



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

Agosto 2024 | Vol. 92 N° 4

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

EDITORIAL

Hipertensión arterial nocturna
Juan Carlos Pereira Redondo

ARTÍCULOS ORIGINALES

Hipertensión arterial nocturna: análisis según su gravedad
Joaquín Perea, Damián Jesús Malano, Evelyn Anabella Fiori y cols.

Durabilidad de válvulas aórticas biológicas: deterioro estructural e incidencia de eventos en el seguimiento alejado
Daniel Navia, Juan Espinoza, Fernando Piccinini y cols.

Riesgo de eventos embólicos en pacientes con miocardiopatía chagásica y fibrilación auricular a pesar de terapia antitrombótica: ¿la anticoagulación es suficiente?
Luis E. Echeverría, Robinson Sánchez, Andrés F. Mantilla y cols.

CARTAS CIENTÍFICAS

Ablación de taquicardia auricular de aneurisma de la orejuela derecha
Guillermo A. Carnero, Rocío B. Benito, Mauricio Mysuta y cols.

Pioderma gangrenoso como diagnóstico diferencial de isquemia crónica crítica de miembros inferiores
Carlos F. Manganiello, Mariano Ferreira, Mariana S. Callegari y cols.

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Síndrome de Marfan con aneurisma subclavio bilateral asociado a coartación aórtica
Nidhessy Pagés Morales, Elizabeth Ramírez Reyes, Brisney Mengana Chivas

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Del estudio observacional y el ajuste a la decisión clínica. Parte 1
Arturo Cagide

Análisis de los últimos ensayos clínicos de soporte circulatorio mecánico en el shock cardiogénico y su potencial rol en modificar las guías de práctica
Elián F. Giordanino

CARTAS AL EDITOR

A un siglo del Premio Nobel de Willem Einthoven (1860-1927) y el desarrollo de la Electrocardiografía
Camila Ampuero Acuña, Alejandro Donoso Fuentes

Apuntes sobre el electrocardiograma en la infancia y la adolescencia
Samuel Sclarovsky

CARTAS DE LECTORES

¿Hay lugar para las válvulas de rápido implante en pacientes mayores de riesgo intermedio?
Iulia Coti, Paul Werner, Daniel Zimpfer y cols.

Nuevas opciones quirúrgicas para la estenosis aórtica
Tomás Muselli

Compromiso cardíológico en un modelo experimental de accidente cerebrovascular isquémico reperfundido
Fernando J. Verdugo

Respuesta en la terapia de resincronización cardíaca: ¿continúa siendo incierta?
Daniela M. Rubira, Alejandra Ferro, Federico Salazar

CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC

Entre la alegría y el espanto....
Víctor Mauro



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA

Directores Asociados

ERNESTO DURONTO
Fundación Favaloro, CABA
JUAN PABLO COSTABEL
ICBA, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Instituto Médico ENER, Clínica La Sagrada Familia (CABA)
SÁNDRA SWIESZKOWSKI (Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA)

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Instituto Universitario Hospital Italiano

Delegado por la SAC

CHRISTIAN SMITH
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda, Formosa

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

MARIANO FALCONI (Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA)

LUCRECIA BURGOS
ICBA, CABA

JOSÉ LUIS BARISANI (Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires)

JORGE CARLOS TRAININI (Hospital Presidente Perón, Avellaneda, Buenos Aires)

GUILLERMO ERNESTO LINIADO (Hospital Argerich, CABA)

ELIÁN GIORDANINO
Clínica Las Condes, Santiago de Chile

MARIANO TREVISÁN (Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro)

BIBIANA MARÍA DE LA VEGA (Hospital Zenón Santillán, Universidad Nacional de Tucumán)

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
VERÓNICA TORRES

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)

GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)

JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St. George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

VÍCTOR M. MAURO

Presidente Electo

PABLO G. STUTZBACH

Vicepresidente 1°

SERGIO J. BARATTA

Vicepresidente 2°

RICARDO S. GALDEANO

Secretario

SILVIA S. MAKHOUL

Tesorero

DIEGO PÉREZ DE ARENAZA

Prosecretario

SANDRA SWIESZKOWSKI

Protesorero

JUAN P. COSTABEL

Vocales Titulares

MARCOS AMUCHÁSTEGUI

CAROLINA SALVATORI

IVÁN CONSTANTIN

MARIANA CORNELI

Vocal Suplentes

MARÍA J. MEDUS

FEDERICO LANDETA

JORGE A. ALLÍN

Presidente Anterior

CLAUDIO R. MAJUL

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 92 N° 4 AGOSTO 2024

Dirección Científica y Administración

Azuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas



VOL 92 N° 4
AGOSTO 2024

Sumario

EDITORIALES	267	Hipertensión arterial nocturna Juan Carlos Pereira Redondo
ARTÍCULOS ORIGINALES	269	Hipertensión arterial nocturna: análisis según su gravedad Joaquín Perea, Damián Jesús Malano, Evelyn Anabella Fiori, Camila Muslera, Daniel Martín, Oscar Gómez, Diego Martín Arluna, Marlon Alfonso Ruiz Holguín, Álvaro Sosa Liprandi
	277	Durabilidad de válvulas aórticas biológicas: deterioro estructural e incidencia de eventos en el seguimiento alejado Daniel Navia, Juan Espinoza, Fernando Piccinini, Mariano Vrancic, Florencia Castro, Adriana Aranda, Martín Vivas
	284	Riesgo de eventos embólicos en pacientes con miocardiopatía chagásica y fibrilación auricular a pesar de terapia antitrombótica: ¿la anticoagulación es suficiente? Luis E. Echeverría, Robinson Sánchez, Andrés F. Mantilla, María P. Pizarro, Oscar Jiménez, Lyda Z. Rojas, Angie Yarlady Serrano-García, Sergio A. Gómez-Ochoa
CARTAS CIENTÍFICAS	292	Ablación de taquicardia auricular de aneurisma de la orejuela derecha Guillermo A. Carnero, Rocío B. Benito, Mauricio Mysuta, Mariel A. Correa, Néstor O. Galizio, José L. González
	294	Pioderma gangrenoso como diagnóstico diferencial de isquemia crónica crítica de miembros inferiores Carlos F. Manganiello, Mariano Ferreira, Mariana S. Callegari, Leandro Suárez, Delfina Gorosito, Ricardo La Mura
IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA	297	Síndrome de Marfan con aneurisma subclavio bilateral asociado a coartación aórtica Nidhessy Pagés Morales, Elizabeth Ramírez Reyes, Brisney Mengana Chivas
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	299	Del estudio observacional y el ajuste a la decisión clínica. Parte 1 Arturo Cagide
	305	Análisis de los últimos ensayos clínicos de soporte circulatorio mecánico en el shock cardiogénico y su potencial rol en modificar las guías de práctica Elián F. Giordanino
CARTAS AL EDITOR	312	A un siglo del Premio Nobel de Willem Einthoven (1860-1927) y el desarrollo de la Electrocardiografía Camila Ampuero Acuña, Alejandro Donoso Fuentes
	316	Apuntes sobre el electrocardiograma en la infancia y la adolescencia Samuel Sclarovsky
CARTAS DE LECTORES	320	¿Hay lugar para las válvulas de rápido implante en pacientes mayores de riesgo intermedio? Iulia Coti, Paul Werner, Daniel Zimpfer, Marek Ehrlich
	321	Nuevas opciones quirúrgicas para la estenosis aórtica Tomás Muselli
	323	Compromiso cardiológico en un modelo experimental de accidente cerebrovascular isquémico reperfundido Fernando J. Verdugo
	325	Respuesta en la terapia de resincronización cardíaca: ¿continúa siendo incierta? Daniela M. Rubira, Alejandra Ferro, Federico Salazar
CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC	327	Entre la alegría y el espanto.... Victor Mauro



VOL 92 N° 4
AUGUST 2024

Summary

EDITORIALES	267	Nocturnal Hypertension Juan Carlos Pereira Redondo
ORIGINAL ARTICLES	269	Nocturnal Hypertension: Analysis According to its Severity Joaquín Perea, Damián Jesús Malano, Evelyn Anabella Fiori, Camila Muslera, Daniel Martín, Oscar Gómez, Diego Martín Arluna, Marlon Alfonso Ruiz Holguín, Álvaro Sosa Liprandi
	277	Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Structural Deterioration and Incidence of Events at Long-Term Follow-Up Daniel Navia, Juan Espinoza, Fernando Piccinini, Mariano Vrancic, Florencia Castro, Adriana Aranda, Martín Vivas
	284	Risk of Embolic Events in Patients with Chagasic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation Despite Antithrombotic Therapy: Is Anticoagulation Enough? Luis E. Echeverría, Robinson Sánchez, Andrés F. Mantilla, María P. Pizarro, Oscar Jiménez, Lyda Z. Rojas, Angie Yarlady Serrano-García, Sergio A. Gómez-Ochoa
SCIENTIFIC LETTERS	292	Atrial Tachycardia Ablation of a Right Atrial Appendage Aneurysm Guillermo A. Carnero, Rocío B. Benito, Mauricio Mysuta, Mariel A. Correa, Néstor O. Galizio, José L. González
	294	Pyoderma Gangrenosum as a Differential Diagnosis of Critical Chronic Lower Limb Ischemia Carlos F. Manganiello, Mariano Ferreira, Mariana S. Callegari, Leandro Suárez, Delfina Gorosito, Ricardo La Mura
IMAGES IN CARDIOLOGY	297	Marfan Syndrome with Bilateral Subclavian Artery Aneurysm Associated with Coarctation of the Aorta Nidhessy Pagés Morales, Elizabeth Ramírez Reyes, Brisney Mengana Chivas
REVIEW ARTICLES	299	From Observational Studies and Adjustment to Clinical Decision. Part 1 Arturo Cagide
	305	Analysis of the Latest Clinical Trials of Mechanical Circulatory Support in Cardiogenic Shock and their Potential Role in Modifying Practice Guidelines Elián F. Giordanino
LETTERS TO THE EDITOR	312	A Century after Willem Einthoven's Nobel Prize (1860-1927) and the Development of Electrocardiography Camila Ampuero Acuña, Alejandro Donoso Fuentes
	316	Notes on the Electrocardiogram in Childhood and Adolescence Samuel Sclarovsky
LETTERS FROM READERS	320	Is there a Place for Rapid-Deployment Valves for Older Intermediate-Risk Patients? Iulia Coti, Paul Werner, Daniel Zimpfer, Marek Ehrlich
	321	New Surgical Options for Aortic Stenosis Tomás Muselli
	323	Cardiologic Involvement in an Experimental Model of Ischemic Stroke Reperfusion Fernando J. Verdugo
	325	Response in Cardiac Resynchronization Therapy: Still Uncertain? Daniela M. Rubira, Alejandra Ferro, Federico Salazar
SAC PRESIDENT'S LETTER	327	Between Joy and Horror.... Víctor Mauro

