Velocidad máxima de regurgitación tricuspídea		3 m/s (DE 0.6)	

Régimen de afiliación al sistema de seguridad en salud			
- Subsidiado		127 (38.7%)	
- Contributivo		201 (61.28%)	
Evaluación preconcepcional		12 (3.69%)	
Edad gestacional media al ingreso (semanas)		27 (10 DE)	
Edad gestacional al ingreso			
- <20 semanas		81 (24.7%)	1262 (65,1%)
- 20-38 semanas*		247 (75.3%)	676 (34.9%)
Seguimiento por equipo cardiobstétrico		103 (31.79%)	
Clase funcional NYHA			
- I		263 (80.18%)	
- II		44 (13.41%)	
- III		16 (4.88%)	
- IV		5 (1.52%)	
PREDICTORES DEL CARPREG II			
Arritmia o evento cardiaco previo*	0	61 (81.4%)	
Clase funcional NYHA basal III-0 IV ó cianosis*		19 (5.79%)	47 (2.4%)
Ausencia de intervenciones cardiacas previas*	0	227 (69.21%)	
Lesiones cardiacas de alto riesgo			
- Enfermedad valvular de alto riesgo/obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo*	0	35 (10.67%)	294 (15.2%)
- Disfunción ventricular sistémica (FE <55%)*	0	31 (9.45%)	263 (13.6%)
- Válvula mecánica*	0	16 (4.88%)	43 (2.2%)
- Patologías aórticas de alto riesgo*	0	3 (0.91%)	52 (2.7%)
- Hipertensión pulmonar*	0	34 (10.37%)	58 (3.0%)
- Enfermedad coronaria*	0	4 (1.22%)	38 (2.0%)
Semanas de gestación al parto		36 (6 DE)	
Vía del parto			
- Cesárea	23 (7%)	305	
- Cesárea		56%	
Indicación Obstétrica		84%	

Indicación Cardíaca	16%	
- Vaginal	44%	
DE: Desviación estándar		
*Corresponden a los predictores evaluados en el CARPREG II		

Todas las pacientes aportaron información para la evaluación de los predictores del CARPREG II y la clasificación OMSm.

Eventos cardíacos primarios y secundarios

En la cohorte de estudio se presentó un evento cardíaco en el 15% de las pacientes durante el embarazo, el parto y el puerperio, siendo primario en el 10% y secundario en el 5% de ellas. La falla cardíaca izquierda (5.3%) y las arritmias representaron la mayor parte de ellos (2.3%). El accidente cerebrovascular embólico complicó 1 gestación. La frecuencia acumulada de muerte materna de origen cardíaco durante el estudio fue del 1.6%. Los principales eventos cardíacos secundarios que se presentaron en la cohorte de pacientes fueron el deterioro en la clase funcional (3.6%) y la necesidad de un procedimiento urgente (1%).

Eventos neonatales y obstétricos

Se presentaron desenlaces neonatales en el 37% de los casos, el evento más frecuente fue el parto prematuro (16%), seguido por pequeño para la edad gestacional (8.4%) y síndrome de dificultad respiratoria (4%). Las muertes neonatales representaron el 4 % de ellos.

La cardiopatía materna fue la indicación en el 16% de estas. Los eventos obstétricos se presentaron en el 12.5% de los casos, la hipertensión inducida por el embarazo (9%) y la hemorragia postparto (2.3%) fueron los más frecuentes. Se presentaron 2 casos de muerte materna no cardíaca durante el seguimiento.

Puntaje de riesgo CARPREG II

Al aplicar el modelo de regresión logística de las variables del índice de riesgo CARPREG II en nuestra población, la pobre clase funcional (NYHA III-IV) ó cianosis (OR 12 IC 95% 3.09 – 46.43) y la disfunción ventricular sistémica (FE <55%) (OR 3

IC 95% 1.028 – 10.86) fueron los eventos con mayor significancia estadística (tabla 2).