Hipertensión arterial nocturna

Nocturnal Hypertension

JUAN CARLOS PEREIRA REDONDO^{1,2} 

La transición entre los registros de presión arterial (PA) en consultorio y los registros ambulatorios, particularmente con el uso del Monitoreo Domiciliario y Ambulatorio de la Presión Arterial (MDPA y MAPA), ha permitido un mayor reconocimiento de la hipertensión arterial nocturna (HTAN) y de los patrones anormales de descenso nocturno de la PA.

Desde la comunicación de O'Brien y cols., (1) en que pacientes hipertensos, con una menor disminución de la presión arterial nocturna, *non dippers*, tuvieron una historia de accidente cerebrovascular más frecuente, han surgido innumerables publicaciones, y algunas revisiones, como la de la base internacional IDACO, (2) que señalan el valor pronóstico de la HTAN, tanto en pacientes hipertensos, como en diabéticos y renales crónicos. En ese metaanálisis los autores demuestran que el aumento de riesgo de mortalidad global y de eventos cardiovasculares de la HTAN (con incrementos cada 10 mmHg), la HTA diurna (con incrementos cada 10 mmHg), la relación de la PA noche/día, y el estado de *non dipping* de la HTAN, es estadísticamente significativo, luego de ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal, tabaquismo, alcoholismo, colesterolemia, historia de enfermedad cardiovascular, diabetes y tratamiento antihipertensivo con drogas. Sin embargo, cuando se ajusta la HTAN por la HTA diurna, y viceversa, solamente la HTAN y el estado *non dipping* son estadísticamente significativos, no así la HTA diurna.

Posteriormente, se han publicado estudios poblacionales, como los de Ohasama, (3) Copenhage, (4) y el PAMELA, (5) entre otros, que también demostraron que la PA en domicilio y la PA de 24 hs son superiores a la PA de consultorio para determinar el riesgo de muerte de todas las causas y muerte cardiovascular. Así, la PA sistólica fue superior a la PA diastólica, y la PA nocturna fue superior a la PA diurna, para determinar el riesgo de muerte y muerte cardiovascular.

Algunos de los problemas en la determinación de la HTAN son la calidad del sueño durante la medición (insomnio, nocturia), la determinación del tiempo real en la cama, (6) la temperatura ambiente (calor), el tratamiento de la PA diurna, etc. que hacen difícil su reproducibilidad. (7) Este problema es mayor en la determinación del descenso de la PA nocturna en relación con la PA diurna (*dipping*, *non dipping*, *riser*).

La hipertensión nocturna sistólica aislada (HTANSA), caracterizada por una PA diurna menor de 135/85 mmHg y una PA nocturna mayor de 120/70 mmHg, es un cuadro que ha despertado interés porque no se detecta por el control de la PA en consultorio, ni tampoco con el MDPA. (8) Su prevalencia es del 6-10 % en la población general, mayor en América del Sur y Japón que en Europa. Varios mecanismos fisiopatológicos fueron involucrados en la relación entre la HTANSA y un peor pronóstico cardiovascular, tales como la activación simpática, la sensibilidad barorrefleja alterada o falla autonómica, disminución de la excreción de sodio diurno, natriuresis por presión nocturna, resistencia a la insulina, alteración de la función endotelial, y apnea del sueño. Los pacientes con HTANSA tienden a ser mayores, de sexo masculino, obesos, con diabetes, con mayor frecuencia cardíaca, y con antecedentes de enfermedad cardiovascular. (9)

También en el cuadro de hipertensión arterial refractaria, definida como PA en consultorio mayor de 140/90 mmHg, a pesar de estar con tratamiento con tres clases de medicamentos, incluidos diuréticos, o cuatro clases de medicamentos sin control de la HTA, la circunstancia de presentar HTAN, por cada 10 mmHg de aumento, fue asociada a un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares después de ajustar por los niveles de PA diurna. (10)

El manejo de la HTAN es especialmente importante para prevenir eventos cardiovasculares, (especial-

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:267-268. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20793>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2024;92:269-276. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20798>

Dirección para correspondencia: Juan Carlos Pereira Redondo. E-mail: jpereiraredondo@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular del CEMIC, Centro de Educación Médica e Investigación Clínica Dr. Norberto Quirno

² Ex Director del Consejo Argentino de HTA

mente insuficiencia cardíaca), así como lesiones de órgano blanco, como en la enfermedad renal crónica y el deterioro cognitivo. (11) En la HTAN se hallan involucrados mecanismos que son los mismos relacionados con el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Por ello nuevos tratamientos en la insuficiencia cardíaca, como por ejemplo los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa 2, los bloqueantes de los receptores de mineralocorticoides, sacubitril-valsartán, etc., están siendo probados en el tratamiento de la HTAN, (12) así como en los pacientes diabéticos, sin signos de insuficiencia cardíaca, en que la HTAN se asocia con el desarrollo de disfunción diastólica. (13)

En el presente número de la Revista Argentina de Cardiología se presenta el trabajo de Perea J y cols. (14), donde, en forma retrospectiva, en una cohorte contemporánea, se observó una prevalencia de HTAN de casi 64 %, con significativo papel como predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos, incluso al considerar la presencia de HTA diurna. Debe resaltarse como originalidad del estudio la categorización de la gravedad de la HTAN y su correlación, estadísticamente significativa, con la incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Este hallazgo se suma a lo que previamente hemos comentado en pacientes hipertensos y en estudios poblacionales.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses del autor en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;ii:397. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)92867-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)92867-X)
2. Hansen T W, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen J A. Predictive Role of the Nighttime Blood Pressure. *Hypertension* 2011;57:3-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900>
3. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9. <https://doi.org/10.1097/00004872-200211000-00017>
4. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006;19:243-59. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.09.018>
5. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B>
6. Pilz N, Heinz V, Parati G, Haberl R, Hofmann E, Küchler G, et al. Assessment of Nocturnal Blood Pressure: Importance of Determining the Time in Bed-A Pilot Study. *J Clin Med* 2024;13:2170. <https://doi.org/10.3390/jcm13082170>
7. Hosohata K, Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Inoue R, et al. Reproducibility of Nocturnal Blood Pressure Assessed by Self-Measurement of Blood Pressure at Home. *Hypertens Res* 2007;30:707-12. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.707>
8. Fan H Q, Li Y, Thijs L, Hansen T W, Boggia J, Staessen JA, on behalf of the International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010;28:2036-045. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833b49fe>
9. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular diseases: a review of recent advances. *Hypertens Res* 2012;35:695-701. <https://doi.org/10.1038/hr.2012.26>
10. Narita K, Hoshida S, Kario K. Nighttime Home Blood Pressure Is Associated With the Cardiovascular Disease Events Risk in Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension* 2022;79:e18-e20. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18534>
11. Kario K. Nocturnal Hypertension. *New Technology and Evidence. Hypertension* 2018;71:997-1009. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971>
12. Kario K, Williams B. Nocturnal Hypertension and Heart Failure. *Hypertension* 2021;78:564-77. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17440>
13. Kidawara Y, Kadoya M, Igeta M, Morimoto A, Miyoshi A, Kakutani-Hatayama M, et al. Nocturnal Hypertension and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Diabetes With the Absence of Heart Failure: Prospective Cohort HSCAA Study. *Hypertension* 2024;81:172-82. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21304>
14. Perea J, Malano DJ, Fiori EA, Muslera C, Martin D, Gómez O, y cols. Hipertensión arterial nocturna: Análisis según su gravedad. *Rev Argent Cardiol* 2024;92:269-276. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20798>

Hipertensión arterial nocturna: análisis según su gravedad

Nocturnal Hypertension: Analysis According to its Severity

JOAQUÍN PEREA^{1,2}, DAMIÁN JESÚS MALANO¹, EVELYN ANABELLA FIORI¹, CAMILA MUSLERA¹, DANIEL MARTÍN¹, OSCAR GÓMEZ¹, DIEGO MARTÍN ARLUNA¹, BRIAN TOMÁS PEROTTI¹, MARLON ALFONSO RUIZ HOLGUÍN¹, ÁLVARO SOSA LIPRANDI^{1,2}, MTSAC

RESUMEN

Introducción: En el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial (HTA) la mayoría de las guías de práctica recomiendan el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA). En este sentido, existe cada vez más evidencia que respalda la superioridad de la hipertensión arterial nocturna (HTAN) como predictor de eventos cardiovasculares. Se sabe poco sobre la relación con los eventos cardiovasculares según la gravedad de la HTAN. Además, no está claro a partir de qué valor de presión arterial nocturna comienza a aumentar el riesgo.

Objetivos: Conocer si la presencia de HTAN y sus niveles de gravedad se asocian con resultados cardiovasculares adversos durante el seguimiento.

Material y métodos: Estudio observacional. Realizamos un análisis de los datos obtenidos en un centro médico de alta complejidad de Buenos Aires, recopilados a partir de estudios de MAPA de 24 horas. Examinamos las características clínicas de los pacientes, los resultados de laboratorio, los estudios de imagen y sus resultados durante el período de seguimiento. Nuestro estudio incluyó personas de 18 años o más a las que se les había diagnosticado hipertensión. Definimos HTAN como aquellos casos con valores de presión arterial $\geq 120/70$ mmHg durante el período nocturno.

Resultados: Fueron incluidos 981 pacientes en el análisis final. De ellos, el 53 % eran hombres; la edad media era de 59,4 años. Presentaban HTAN 63,6 % (n=624). Clasificamos la HTAN en cuatro estratos de gravedad para comparar, según el valor de presión arterial sistólica nocturna: 83-119 mmHg, 120-139 mmHg, 140-159 mmHg y 160-220 mmHg. Se registraron eventos adversos cardiovasculares mayores en 8 (2,2 %), 17 (4,1 %), 8 (5,6 %) y 7 (11,3 %) sujetos, respectivamente, y esta diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa (p=0,007). El análisis multivariado de regresión de Cox demostró que la presencia de HTAN fue un predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos (HR 3,60; IC 95% 1,12-11,5; p=0,033), incluso al considerar la presencia de hipertensión arterial diurna.

Conclusión: En esta cohorte contemporánea, la HTAN y su gravedad se asociaron independientemente con la incidencia de eventos cardiovasculares adversos.

Palabras clave: Hipertensión arterial - Hipertensión arterial nocturna - Enfermedad cardiovascular - Monitoreo ambulatorio de presión arterial

ABSTRACT

Background: In the diagnosis and follow-up of arterial hypertension (HTN) most practice guidelines recommend ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). In this regard, there is increasing evidence supporting the superiority of nocturnal hypertension (NHTN) as a predictor of cardiovascular events. Little is known about the relationship with cardiovascular events according to the severity of NHTN. Furthermore, it is unclear from what nighttime pressure value the risk begins to increase.

Objectives: The aim of this study was to determine whether the presence of NHTN and its severity levels are associated with adverse cardiovascular outcomes during follow-up.

Methods: An observational study was performed analyzing data collected from 24-hour ABPM studies obtained in a high complexity medical center in Buenos Aires. We examined patients' clinical characteristics, laboratory findings, imaging studies

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:269-276. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20798>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2024;92:267-268. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20793>

Recibido: 03/06/2024 - Aceptado: 10/07/2024

Dirección para correspondencia: Joaquín Perea. E-mail: joacoperea33@gmail.com. Departamento de investigación Sanatorio Güemes Francisco Acuña de Figueroa 1228, 7mo Piso, CP 1180AAX, Ciudad De Buenos Aires, Argentina.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes.

² Departamento de investigación, Sanatorio Güemes.

and their results during the follow-up period. Our study included ≥ 18 year-old persons who had been diagnosed with hypertension. We defined NHTN as those cases with blood pressure values $\geq 120/70$ mmHg during the nighttime period.

Results: The final analysis included 981 patients. Among these, 53% were men, mean age was 59.4 years and NHTN was present in 63.6% of cases ($n=624$). Nocturnal HTN was classified into four severity strata for comparison, according to the nighttime systolic blood pressure value: 83-119 mmHg, 120-139 mmHg, 140-159 mmHg and 160-220 mmHg. Major adverse cardiovascular events were recorded in 8 (2.2%), 17 (4.1 %), 8 (5.6%) and 7 (11.3%) subjects, respectively, and this difference between groups was statistically significant ($p=0.007$). Multivariate Cox regression analysis showed that the presence of NHTN was an independent predictor of adverse cardiovascular events (HR 3.60; 95% CI 1.12-11.5; $p=0.033$), even when considering the presence of daytime hypertension.

Conclusion: In this contemporary cohort, NHTN and its severity were independently associated with the incidence of adverse cardiovascular events.

Key words: Hypertension - Nocturnal hypertension - Coronary Heart Disease - Ambulatory Blood Pressure Monitoring

INTRODUCCIÓN

La prevalencia global de enfermedad cardiovascular aterosclerótica continúa en aumento debido al incremento de factores de riesgo como obesidad, estilos de vida no saludables y el envejecimiento de la población. (1,2) La hipertensión arterial (HTA) es reconocida como uno de los factores de riesgo de mayor significación, y tiene una elevada prevalencia a nivel mundial; por lo tanto, es crucial realizar un correcto diagnóstico y tratamiento. (3)

La mayoría de las guías internacionales recomiendan el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA), que se ha vuelto fundamental para el manejo de los pacientes con HTA, no solo para el diagnóstico inicial sino también para su seguimiento y control posterior. (4-7) La mayoría de los estudios han demostrado que el promedio de presión arterial durante las 24 horas es mejor predictor de eventos cardiovasculares que la toma de presión arterial en el consultorio. (8) En este contexto contamos con cada vez más evidencia que respalda la superioridad de la hipertensión arterial nocturna (HTAN) como predictor de eventos cardiovasculares en relación con la hipertensión diurna, por lo que el MAPA se ha vuelto imprescindible no sólo para su detección sino también para determinar la gravedad de la misma. (9,10) Poco sabemos sobre el valor de la magnitud de la elevación de la presión arterial durante el periodo nocturno y su relación con eventos cardiovasculares y, más aún, a partir de qué valor de presión arterial nocturna comienza a aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares.

El objetivo de nuestro estudio fue conocer si la presencia de HTAN y sus niveles de gravedad se asocian con la incidencia de eventos adversos cardiovasculares durante el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó pacientes que se realizaron presurometría de 24 horas para confirmación diagnóstica de HTA, o con fines pronósticos en sujetos hipertensos, en un hospital de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, en el período comprendido entre

marzo de 2017 y diciembre de 2022. Se consideró como criterio de valoración principal el combinado de eventos adversos cardiovasculares, los denominados mayores (MACE) que incluyen muerte cardiovascular, infarto no fatal, y accidente cerebrovascular no fatal; y la hospitalización o visita al departamento de emergencias por insuficiencia cardíaca (definida por criterios de Framingham). Se consideraron como criterios de valoración secundarios cada punto por separado además de la internación por urgencia/emergencia hipertensiva.

Población de estudio y definiciones

Se confeccionó una base de datos propia, donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años a los que se realizó una presurometría en el servicio de Cardiología.

Las variables incluidas en el registro fueron: a) datos filiatorios, sexo, edad, peso en kg, índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m^2 (formula de DuBois), antecedentes patológicos y factores de riesgo cardiovascular clásicos; b) datos de las presurometrías: fecha de realización del estudio, porcentaje de lecturas exitosas, promedios de 24 h, promedio diurno y nocturno, presión de pulso, patrón nocturno de comportamiento de la presión arterial (*dipper*, *non dipper*, *dipper* invertido, o *híper dipper*); c) datos de laboratorio: valor de creatinina previo a la realización del estudio, valor de *clearance* de creatinina por la fórmula de Cockcroft-Gault, y valores en el seguimiento; d) datos del ecocardiograma: tamaño auricular, espesor septal, espesor de pared posterior, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por método de Simpson; e) tratamiento antihipertensivo con especificación de las drogas empleadas, uso de estatinas y aspirina.

Se excluyeron los pacientes con estudios técnicamente no satisfactorios, informes duplicados de presurometría (se incluyó el primer registro) y aquellos en los que no pudieron obtenerse datos de seguimiento. Se realizó seguimiento a través de la historia clínica electrónica de la institución.

Se definió HTAN según el criterio de la Asociación Americana del Corazón (AHA) tomando como referencia un valor de presión arterial mayor o igual a 120/70 mmHg durante el período pasivo/nocturno, y un valor mayor o igual a 135/85 mmHg en el período activo/diurno, ambos referidos en la planilla de seguimiento. (11) Clasificamos la HTAN en cuatro estratos de gravedad según la presión arterial sistólica nocturna: 83-119 mm Hg (presión arterial normal), 120-139 mmHg, 140-159 mmHg y 160-220 mmHg.