Tabla 2. Tabla de regresión logística de los predictores generales de complicaciones cardiacas maternas en el grupo de validación (Modelo original CARPREG II)				
Predictores	Frecuencia (%)	OR	(IC 95%)	P
Eventos cardiacos previos o arritmias	18.6%	1.611	0.527- 4.922	0.402
Pobre clase funcional (NYHA III-IV) ó cianosis	5.79%	11.979	3.09 – 46.43	0.0001
Enfermedad valvular de alto riesgo/obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo	10.67%	1.084	0.297 – 3.955	0.902
Disfunción ventricular sistémica (FE <55%)	9.45%	3.341	1.028 – 10.86	0.045
Ausencia de intervenciones cardiacas previas	69.21%	1.469	0.557 – 3.876	0.436
Válvula mecánica	4.88%	1		
Patología aortica de alto riesgo	0.91%	1		
Hipertensión pulmonar	10.37%	2.321	0.683 – 7.888	0.177
Enfermedad coronaria	1.22%	1		
Evaluación tardía durante el embarazo	75.3%	1.394	0.430 – 4.522	0.579
Regresión logística del CARPREG II para evento cardiaco primario		1.46	1.25 – 1.69	0.0001
OR odds ratio P: valor de probabilidad				

Estratificación de riesgo por el puntaje CARPREG II y la escala OMSm

Las pacientes de la cohorte se clasificaron según el puntaje de riesgo **CARPREG II**, en muy bajo riesgo en 44.82% (n=147), bajo riesgo en 14.63% (n=48) y de riesgo intermedio en 11.59% (n=38). La proporción de embarazos de alto riesgo,

caracterizados por una puntuación de riesgo CARPREG II ≥ 4 fue del 29% (Figura 1).

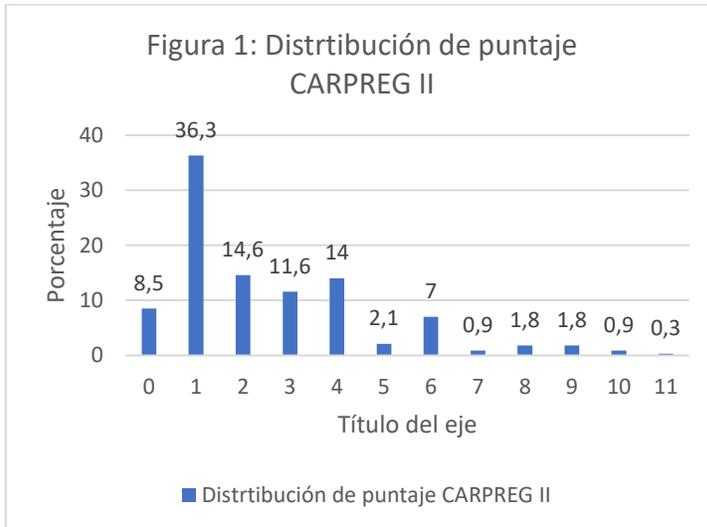


Figura 1. En el eje de las x se presenta la distribución de las pacientes según la puntuación del índice de riesgo CARPREG II y en el eje de las y se presenta el porcentaje de mujeres en cada categoría.

El mayor rendimiento en el poder de discriminación de la escala CARPREG II se obtuvo para pacientes con puntuaciones >4 . En el modelo de regresión logística en las diferentes clasificaciones, sólo se obtuvo significancia estadística en pacientes de muy alto riesgo (OR 11. IC 95% (3.8-33) $P=0.0001$). Las demás categorías de riesgo, aunque conservan el poder de predicción, con $OR>1$, no son estadísticamente significativas (test exacto de Fisher $P 0.0001$) (figura 2).