Procedimientos

Se utilizaron presurómetros de marca MEDITECH® modelo ABPM 05, con método oscilométrico y con precisión de ± 3 mmHg/2 % del valor medido según especificaciones técnicas del fabricante. Los mismos fueron programados para tomar

mediciones cada 15 minutos durante el periodo activo y cada 30 minutos durante el período pasivo, por intervalos de 24 horas. El *software* de análisis de recolección de datos y confección de informes fue el provisto por el fabricante. El seguimiento se realizó por un grupo de 4 de los investigadores mediante la consulta de la historia clínica electrónica institucional; en los casos en que los datos eran incompletos o ausentes se procedió al contacto y seguimiento mediante llamado telefónico y de preguntas cerradas, por un período máximo de 48 meses a partir de la presurometría índice.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con R Studio, versión 1.4.1106 (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC), según su tipo de distribución. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y relativas. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, mientras que las variables continuas con distribución paramétrica y no paramétrica se compararon mediante la prueba de t de Student y la prueba de la U de Mann Whitney, respectivamente. Se realizó imputación múltiple de la base de datos para el tratamiento de los datos faltantes, que se llevó a cabo a través del método de *random forest* ya que la mayoría de las variables a imputar eran categóricas. (12) Se realizaron análisis bi y multivariado para identificar factores asociados a eventos cardiovasculares. Se utilizaron modelos de regresión de Cox para la búsqueda de predictores de eventos en el seguimiento a largo plazo. Todas las variables que en el análisis bivariado presentaran un valor de $p < 0,20$ o que se consideraron de importancia desde el punto de vista clínico en relación con la variable respuesta se incluyeron en el modelo multivariado. Los modelos anidados fueron comparados y elegidos según el criterio de información de Akaike, ANOVA e índice de concordancia. Se realizaron curvas de Kaplan Meier y prueba de log-rank test para las variables asociadas a eventos en el seguimiento. La asociación entre los predictores y la incidencia de eventos se expresó como Hazard Ratio con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Todas las pruebas fueron a dos colas y la significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características basales de la población

Sobre un total de 1060 sujetos iniciales, 79 casos fueron excluidos del análisis (60 no cumplían con la definición de HTA y 19 no presentaban seguimiento). Permanecieron como población de estudio 981 pacientes. El 53 % eran de sexo masculino, y el promedio de edad fue $59,8 \pm 14,2$ años. Las características basales de la población estratificada según la presión arterial sistólica nocturna se presentan en la Tabla 1.

El 63,9 % de los sujetos ($n=624$) presentaron HTAN. Este grupo presentaba mayor IMC, mayor prevalencia de sexo masculino, diabetes (DBT), y como era de esperar, mayor presión arterial diurna tanto sistólica como diastólica. En el análisis estratificado según la gravedad de la HTAN, encontramos un gradiente positivo con respecto a los factores de riesgo cardiovascular es decir, a mayor grado de presión arterial nocturna, mayores IMC y prevalencia de DBT, sedentarismo y dislipidemia. Aquellos con valores más altos de presión

arterial nocturna presentaban con mayor frecuencia antecedentes de fibrilación auricular, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y repercusión en el ecocardiograma. Los pacientes con HTAN presentaban menor uso de antihipertensivos (76 % vs. 86 %, $p < 0,001$). En este grupo los antihipertensivos más usados fueron los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina II.

Eventos por grupo

En una mediana de seguimiento de 40 (RIC 26-54) meses, el criterio de valoración principal se presentó en 130 sujetos correspondiente a un 13,2 % del total de la muestra, 105 (15,3 %) en el grupo con HTAN y 25 (8,3 %) en el grupo sin HTAN ($p = 0,003$). En el análisis estratificado según el grado de hipertensión arterial encontramos diferencias entre los grupos en la incidencia de: a) el criterio de valoración principal: desde 7,6 % entre 83-119 mmHg hasta 24,2 % entre 160-220 mmHg ($p=0,001$); b) MACE: desde 2,2 % entre 83-119 mmHg hasta 11,3 % entre 160-220 mmHg ($p=0,007$); c) internación por insuficiencia cardíaca: desde 1,1 % entre 83-119 mmHg hasta 8,1 % entre 160-220 mmHg ($p=0,002$), y d) internación por crisis hipertensiva: desde 2,5 % entre 83-119 mmHg hasta 4,8 % entre 160-220 mmHg ($p=0,007$). En relación con la muerte cardiovascular, si bien la proporción fue mayor en el grupo con HTAN, no hubo diferencias estadísticamente significativas: desde 2,2 % entre 83-119 mmHg hasta 8,1 % entre 160-220 mmHg ($p=0,102$). La probabilidad de sobrevida libre de eventos según la presencia de HTAN, y del criterio de valoración principal, MACE e internación por insuficiencia cardíaca según la gravedad de la HTAN se observa en la Figura 1.

Análisis multivariado: predictores independientes de eventos cardiovasculares

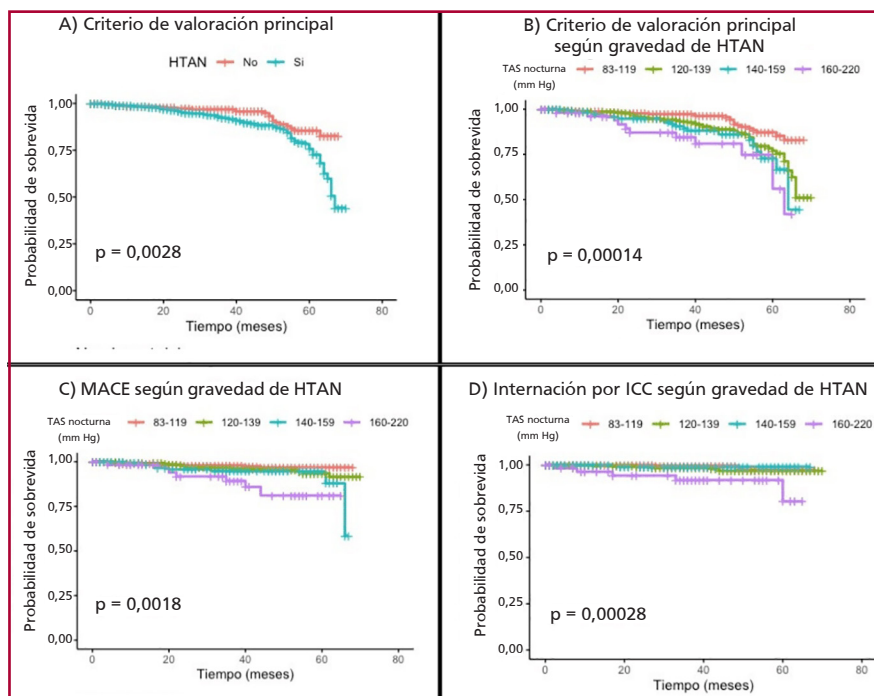
Excluimos del análisis multivariado las variables DBT, IMC, SAHOS y patrones de HTA por presentar en el análisis bivariado un valor de $p > 0,20$ (Tabla 2). El resto de las variables fueron evaluadas en un análisis multivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se ajustaron 2 modelos de regresión y fueron comparados entre sí. El modelo numero 1 incluyó la variable grados de HTAN, edad, tabaquismo, hipertrofia ventricular izquierda e HTA diurna y el modelo número 2 las mismas variables a excepción de la variable HTA diurna. Este ultimo modelo demostró el mejor ajuste (Tabla 3), incluyendo la gravedad de HTAN como un predictor independiente de eventos cardiovasculares, con HR (IC 95%) 1,30 (0,65 - 2,58), 2,25 (1,02 - 4,94) y 4,18 (1,60 - 10,8) para los estratos 120-139, 140-159 y 160-220 mmHg. La variable HTAN se comportó como un predictor independiente de eventos cardiovasculares (HR 3,60 IC 95% 1,12-11,5 $p=0,033$). Las variables edad y presencia de hipertrofia ventricular izquierda en el ecocardiograma también se comportaron como predictores independientes, con HR (IC 95%) 1,04

Tabla 1. Características basales de la población estratificada según la presión arterial sistólica nocturna