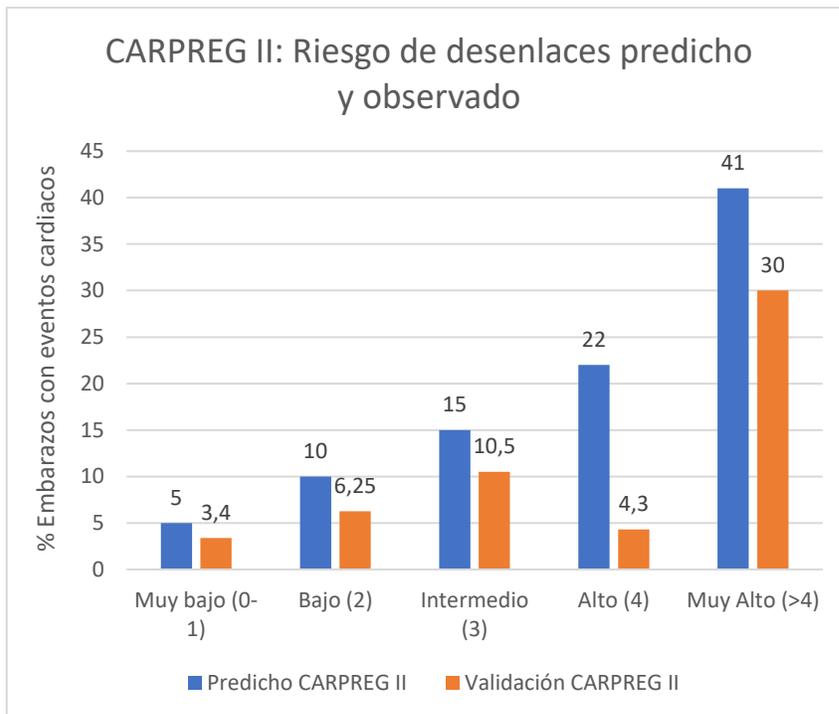


Figura 2. La puntuación clasifica las pacientes en 5 grupos de riesgo que se muestran en el eje x: Muy bajo (0-1 punto), bajo (2 puntos), Intermedio (3 puntos), alto (4 puntos) y Muy alto (>4 puntos). El riesgo predicho se presenta en azul y el observado en el grupo de validación se presenta en naranja.

El modelo de regresión logística para la clasificación de riesgo de la **OMSm** en nuestra población arrojó un OR de 2.16 IC 95% (1.59-2.94) $p=0.0001$. La proporción de embarazos de alto riesgo, caracterizados por una puntuación de riesgo OMSm Clase III o IV fue del 23.78%. La proporción de embarazos de alto riesgo, caracterizados por una puntuación de riesgo OMSm Clase III o IV fue del 23.78% (figura 3).

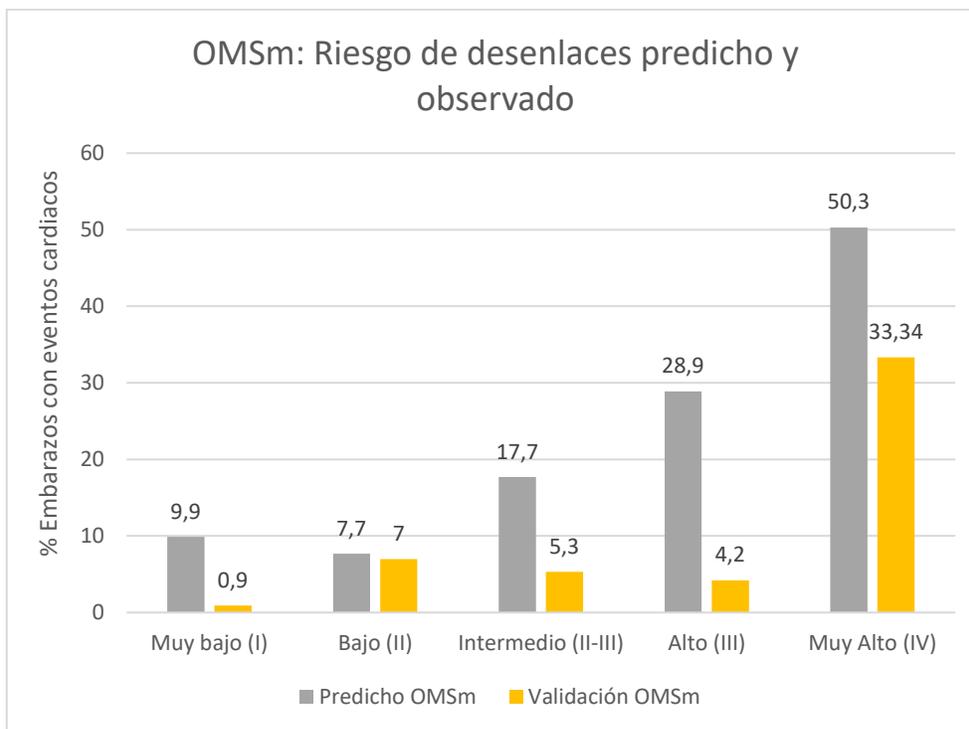


Figura 3. La escala clasifica las pacientes en 5 grupos de riesgo que se muestran en el eje x: I, II, II-III, III y IV. El riesgo predicho se presenta en gris y el observado en el grupo de validación se presenta en amarillo.

Validación del índice de riesgo CARPREG II y la escala OMSm

Se probó la validez de estas herramientas en nuestra población. El poder discriminativo de ambos modelos para desenlaces cardíacos en nuestra cohorte de pacientes es adecuado, con un AUC-ROC de 0.74 (IC 95% 0.64 - 0.84) para el índice de riesgo CARPREG II y de 0.77 para la escala OMSm (IC 95% 0.69 – 0.86). La calibración también es buena en la población de estudio, de acuerdo con la bondad de ajuste Hosmer- Lemeshow: 0.6 para el CARPREG II y 0.1 para el modelo OMSm.

Comparación de ambas clasificaciones

Al comparar las curvas ROC del CARPREG II y la clasificación OMSm, ambas presentan buena capacidad de predicción, sin documentarse una diferencia significativa entre ambas escalas (Chi2 de 0.98 con $p=0.32$) (Figura 4). La

proporción de predicciones en para ambas clasificaciones está entre 0 y 0.6, con una representación gráfica general de adecuada calibración (Figura 5).

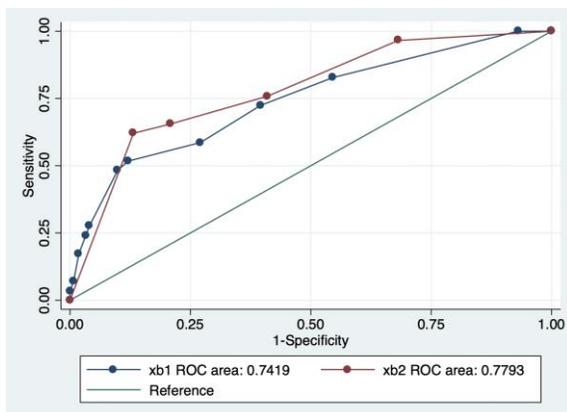


Figura 4 Comparación de las curvas ROC de CARPREG II (xb1) y OMSm (xb2) para desenlaces cardiacos maternos (Chi2 de 0.98 con p=0.32).

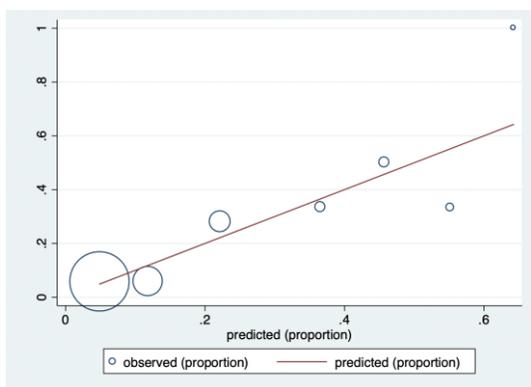


Figura 5. Calibration plot de Hosmer del índice CARPREG II en la población de estudio. Probabilidad prevista de presentar desenlaces cardiacos adversos (Línea) y la frecuencia observada del desenlace (Círculos).

Análisis secundario

La velocidad de regurgitación tricuspídea se comporta como variable de predicción independiente en el análisis univariado: OR 2.7 IC 95% 1.4-5.12 p= 0.002; pero no al incluirla en el análisis general de las escalas, con OMSm OR 1.25 IC95% 0.6-2.6 p=0.5 y con CARPREG II OR 1.38 IC95% 0.63-3 P=0.4.

Al realizar la regresión logística del modelo incluyendo las variables **fracción de eyección** (OR 0.9 IC 95% (0.9-0.98) P=0.004) y **presión sistólica de la arteria pulmonar** (OR 1 IC 95% (1-1.04) P=0.139), en lugar de hipertensión pulmonar, como variables numéricas y no dicotomizadas como en el modelo original

CARPREG II, se evidencia una discreta mejoría en la capacidad de predicción de la escala, con una curva ROC con estadístico C de 0.81 IC 95% (0.71-0.91). Al incluir las variables numéricas **fracción de eyección** (OR 0.9 IC 95% (0.9-0.98) P=0.004) y **velocidad máxima de regurgitación tricuspídea** (OR 1.7 IC 95% (0.8-3.72) P=0.799), se obtiene una curva ROC con estadístico C de 0.81 IC 95% (0.71-0.92).

En la comparación de las curvas ROC de los dos modelos previamente mencionados (variables numéricas), no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre ellos (Figura 6).