	83-119 mmHg	120-139 mmHg	140-159 mmHg	160-220 mmHg	p
n	357	419	143	62	
Género masculino, n (%)	186 (52,1)	222 (53,0)	76 (53,1)	38 (61,3)	0,612
Edad, media (DE)	59,73 (13,37)	58,96 (14,65)	61,90 (14,79)	61,61 (14,42)	0,133
IMC, mediana (RIC)	28 (25-31)	29 (26-32,43)	30 (27-34)	33,16 (29,40-36,80)	<0,001
Diabetes, n (%)	36 (10,1)	68 (16,2)	38 (26,6)	24 (38,7)	<0,001
Dislipidemia, n(%)	139 (38,9)	131 (31,3)	47 (32,9)	28 (45,2)	0,045
Sedentarismo, n (%)	208 (58,3)	244 (58,2)	83 (58,0)	52 (83,9)	0,001
Tabaquismo, n (%)	87 (24,4)	82 (19,6)	26 (18,2)	14 (22,6)	0,303
Antecedente de SCA, n (%)	23 (6,4)	25 (6,0)	9 (6,3)	6 (9,7)	0,743
Antecedente de ACV, n (%)	16 (4,5)	21 (5,0)	2 (1,4)	4 (6,5)	0,253
Antecedente de ICC, n (%)	5 (1,4)	6 (1,4)	1 (0,7)	2 (3,2)	0,579
Antecedente de FA, n (%)	4 (1,1)	16 (3,8)	4 (2,8)	7 (11,3)	<0,001
SAHOS, n (%)	21 (5,9)	34 (8,1)	10 (7,0)	11 (17,7)	0,014
PAS diurna, media (DE)	127,95 (10,14)	140,19 (10,34)	153,42 (12,69)	164,37 (15,47)	<0,001
PAD diurna, media (DE)	76,31 (9,37)	81,18 (10,83)	86,74 (12,25)	88,24 (12,07)	<0,001
PP diurna, mediana (RIC)	51 (45-57)	58 (52-66)	65 (58-73)	72 (62,25-86,25)	<0,001
PAS nocturna, media (DE)	109,48 (7,46)	128,19 (5,65)	147,12 (5,07)	171,52 (10,52)	<0,001
PAD nocturna, media (DE)	62,02 (7,34)	70,81 (8,24)	79,77 (9,59)	88,05 (12,85)	<0,001
PP nocturna, mediana (RIC)	47 (42-53)	57 (51-63)	68 (59-74,5)	84,5 (74-91)	<0,001
PAS 24 h, media (DE)	121,78 (9,33)	136,18 (8,61)	150,90 (9,27)	166,24 (12,66)	<0,001
PAD 24 h, media (DE)	71,57 (8,47)	77,69 (9,74)	84,41 (10,64)	88,10 (11,45)	<0,001
PP 24 h, mediana (RIC)	49 (45- 55)	58 (52-65)	66 (58-73)	74,5 (68-87)	<0,001
FEVI mediana (RIC)	68 (65-70)	69 (64,5-70)	68 (62,5-70)	67,5 [64-70)	0,387
SIV, mm; mediana (RIC)	11 (10-12)	11 (10-12)	11,8 (10-12,75)	12 (11- 13)	<0,001
HTA diurna, n (%)	87 (24,4)	297 (70,9)	134 (93,7)	61 (98,4)	<0,001
Tratamiento, n (%)	306 (85,7)	310 (74,0)	114 (79,7)	50 (80,6)	0,001
IECA, n (%)	128 (35,9)	136 (32,5)	50 (35,0)	18 (29,0)	0,631
ARA II, n (%)	129 (36,1)	134 (32,0)	54 (37,8)	23 (37,1)	0,486
Bloqueantes cálcicos, n (%)	92 (25,8)	106 (25,3)	42 (29,4)	16 (25,8)	0,812
Tiazidas, n (%)	45 (12,6)	40 (9,5)	21 (14,7)	7 (11,3)	0,331
Antagonista de aldosterona, n (%)	10 (2,8)	6 (1,4)	2 (1,4)	2 (3,2)	0,468
Betabloqueante, n (%)	105 (29,4)	88 (21,0)	45 (31,5)	18 (29,0)	0,018
Estatinas, n (%)	114 (31,9)	108 (25,8)	36 (25,2)	25 (40,3)	0,037
Aspirina, n (%)	66 (18,5)	65 (15,5)	24 (16,8)	7 (11,3)	0,467
ClCr, media (DE)	106,35 (41,92)	111,92 (51,30)	111,57 (50,20)	111,73 (65,36)	0,417
MACE, n (%)	8 (2,2)	17 (4,1)	8 (5,6)	7 (11,3)	0,007
Muerte CV, n (%)	8 (2,2)	15 (3,6)	7 (4,9)	5 (8,1)	0,102
Criterio de valoración principal, n (%)	27 (7,6)	61 (14,6)	27 (18,9)	15 (24,2)	<0,001
Insuficiencia cardíaca, n (%)	4 (1,1)	8 (1,9)	1 (0,7)	5 (8,1)	0,002
Crisis hipertensiva, n (%)	9 (2,5)	27 (6,4)	14 (9,8)	3 (4,8)	0,007
Seguimiento en meses, mediana (RIC)	41 (28-54)	39 (24-53)	38 (18-49)	37 (18,50-47,75)	0,020

ACV: accidente cerebrovascular; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ClCr: clearance de creatinina; CV: cardiovascular; DE: desviación estándar; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PP: presión del pulso; RIC: rango intercuartílico; SAHOS: síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño; SCA: síndrome coronario agudo; SIV: septum interventricular;

Fig. 1. Sobrevida libre de eventos. A) Criterio de valoración principal según la presencia de hipertensión arterial nocturna (HTAN). B), C) y D) Criterio de valoración principal, MACE e internación por insuficiencia cardíaca (ICC) según estratos de HTAN



TAS: tensión arterial sistólica

Tabla 2. Predictores de eventos cardiovasculares. Análisis bivariado

Variable	Coefficiente b	HR (IC 95%)	p
Diabetes	0,402	1,49 (0,72-3,09)	0,391
SAHOS	0,226	1,25 (0,44-3,49)	0,700
IMC			
Sobrepeso	0,270	1,31 (0,58-2,91)	0,509
Obesidad	0,485	1,62 (0,74-3,55)	0,223
Grados de HTAN			
120-139 mmHg	0,953	2,59 (1,25-5,36)	0,010
140-159 mmHg	0,869	2,38 (0,86-6,58)	0,090
160-220 mmHg	1,066	2,90 (0,99-8,51)	0,051
Edad	0,020	1,02 (0,99-1,04)	0,072
Hipertrofia VI	0,831	2,29 (1,28-4,12)	0,005
Patrones de HTA			
Dipper atenuado	0,199	1,22 (0,49-3,05)	0,674
No dipper	0,661	1,93 (0,87-4,29)	0,101
Dipper invertido	0,893	2,44 (0,97-6,12)	0,052
Hiper dipper	1,351	3,86 (1,68-8,88)	0,001
Tabaquismo	0,981	2,67 (1,51-4,73)	0,001

HR: Hazard Ratio; HTA: hipertensión arterial; HTAN: hipertensión arterial nocturna; IC 95 % : intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; SAHOS: síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño ; VI: ventrículo izquierdo

Variables	Coefficiente b	HR (IC 95%)	p
Modelo 1			
Grados de HTAN			
120-139 mmHg	1,110	3,03 (1,44-6,37)	0,003
140-159 mmHg	1,306	3,69 (1,36-10)	0,010
160-220 mmHg	1,907	6,73 (2,32-19,5)	< 0,001
Edad	0,03	1,03 (1-1,05)	0,006
Hipertrofia VI	0,80	2,22 (1,24-3,98)	0,006
HTA diurna	-0,30	0,73 (0,38-1,41)	0,356
Modelo 2			
Grados de HTAN			
120-139 mmHg	0,263	1,30 (0,65-2,58)	0,454
140-159 mmHg	0,811	2,25 (1,02-4,94)	0,041
160-220 mmHg	1,431	4,18 (1,60-10,8)	0,003
Edad	0,039	1,04 (1,01-1,06)	<0,001
Hipertrofia VI	0,858	2,35 (1,32-4,20)	0,003

HTA: hipertensión arterial; HTAN: hipertensión arterial nocturna. VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 3. Predictores de eventos cardiovasculares. Análisis multivariado

(1,01-1,06) y 2,35 (1,32-4,20), respectivamente. Cuando se ajustó por la presencia de hipertensión arterial diurna, la gravedad de la HTAN se mantuvo como un predictor independiente de eventos, por lo cual debido al principio de parsimonia fue eliminada del modelo final. Todos los modelos ajustados cumplieron con los supuestos de riesgos proporcionales.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo en nuestro estudio es la elevada prevalencia de HTAN y su asociación con desenlaces cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo. Pudimos observar que este riesgo comienza ya a partir del primer estrato de gravedad (120-139 mmHg) y que aumenta exponencialmente a través de cada estrato, siendo el de mayor riesgo el estrato de mayor gravedad (160-220 mmHg). El grado de la HTAN se comportó como un predictor independiente de desenlaces cardiovasculares adversos, incluso en presencia de la variable HTA diurna. Las variables edad e hipertrofia de ventrículo izquierdo en el ecocardiograma se comportaron también como factores asociados a mala evolución.

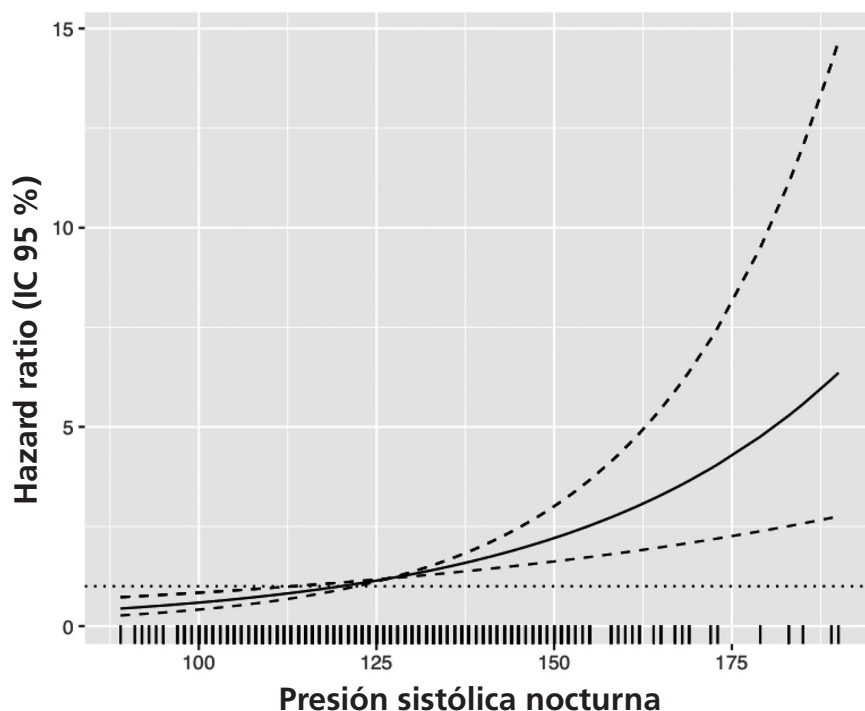
La HTA es el principal factor de riesgo modificable, y es posible que la prevalencia del fenotipo de HTAN esté subestimada debido a que su diagnóstico depende de la solicitud de una presurometría de 24 h. (13) En nuestra cohorte dicha prevalencia fue del 69 % y pudimos observar que dichos pacientes presentaban mayor número de comorbilidades cardiovasculares y menor tratamiento antihipertensivo. En su trabajo, también realizado en Argentina, Salazar y cols. (14) encontraron una prevalencia de HTAN del 61 %. Los individuos con HTAN tenían más antecedentes de enfermedad cardiovascular previa (4,2 % vs. 1,5 %, p=0,007). Dichos autores no encontraron diferencias en cuanto a los factores de riesgo cardiovascular clásicos ni tampoco en relación con el tratamiento antihipertensivo. En

otro estudio realizado por Yao Du y cols. (15) el patron *dipper* inverso o *riser* se asocio a mayor numero de comorbilidades, entre ellas disfuncion renal, sobrepeso y diabetes. Sumado a esto, pudieron determinar que aquellos pacientes con HTAN presentaban un riesgo 77 % mayor (HR 1,77, IC 95% 1,25-2,50) en relacion a aquellos sin dicha condición.