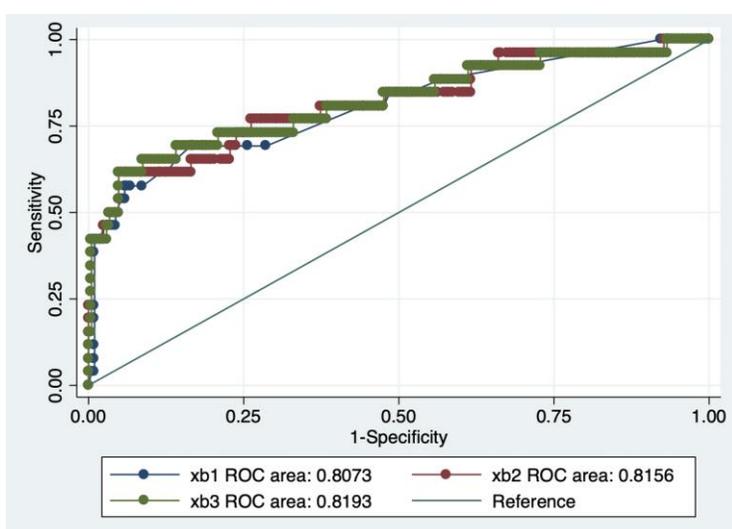


Figura 6. Comparación de curvas ROC de los modelos de regresión que incluyen las variables numéricas y no dicotomizadas.

Xb1 Variables individuales originales (curva ROC con estadístico C de 0.80 con probabilidad Chi2 de 0.68 (IC 95% 0.7-0.9).

Xb2 Fracción de eyección y presión sistólica de arteria pulmonar (curva ROC con estadístico C de 0.81 con probabilidad Chi2 de 0.68 (IC 95% 0.71-0.91)

Xb3 Fracción de eyección y velocidad de regurgitación tricuspídea (curva ROC con estadístico C de 0.81 con probabilidad Chi2 de 0.87 (IC 95% 0.71-0.92)

Discusión

El embarazo en mujeres con cardiopatía sigue estando asociado a mayores tasas de complicaciones. Un punto de preocupación radica en el contraste en las tasas de morbi-mortalidad relacionadas con las diferencias socio económicas y demográficas que determinan el acceso y la calidad de los servicios de Salud. ⁽¹⁾

En una cohorte colombiana de gestantes con cardiopatía, encontramos que el índice de riesgo CARPREG II y la clasificación OMSm, tienen un buen desempeño para predecir el riesgo de desenlaces cardiacos adversos. La capacidad de predicción del CARPREG II es adecuada, con un AUC-ROC de 0.74 IC 95% (0.64 - 0.84), comprable con el arrojado en la validación original del puntaje (7). La clasificación de riesgo OMSm tiene también una adecuada capacidad de discriminación (AUC-ROC de 0.77 (IC 95%:0.69 - 0.86)). Ambas herramientas se calibran bien en esta muestra representativa de la población, además su comparación no demuestra diferencias estadísticamente significativas y cualquiera de ellas podría ser empleada entonces en el abordaje del riesgo de este grupo de pacientes. Es importante mencionar que la diferencia entre el riesgo predicho en la cohorte de derivación del CARPREG II y el observado en nuestro grupo de pacientes para la categoría de alto riesgo, probablemente se relaciona con el menor tamaño de muestra de nuestra cohorte de pacientes.

En diferentes guías de manejo se ha propuesto la clasificación OMSm como la herramienta más adecuada para la estadificación del riesgo, no obstante, el análisis de los datos de su validez en países en vía de desarrollo (AUC-ROC 0.633) y desarrollados (AUC-ROC 0.726), revelan una diferencia significativa en la precisión de la clasificación⁽⁶⁾⁽¹²⁾. Las validaciones en cohortes de gestantes en estos últimos, han arrojado un adecuado poder de discriminación con un AUC ROC entre 0.71 a 0.77, similar al observado en nuestra cohorte de pacientes⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁾. A la fecha los datos de la validación externa del puntaje de riesgo CARPREG II son escasos, con hallazgos que sugieren sobreestimación de ambos modelos⁽¹⁵⁾. Sin embargo, en nuestra población ambas escalas tuvieron un comportamiento similar a otras validaciones previas como se expuso previamente.

Como en otras cohortes de gestantes con cardiopatía, dentro de los predictores generales de complicaciones maternas, la pobre clase funcional (NYHA II-IV) o cianosis y la disfunción ventricular sistémica, mantuvieron esta tendencia en nuestro grupo de pacientes ⁽¹⁶⁾. Las demás variables del puntaje, aunque también se comportaron como factores de riesgo, no son estadísticamente significativas

($P > 0.05$), con intervalos de confianza que atraviesan la unidad y son muy amplios, lo que refleja la necesidad de un mayor tamaño de muestra. Estos hallazgos se mantuvieron en otros modelos en los que se incluyeron las variables fracción de eyección, presión sistólica de apertura de la arteria pulmonar y velocidad de regurgitación tricuspídea en su forma numérica y no dicotomizada como en el modelo de original. Para los predictores válvula mecánica, enfermedad coronaria y artropatía de alto riesgo, si bien arrojan un OR de 1, no se obtiene un análisis del intervalo de confianza ni valor de P dado que representan un tamaño de muestra muy pequeño.

En nuestro grupo de gestantes, aunque la distribución del tipo de cardiopatía fue muy equilibrado, el porcentaje de pacientes con patología congénita fue menor a la documentada en países desarrollados, pero con una mayor presentación que en otras cohortes de pacientes de países de menores ingresos ⁽¹⁷⁾. La tasa de eventos cardíacos fue del 15% (10% primarios y 5% secundarios), siendo un poco más baja que las reportadas en otras series de cardiopatías congénitas y adquiridas (7)(13)(14)(16). La falla cardíaca y la arritmia fueron los desenlaces más frecuentes, con una tasa de presentación similar a la de la cohorte original del puntaje de riesgo (7)(18). La mortalidad materna y los desenlaces materno-fetales fueron discretamente mayores; esto en probable relación con la mayor proporción de gestantes con lesiones cardíacas de alto riesgo, que fueron clasificadas en los grupos de mayor riesgo (NYHA III-IV, OMSm III-IV, Hipertensión pulmonar y patología valvular)(19). En nuestra cohorte de pacientes, aunque en general se logró un adecuado nivel de predicción del puntaje de riesgo CARPREG II, la mayor capacidad de discriminación se logró en este último grupo de pacientes (OR de 11, IC 95%: 3.8-33 $p=0.0001$).

La vía del parto más frecuente fue la cesárea (55.41%), sin embargo, la principal indicación de esta fue obstétrica (46.71%) (27% en CARPREG), en concordancia con lo propuesto por las diferentes guías de manejo ⁽⁶⁾⁽¹¹⁾⁽²⁰⁾. Aunque los datos sobre la vía de terminación de la gestación en pacientes con cardiopatía en general son limitados, otros estudios de cohortes de pacientes con cardiopatía congénita han

documentado una mayor incidencia de terminación de la gestación por cesárea, lo que se correlaciona con los hallazgos en nuestro grupo de gestantes⁽²¹⁾⁽²²⁾. Actualmente no hay claridad si esta se convierte en un factor de riesgo adicional para desenlaces adversos materno-fetales y plantea la necesidad de realizar estudios adicionales que permitan aclarar este interrogante⁽²³⁾⁽²⁾.

Se ha propuesto que la asesoría preconcepcional, el ingreso temprano a los programas de seguimiento, así como la atención multidisciplinaria y coordinada durante el embarazo, contribuyen a la disminución de las tasas de eventos adversos⁽¹⁴⁾⁽²⁴⁾. Esto, contrario a lo observado en nuestra cohorte de pacientes con 3.7% de valoración preconcepcional y mayores tasas de ingreso tardío (73.5%) (CARPREG II 34.5%), resaltan la validez de estas escalas para evaluar incluso este grupo de gestantes y la participación del tercer eslabón de prevención, basado en el manejo por un grupo multidisciplinario. Las menores tasas de eventos cardiacos en nuestra cohorte de estudio muestran en parte la importancia e impacto significativo que tiene el acceso a la atención por grupos de experiencia, que evalúen y aborden los riesgos en los diferentes aspectos de la salud materno fetal.⁽¹⁾⁽²⁵⁾ Se estima que aproximadamente la mitad de los desenlaces cardiacos importantes son prevenibles, y una de las estrategias más ampliamente descritas es el acompañamiento por un equipo cardiobstétrico. Los datos respaldan mejores resultados con equipos especializados en otras afecciones complejas durante el embarazo.⁽¹¹⁾ A la fecha hay poca información publicada sobre el impacto de los equipos cardio-obstétricos en los resultados del embarazo en mujeres con cardiopatía y se requieren estudios adicionales⁽¹²⁾. Los datos que tenemos hasta el momento de nuestra investigación, no nos permiten evaluar el grado del beneficio alcanzado por la implementación de un equipo cardiobstétrico, ya que no se hace una comparación con la atención estándar⁽²⁶⁾.