Muy pocos estudios previos estudiaron la HTAN según su gravedad. (16) Nosotros pudimos comprobar que a medida que aumenta el nivel de presión arterial nocturna aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Sumado a esto, pudimos determinar que ese riesgo comienza a aumentar muy precozmente y cercano al valor de referencia por el cual se define hipertensión arterial nocturna (127 mmHg) (Figura 2). Esto es importante, ya que no solo determina una meta a alcanzar mediante el tratamiento antihipertensivo, sino que refuerza la noción de que las mediciones nocturnas de presión arterial conllevan información pronóstica valiosa.

La HTA es una comorbilidad importante y muy frecuente en el paciente con antecedentes de insuficiencia cardíaca, especialmente en aquellos con fracción de eyección ventricular izquierda preservada. Por estudios previos sabemos que más del 50 % de los pacientes con insuficiencia cardíaca sufren de HTA. (17,18) En su estudio, Huang y cols., en una cohorte de pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada demostraron prevalencia de hipertensión arterial en el 77 % de los pacientes, de los cuales el 40 % presentaba HTAN. (19) Dichos autores verificaron que la presencia de HTAN se asocia independientemente con reinternación por insuficiencia cardiaca en el seguimiento a largo plazo. En otro interesante estudio llevado a cabo por Kidawara y cols., (20) en pacientes con diabetes y sin insuficiencia cardíaca previa, la presencia de HTAN se comportó como un predictor independiente de la progresión

Fig. 2. Asociación continua del valor de presión arterial sistólica nocturna y riesgo de eventos cardiovasculares. Línea sólida representa el Hazard Ratio. Líneas con guiones representan los intervalos de confianza 95 %. Podemos observar que el riesgo comienza a aumentar a partir de los 127 mmHg.



de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. En nuestra cohorte, como parte de un análisis exploratorio pudimos observar una tendencia a mayor internación por insuficiencia cardíaca en relación con la presencia de HTAN, y que este riesgo está relacionado con la gravedad de la misma.

Nuestro estudio posee algunas limitaciones: la primera y más importante, el diseño retrospectivo, el cual implica sesgos. Si bien se realizó análisis multivariado por regresión no podemos descartar por completo que haya variables que hayan podido alterar nuestros resultados. En segundo lugar, se trata de un estudio unicéntrico; sin embargo, se trató de una población heterogénea y de características similares a estudios previos. En tercer lugar, como se trata de una población relativamente sana, creemos que un tamaño de muestra mayor acompañado de un seguimiento más prolongado permitiría determinar con mayor certeza el impacto de la HTAN en relación a eventos cardiovasculares.

En conclusión, en esta cohorte de pacientes con HTA el fenotipo de HTAN y su gravedad se asociaron a desenlaces cardiovasculares adversos en el seguimiento a largo plazo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización del presente trabajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e254-e743.
2. Goldsborough E 3rd, Osuji N, Blaha MJ. Assessment of Cardiovascular Disease Risk: A 2022 Update. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2022 ;51:483-509. doi: 10.1016/j.ecl.2022.02.005
3. Fuchs FD, Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension.* 2020;75:285-92. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14240>
4. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al; CHEP Guidelines Task Force. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2016;32:569-88. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.066>
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71(19):e127-e248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management. Published August 2011. Updated November 2016. Accessed June 3, 2019.

7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
8. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005;46:156-61. <https://doi.org/10.1161/01.HYP0000170138.56903.7a>
9. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B>
10. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005;45:499-504. <https://doi.org/10.1161/01.HYP0000160402.39597.3b>
11. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
12. Tang F, Ishwaran H. Random Forest Missing Data Algorithms. *Stat Anal Data Min* 2017;10:363-77. <https://doi.org/10.1002/sam.11348>
13. Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, et al. European Society of Hypertension clinical practice guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Intern Med* 2024;126:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.iejim.2024.05.033>
14. Salazar MR, Espeche WG, Balbin E, Leiva Sisniegues CE, Minetto J, Leiva Sisniegues BC, et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hypertension office blood pressure categories. *J Hypertens* 2020;38:434-40. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002278>
15. Du Y, Zhu B, Liu Y, Zhou W, Du Z, Yang W, et al. Association between nocturnal blood pressure phenotype and adverse cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease and hypertension. *J Clin Hypertens* 2024;26:405-15. <https://doi.org/10.1111/jch.14790>
16. Yang W, Y, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA* 2019;332:409-20. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.9811>
17. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051530>
18. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76-84.
19. Huang G, Liu XH, Zhang Y, Zhu YX, He Y, Wang TB, et al. Nocturnal hypertension and riser pattern are associated with heart failure rehospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Geriatr Cardiol* 2023;20:448-58. <https://doi.org/10.26599/1671-5411.2023.06.003>
20. Kidawara Y, Kadoya M, Igeta M, Morimoto A, Miyoshi A, Kakutani-Hatayama M, et al. Nocturnal Hypertension and Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Diabetes With the Absence of Heart Failure: Prospective Cohort HSCAA Study Hypertension. 2024;81:172-82. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21304>

Durabilidad de prótesis valvulares aórticas biológicas: deterioro estructural e incidencia de eventos en el seguimiento alejado

Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Structural Deterioration and Incidence of Events at Long-Term Follow-Up

DANIEL NAVIA¹, MTSAC, JUAN ESPINOZA¹, MTSAC, FERNANDO PICCININI¹, MTSAC, MARIANO VRANCIC¹, MTSAC, FLORENCIA CASTRO², ADRIANA ARANDA², MARTÍN VIVAS², MTSAC

RESUMEN

Introducción: En el tratamiento de la estenosis aórtica grave ha habido un cambio en la elección del tipo de prótesis valvular, con priorización de la utilización de válvulas biológicas. En la actualidad, a nivel mundial, en el 80 % de los recambios valvulares aórticos se utilizan prótesis biológicas, cuya menor durabilidad alejada representa su mayor limitación. No contamos con evaluación reciente en nuestro medio de la durabilidad de las válvulas biológicas y la incidencia de eventos a largo plazo.

Objetivos: Evaluar el comportamiento alejado de las prótesis valvulares aórticas biológicas, respecto de su sobrevida e incidencia ecocardiográfica de deterioro valvular estructural (DVE).

Material y Métodos: Estudio retrospectivo sobre 2365 pacientes operados entre enero de 2003 y diciembre de 2023. Se evaluó la sobrevida alejada y la incidencia de DVE de acuerdo con las modificaciones del gradiente medio transprotésico (GMT) según la edad (dicotomizada en 60 años) y el tamaño de la prótesis utilizada (dicotomizado en 23 mm).

Resultados: La edad promedio fue de $73 \pm 3,05$ años (105 pacientes < 60 años y 2530 pacientes ≥ 60 años). Sexo masculino en 63,4 %. Seguimiento alejado en el 92 % de los pacientes, media de $5,9 \pm 3,2$ años. Sobrevida a 5 y 10 años según edad: en <60 años: 98,3 y 91,7 % vs. ≥ 60 años: 81,7 y 65,7 % ($p=0,007$) respectivamente. Seguimiento ecocardiográfico global en 1399 (59,7 %) pacientes. Valores del GMT basal, y a 5 y 10 años: a) según edad: en < 60 años: 16 ± 3 mmHg, 16 ± 6 mmHg y 19 ± 5 mmHg, vs. en ≥ 60 años: 15 ± 5 mmHg, 16 ± 7 mmHg y 18 ± 7 mmHg ($p=NS$); b) según tamaño de la prótesis: en <23 mm: 17 ± 6 mmHg, 19 ± 7 mmHg y 22 ± 7 mmHg, vs. en ≥ 23 mm: 15 ± 5 mmHg, 16 ± 6 mmHg y 18 ± 6 mmHg ($p=0,001$).

Conclusiones: Los pacientes con prótesis valvulares biológicas presentaron una elevada sobrevida alejada con diferencias según el grupo etario. Se registraron en el seguimiento diferencias del GMT (<10 mmHg) en las válvulas < 23 mm, demostrando baja incidencia de DVE grave.