Se han planteado modificaciones en los diferentes modelos, incluyendo predictores independientes, asociados a desenlaces cardiacos adversos, buscando mejorar la capacidad de evaluación del riesgo general⁽¹⁸⁾. Al incluir en el modelo de regresión logística las variables disfunción ventricular e hipertensión pulmonar en forma

numérica y no dicotomizadas como en el puntaje original CARPREG II, se evidencia una mejoría en la capacidad de predicción de la escala (AUC-ROC 0.81 (IC 95% 0.71-0.91)), y al ingresar la fracción de eyección y la velocidad de regurgitación tricuspídea (AUC-ROC 0.81 (IC 95% 0.71-0.92)), esta tendencia se mantiene. La comparación de las curvas ROC de estos modelos, aunque no logra diferencias estadísticamente significativas, arroja una mejor discriminación que con el modelo original. Se requiere un tamaño de muestra mayor que permita mejorar el poder de certeza en la población de validación de estas variables. Esto demuestra la necesidad de predictores de riesgo adicionales que permitan una estimación del riesgo más precisa y plantea una hipótesis que debe confirmarse en estudios posteriores.

Limitaciones

Una de las limitaciones del trabajo fue la falta de cegamiento de los datos, aunque al considerar el carácter objetivo de la determinación de los predictores de los dos modelos y la definición de los desenlaces con un estándar de referencia claramente establecido, se considera que este aspecto tiene poco impacto en el comportamiento de los modelos y la evaluación de los resultados.

Aunque para las validaciones no hay estipulado un cálculo de tamaño de muestra, se considera la regla general de los modelos logísticos y de Cox, que plantea que para los modelos predictivos deben usarse por lo menos 10 desenlaces por cada variable independiente de predicción (10 en el caso del CARPREG II). En este tipo de validación externa, un menor tamaño de muestra al calculado podría afectar el rendimiento de los resultados, sin embargo, los hallazgos del estudio se comparan con lo publicado en otras validaciones en cohortes más grandes de pacientes.

El porcentaje de pérdidas durante el seguimiento fue del 7% y estas se presentaron por dificultades administrativas del sistema de afiliación en salud. La mayoría de estas pacientes pertenecían a un nivel socioeconómico bajo y además tenían dificultades para la remisión oportuna a los programas de seguimiento.

El estudio se llevó a cabo con datos de pacientes provenientes de un solo centro de atención, donde fueron manejados por un grupo multidisciplinario con experiencia en el abordaje de estas gestantes; este un factor clave en el impacto de los resultados(27)(28). Aunque este aspecto podría limitar la representación de la población general, se compensa por el tipo de pacientes atendidas en la institución del estudio (centro de referencia), con condiciones sociodemográficas diversas.

Conclusiones:

Los modelos de estratificación de riesgo CARPREG II y OMSm tienen buena capacidad para discriminar el riesgo de desenlaces cardiacos primarios adversos en gestantes con cardiopatías y se ajustan a nuestra población. Esto permite además establecer conductas y un plan de seguimiento ajustado según el riesgo.

Con el análisis realizado se propone que las variables hipertensión pulmonar y disfunción ventricular sistémica puedan utilizarse como variables numéricas y no dicotómicas (o dicotomizadas), lo cual debe ser evaluado en una cohorte con un mayor tamaño de muestra.

Agradecimientos: Departamento de Ginecología y obstetricia y Medicina Interna, sección cardiología clínica de la Universidad de Antioquia (Medellín). Grupo de enfermería de la clínica Cardiobstétrica como gestores de los datos.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Souza RD, Silversides CK, Tomlinson GA, Siu SC. Assessing Cardiac Risk in Pregnant Women With Heart Disease: How Risk Scores Are Created and Their Role in Clinical Practice. Vol. 36, Canadian Journal of Cardiology. Elsevier Inc.; 2020. p. 1011–21.
2. Easter SR, Rouse CE, Duarte V, Hynes JS, Singh MN, Landzberg MJ, et al. Planned vaginal delivery and cardiovascular morbidity in pregnant women with heart disease. In: American Journal of Obstetrics and Gynecology. Mosby Inc.; 2020. p. 77.e1-77.e11.
3. Moghbeli N, Pare E, Webb G. Practical Assessment of Maternal Cardiovascular Risk. *Congenit Hear Dis.* 2008;(Table 1):308–16.
4. Kim YY, Goldberg LA, Katherine MHS, Ba A, Bhamare T, Msn DD, et al. Accuracy of risk prediction scores in pregnant women with congenital heart disease. 2019;(September 2018):1–9.
5. Pieper PG. Pre-pregnancy risk assessment and counselling of the cardiac patient. *Neth Hear J.* 2011;477–81.
6. Task A, Members F, Chairperson VR, Blomstro C, Renata C, France BI, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force for the Management of Cardiovascular. 2018. 3165–3241 p.
7. Silversides CK, Grewal J, Mason J, Sermer M, Kiess M, Rychel V, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease: The CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2018;71(21):2419–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.076>
8. Elkayam U. How to Predict Pregnancy Risk in an Individual Woman With Heart Disease∗ *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2018;71(21):2431–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.492>

9. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez ; A Nanette, Mercier L-A, Morton BC, et al. Prospective Multicenter Study of Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease [Internet]. 2001. Available from:
<http://www.circulationaha.org>
10. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): Explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):W1–73.
11. Hollier LM, Jr JNM, Connolly H, Turrentine M, Hameed A, Arendt KW, et al. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists Pregnancy and Heart Disease. *Obstet Gynecol*. 2019;133(5):320–56.
12. Hagen IM Van, Boersma E, Johnson MR, Thorne SA, Parsonage WA, Subías PE, et al. Global cardiac risk assessment in the Registry Of Pregnancy And Cardiac disease : results of a registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. :523–33.
13. Pijuan-Domènech A, Galian L, Goya M, Casellas M, Merced C, Ferreira-Gonzalez I, et al. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified WHO risk score. *Int J Cardiol*. 2015 Jul 22;195:149–54.
14. Balci A, Sollie-szarynska KM, Bijl AGL Van Der, Ruys TPE, Mulder BJM, Roos-hesselink JW, et al. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Hear Br Med J*. 2014;1373–81.
15. Denayer N, Troost E, Santens B, De Meester P, Roggen L, Moons P, et al. Comparison of risk stratification models for pregnancy in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2021 Jan 15;323:54–60.
16. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier L, Morton BC, et al. Clinical Investigation and Reports Prospective Multicenter Study of

- Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease. 2001;
17. Martins LC, Maria C, Freire V, Andrade C, Capuruçu B, Carmo M. Original Article Risk Prediction of Cardiovascular Complications in Pregnant Women With Heart Disease. 2015;289–96.
 18. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy Outcomes in Women With Congenital Heart Disease. *Circ Am Hear Assoc.* 2006;517–24.
 19. Hu J, Ye Y, Lu A, Chen L, Mai Y, Huang G, et al. Pregnancy Outcomes in Patients With Heart Disease in China. *Am J Cardiol.* 2020 Jun 1;125(11):1718–24.
 20. Moghbeli N, Pare E, Webb G. Practical Assessment of Maternal Cardiovascular Risk. 2008;(Table 1):308–16.
 21. Hayward RM, Foster E, Tseng ZH. Maternal and fetal outcomes of admission for delivery in women with congenital heart disease. *JAMA Cardiol [Internet].* 2017 Jun 1 [cited 2021 Mar 23];2(6):664–71. Available from: </pmc/articles/PMC5815026/>
 22. Hrycyk J, Kaemmerer H, Nagdyman N, Hamann M, Schneider K, Kuschel B. Mode of Delivery and Pregnancy Outcome in Women with Congenital Heart Disease. 2016;
 23. Ruys TPE, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domènech A, Vasario E, Gaisin IR, lung B, et al. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? *Heart [Internet].* 2015 Apr 1 [cited 2021 Mar 24];101(7):530–6. Available from: <https://heart.bmj.com/content/101/7/530>
 24. Saliccioli KB, Cotts TB. Pregnancy in Women with Adult Congenital Heart Disease. *Cardiol Clin [Internet].* 2021;39(1):55–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.09.004>
 25. Guimarães T, Magalhães A, Veiga A, Fiuza M, Ávila W, Pinto FJ. Heart

disease and pregnancy: State of the art [Internet]. Vol. 38, Revista Portuguesa de Cardiologia. Sociedade Portuguesa de Cardiologia; 2019 [cited 2021 Mar 23]. p. 373–83. Available from: www.revportcardiol.org

26. Pfaller B, Sathananthan G, Grewal J, Mason J, D'Souza R, Spears D, et al. Preventing Complications in Pregnant Women With Cardiac Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 31;75(12):1443–52.
27. Parsonage WA, Zentner D, Lust K, Kane SC, Sullivan EA. Heart Disease and Pregnancy: The Need for a Twenty-First Century Approach to Care.... Vol. 30, *Heart Lung and Circulation*. Elsevier Ltd; 2021. p. 45–51.
28. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, Connolly HM, Khanna A, Koos BJ, et al. Management of Pregnancy in Patients with Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2017 Feb 21 [cited 2021 Mar 23];135(8):e50–87. Available from: <http://ahajournals.org>