Palabras clave: Estenosis de la válvula aórtica - Prótesis valvulares cardiacas - Degeneración estructural de prótesis biológicas

ABSTRACT

Background: In the treatment of severe aortic stenosis there has been a shift in the choice of the valve prosthesis type toward the use of biological valves. At present, bioprosthetic valves are used in 80% of aortic valve replacements worldwide. Their main limitation is their reduced long-term durability. No assessment has been yet performed in our setting regarding the durability of bioprosthetic valves and the incidence of long-term events.

Objectives: To evaluate the long-term performance of bioprosthetic aortic valves related to survival and echocardiographic incidence of structural valve deterioration (SVD).

Methods: A retrospective study of 2365 patients undergoing aortic valve replacement with biological prosthesis between January 2003 and December 2023. We analyzed the long-term survival and the incidence of SVD pursuant to changes in the mean transprosthetic gradient (mTPG) according to age (< or ≥ 60 years) and prosthetic valve size (< or ≥ 23 mm).

Results: Mean age was 73 ± 3.05 years (105 patients <60 years and 2530 patients ≥ 60 years). A total of 63.4% was male. Of patients, 92% completed a long-term follow-up, mean 5.9 ± 3.2 years. Survival at 5 and 10 years according to age was: in patients <60 years: 98.3 and 91.7% vs. patients ≥ 60 years: 81.7 and 65.7% ($p=0.007$), respectively. A total of 1399 (59.7%) patients had an overall echocardiographic follow-up. The values of mTPG at baseline, 5 and 10 years were: a) according to age: in patients <60 years: 16 ± 3 mmHg, 16 ± 6 mmHg and 19 ± 5 mmHg, vs. in patients ≥ 60 years: 15 ± 5 mmHg, 16 ± 7 mmHg and 18 ± 7 mmHg ($p=NS$); b) according to prosthesis size: <23 mm: 17 ± 6 mmHg, 19 ± 7 mmHg and 22 ± 7 mmHg, vs. ≥ 23 mm: 15 ± 5 mmHg, 16 ± 6 mmHg and 18 ± 6 mmHg ($p=0.001$).

Conclusions: Patients with bioprosthetic valves experienced high long-term survival with some differences according to age group. At follow-up, differences in mTPG (<10 mmHg) were observed in prosthetic valve sizes <23 mm, showing low incidence of severe SVD.

Key words: Aortic valve stenosis - Heart valve prostheses - Structural bioprosthetic valve degeneration

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:277-283. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20794>

Recibido: 11/03/2024 - Aceptado: 03/06/2024

Dirección para correspondencia: Daniel Navia. Instituto Cardiovascular, ICBA. donavia@icba.com.ar



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cirugía Cardíaca, Instituto Cardiovascular ICBA.

² Servicio de Ultrasonido, Instituto Cardiovascular ICBA.

INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica grave es la enfermedad valvular primaria más frecuente, con aumento de su prevalencia en las últimas décadas debido a la mayor expectativa de vida de la población general. (1) Se realizan más de 400 000 reemplazos valvulares aórticos (RVA) por año a nivel mundial, lo cual tiene importantes implicancias sociales y económicas. Se estima que este procedimiento será realizado en más de 850 000 pacientes en el año 2050. (2)

En los últimos años ha habido un cambio en la elección del tipo de prótesis, con priorización de la utilización de válvulas biológicas por sobre las mecánicas, aun en pacientes menores de 60 años. Se calcula que, en la actualidad a nivel mundial, en el 80% de los recambios valvulares aórticos se utilizan prótesis biológicas. (3) Esto último es consecuencia de una sensible mejora en la durabilidad valvular y del deseo de evitar la anticoagulación definitiva. (4) Se ha mejorado el perfil hemodinámico de las prótesis, y ha habido cambios en los métodos de preservación tisular. Si bien las válvulas biológicas no necesitan de anticoagulación, su menor durabilidad alejada representa su mayor limitación, con la necesidad de reintervención en el seguimiento alejado. En nuestro medio disponemos de prótesis valvulares de última generación, pero su durabilidad y la incidencia de eventos a largo plazo no han sido recientemente evaluados. El objetivo de este estudio es evaluar el comportamiento alejado de las prótesis valvulares biológicas aórticas en relación con la sobrevida, necesidad de reintervención e incidencia ecocardiográfica de deterioro valvular estructural (DVE), en un grupo consecutivo de pacientes intervenidos en forma electiva y de urgencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 2003 y diciembre de 2023 fueron intervenidos en nuestra institución 2635 pacientes, en quienes se realizó RVA con prótesis biológica, en forma electiva o de urgencia, ingresados consecutivamente en forma prospectiva a una base de datos general. Se incluyeron pacientes con cirugía de revascularización miocárdica y se excluyeron pacientes con insuficiencia aórtica pura, con diagnóstico de infección valvular, con compromiso de la válvula mitral y con cirugía de aorta torácica. Se analizaron características basales preoperatorias y las variables intraoperatorias en la población en general. En los pacientes sin enfermedad coronaria ($n=448$) se efectuó RVA por técnica miniinvasiva a través de una hemiesternotomía superior en el tercero o cuarto espacio intercostal con drenaje venoso femoral por punción con técnica de Seldinger, guiada por ecocardiograma transesofágico (ETE) intraoperatorio. (5) En el análisis de los resultados postoperatorios tempranos y del seguimiento alejado, se dividió a los pacientes según edad (< 60 años) y número de prótesis biológica utilizada (< 3 o ≥ 3). Se definió mortalidad hospitalaria a la ocurrida durante el periodo de internación o dentro de los 30 días de la cirugía. Se evaluaron mortalidad hospitalaria, infección esternal profunda (mediastinitis), infarto agudo de miocardio (IAM) posoperatorio y accidente cerebrovascular (ACV) posoperatorio (se consideró ACV con o sin la confirmación por tomografía computada, a la

presencia de déficit neurológico central con una duración superior a 72 horas), reoperación por sangrado, insuficiencia renal con requerimiento de diálisis, y la necesidad de marcapasos definitivo. La información postoperatoria temprana se obtuvo de los registros de la historia clínica durante la estadía hospitalaria. Se realizó un seguimiento alejado para analizar la supervivencia y presencia de eventos a través de comunicación directa con el paciente, su familia y el médico de cabecera, y se revisaron también las historias clínicas. Se consideró la presencia de nuevo ACV y signos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) debido a disfunción protésica como motivos de reinternación y la necesidad de recambio valvular para evaluar el periodo libre de reintervención.

El seguimiento alejado se realizó por consultas a cardiología clínica en consultorio, registro de médico de cabecera y/o consulta telefónica. Se definió a la fecha de la última consulta clínica, dato registrado en la base de datos de seguimiento, como prueba de sobrevida alejada considerada en el análisis de Kaplan-Meier.

Se efectuó seguimiento ecocardiográfico. Se consideró estudio basal al realizado dentro de los 90 días de la cirugía, y en el seguimiento alejado se incluyeron los estudios realizados a 5 y 10 años de la fecha operatoria. Se utilizó un equipo Phillips Epiq 7 (Philips Medical Systems, Andover, MA) con transductor Matrix 5-1. Si bien se obtuvo mucha información sobre el funcionamiento protésico (fracción de eyección, velocidad en el tracto de salida, área de orificio efectivo, presencia de *leaks* periprotésicos, insuficiencia protésica etc.), se consideró registrar el gradiente medio transprotésico (GMt) basal y al seguimiento como el dato más representativo de deterioro valvular estructural (DVE). Se definió DVE, según la American Society of Echocardiography, como posible estenosis protésica con un gradiente medio de 20 a 25 mmHg, y como estenosis protésica significativa con gradiente medio ≥ 35 mmHg. (7)

Se consideraron las recomendaciones de DVE al seguimiento de la European Association for Cardiovascular Imaging que considera posible obstrucción protésica al aumento del gradiente medio de 10–19 mmHg y estenosis significativa al aumento del gradiente medio mayor de 20 mmHg. (7)

Además de la sobrevida alejada según edad y número de prótesis, se analizó el periodo libre de reinternación por causas cardíacas y el periodo de libertad de reintervención y la incidencia de DVE en el seguimiento alejado.

El objetivo del estudio fue evaluar el comportamiento de las prótesis valvulares biológicas en relación con la sobrevida alejada, necesidad de reinternación y de reintervención, y describir la incidencia ecocardiográfica de DVE según la variación del GMt en el seguimiento alejado según la edad y el número de la prótesis biológica utilizada.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de tiempo al evento según el método de Kaplan-Meier para sobrevida, libertad de reintervención y de reinternación a 10 años. Las diferencias en las curvas tiempo-evento entre ambos grupos se analizaron mediante log rank test. Las características de los pacientes se expresaron como media $\pm$ desviación estándar, mediana y rango intercuartílico (RIC) o prevalencia (en porcentaje), según correspondiera. Las diferencias entre grupos se analizaron con la prueba de la t de Student para variables continuas con distribución normal, con la prueba de U de Mann-Whitney para variables continuas con distribución no normal, y la prueba de chi cuadrado para variables categóricas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Se utilizó el software estadístico IBM® SPSS® Statistics (versión 21).

Consideraciones éticas

El estudio fue conducido de acuerdo con las normas éticas nacionales (ley CABA 3301) y contó con la aprobación del comité de Investigación y Ética de nuestra Institución.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 2635 pacientes. La edad promedio fue de $73 \pm 3,05$ años; 105 pacientes tenían edad menor de 60 años, y 2530 pacientes 60 años o más. El 63,4 % era de sexo masculino. En 1135 pacientes (43 %) se efectuaron procedimientos combinados. En el 16,6% se efectuó abordaje miniinvasivo y en el 73% de los casos el número de la prótesis biológica fue ≥ 23 . Las restantes características basales, se muestran en la Tabla 1. El tipo de prótesis utilizado fue de pericardio en 509 pacientes (19,4%) y no pericardio en 2126 pacientes (80,6%). La mortalidad hospitalaria global fue de 2,9 %; la incidencia de ACV fue baja (0,6 %) y la necesidad de marcapasos definitivo del 2,8 %.

En los pacientes con enfermedad coronaria conocida, sometidos a procedimientos combinados, el número de puentes promedio fue de $2,06 \pm 0,6$. Si bien el análisis de las complicaciones perioperatorias no es objetivo del presente trabajo, se muestran en la Tabla 2

El seguimiento alejado fue completo en el 92 % de los pacientes, con una media de $5,9 \pm 3,2$ años. La sobrevida a 5 y 10 años según la edad fue, en <60 años 98,3 y 91,7 %, vs. en ≥ 60 años 81,7 y 65,7 % ($p=0,007$) respectivamente. No hubo diferencia significativa en la sobrevida alejada según el número de la prótesis utilizada: < 23 : 67,5% vs. ≥ 23 : 66,2% ($p=NS$). (Figura 1) La sobrevida libre de reinternación de causa cardíaca a 10 años fue baja, y sin diferencia significativa entre los grupos (94,7% vs. 86,1% $p=NS$). La libertad de reintervención a 10 años fue superior al 95%, sin diferencias estadísticas según la edad y número de la prótesis utilizada. (Figura 2)

Se efectuó un seguimiento ecocardiográfico global en 1399 pacientes (59,7%): basal en 845, a 5 años en 473 y a 10 años en 101 pacientes. Se evaluaron las modificaciones del GMt a 5 y 10 años con respecto al estudio basal. Este análisis se efectuó: a) según edad: en <60 años: 16 ± 3 mmHg, 16 ± 6 mmHg y 19 ± 5 mmHg vs. en ≥ 60 años: 15 ± 5 mmHg, 16 ± 7 mmHg y 18 ± 7 mmHg ($p=NS$), y b) según número de prótesis aórtica utilizada: en <23 : 17 ± 6 mmHg, 19 ± 7 mmHg y 22 ± 7 mmHg vs. en ≥ 23 : 15 ± 5 mmHg, 16 ± 6 mmHg y 18 ± 6 mmHg ($p=0,001$). (Figura 3)

DISCUSIÓN

Existe un aumento en la utilización de válvulas biológicas en detrimento del uso de válvulas mecánicas en las cirugías de RVA. (8) El tejido biológico es utilizado en la mayoría de los procedimientos, que en la actualidad incluyen los implantes percutáneos. Este tejido tiene bajo efecto trombótico y no es necesaria la anticoagulación definitiva de los pacientes. Sin embargo, las prótesis

biológicas tienen la desventaja de una durabilidad limitada en el tiempo debido a la aparición de DVE.

El factor edad (>70 años) ha sido un limitante para la indicación de válvulas biológicas. Recientemente las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan la indicación de prótesis biológicas en pacientes mayores de 65 años. (9) En contraste con esto último, la guías de American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC) consideran como razonable la indicación de prótesis biológicas en pacientes mayores de 50 años. (10) Traxler y cols. en el estudio AUTHEARTVISIT evaluaron la cirugía de recambio valvular en pacientes jóvenes (<50 años) y demostraron que los pacientes con válvulas biológicas presentan mayor incidencia de reoperaciones y un menor periodo de libertad de reoperación que el grupo de pacientes con válvulas mecánicas. (11) Este daño evolutivo depende de muchos factores (edad, tipo de prótesis, tamaño, etc.). Existen en la actualidad, y en nuestro medio, válvulas biológicas de pericardio bovino de última generación con un diseño mejorado que asegura mejor hemodinamia, y con mejoras en los procesos de preservación tisular. Un ejemplo de esto último son las válvulas INSPIRIS RESILIA Aórtica Valve (INSPIRIS; Edwards Lifesciences Corporation, Irvine, CA, USA) que combinan un nuevo diseño con nuevas técnicas de preservación tisular. En un estudio reciente de seguimiento alejado en 689 pacientes intervenidos con este tipo de prótesis (edad de $66,9 \pm 11,6$ años) se demostró una muy baja incidencia de DVE a siete años de seguimiento ecocardiográfico, expresado por valores de GMt inferiores a 12 mmHg. (12)

El DVE suele presentarse con calcificación de las valvas que da como resultado estenosis, pero también puede presentarse como insuficiencia valvular grave debido a rotura valvar. Las definiciones y los criterios para clasificar el DVE han ido cambiando con el tiempo. Dvir y cols. han propuesto una serie de definiciones prácticas y estandarizadas sobre cómo evaluar clínica y ecocardiográficamente la presencia de DVE en el seguimiento alejado. (13)

Esta clasificación es muy importante para definir la exacta durabilidad de las prótesis biológicas; es sabido que basarse en la necesidad de reintervención suele subestimar la incidencia de DVE, debido a que muchos pacientes son considerados de alto riesgo para una reoperación valvular.

Metaanálisis que incluyeron válvulas de porcino y de pericardio de bovino han demostrado que el DVE suele comenzar luego de los 8 años de la cirugía con un marcado aumento después de los 10 años de postoperatorio. (14,15) Si bien la presencia de DVE suele incluir el aumento del grosor valvar, calcificación o rotura tisular con estenosis y/o insuficiencia, detectados con tomografía, son las modificaciones del GMt basal en el seguimiento alejado, el indicador más firme de sospecha de daño protésico, ya sea moderado o grave. (16) La experiencia publicada por varios grupos quirúrgicos describe una baja incidencia de DVE grave

Pacientes		n=2635
Edad (años)		73 (68-78)
	≥60 años	95,9 %
	< 60 años	4,1 %
Sexo masculino		63,4 %
Peso (Kg)		79 (65-89)
Talla (cm)		169 (155-183)
HTA		70,2 %
TBQ		44,9 %
DBT		21,0 %
AHF		10,5 %
EPOC		6,8 %
IRC		5,5 %
IAM Previo		10,1 %
ATC Previa		12,2 %
ACV		3,5 %
Anemia		12,4 %
EVP		5,5 %
RS		96,0 %
Síntomas	Asintomático	15,7 %
	Angor	27,6 %
	Disnea	51,7 %
	Sincope	5,0 %
CF NYHA	≤ I	19,5 %
	II	35,9 %
	III / IV	44,6 %
Abordaje	Mini-invasiva	16,6 %
	Convencional	83,4 %
Tamaño de prótesis	< 23 mm	27,0 %
	≥ 23 mm	73,0 %
Número de puentes asociados	Ninguno	57,3 %
	1	18,4 %
	2	13,8 %
	3 ó más	10,5 %
Cirugía cardíaca previa		5,7 %
Cirugía electiva		83,5%
Cirugía de urgencia		16,5%
Tiempo clampeo (min)		73 (65-87)
T. CEC (min)		93 (87-110)
FSVI	Normal / Leve	91,7%
	Moderada	5,7%
	Grave	2,6%
Extubado en quirófano		10,1%
Estancia postoperatoria (días).		6 (4-7)

Tabla 1. Características basales de los pacientes

ACV: accidente cerebrovascular; AHF: antecedentes heredofamiliares; ATC: angioplastia transluminal coronaria; CEC: circulación extracorpórea; CF NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; DBT: diabetes; DLP: dislipidemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; FSVI: función sistólica ventricular izquierda; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IRC: insuficiencia renal crónica; RS: ritmo sinusal; TBQ: tabaquismo

Las variables cuantitativas se expresan como mediana y rango intercuartílico.

Tabla 2. Resultados postoperatorios tempranos

A. Según edad	≥60 años	<60 años	Total	p
n	2530	105	2635	
Óbito	2,9 %	0,0 %	2,8 %	0,097
Sangrado	4,0 %	0,0 %	3,8 %	0,064
FA	27,2 %	7,2 %	26,4 %	< 0,001
MCP	2,8 %	2,4 %	2,8 %	0,828
Diálisis	1,9 %	0,0 %	1,8 %	0,206
ACV	0,6 %	0,0 %	0,6 %	0,474
ARM prolongada	4,0 %	0,0 %	3,8 %	0,064

ACV: accidente cerebrovascular; ARM: asistencia respiratoria mecánica; FA: fibrilación auricular; MCP: marcapasos

B. Según tamaño de prótesis	<23 mm	≥23 mm	Total	p
n	705	1930	2635	
Óbito	3,1 %	2,4 %	2,8 %	0,070
Sangrado	4,8 %	3,5 %	3,8 %	0,162
FA	29,4 %	25,2 %	26,4 %	0,052
MCP	3,0 %	2,7 %	2,8 %	0,649
Diálisis	2,3 %	1,6 %	1,8 %	0,306
ACV	0,5 %	0,6 %	0,6 %	0,835
ARM prolongada	5,2 %	3,3 %	3,8 %	0,056

ACV: accidente cerebrovascular; ARM: asistencia respiratoria mecánica; FA: fibrilación auricular; MCP: marcapasos

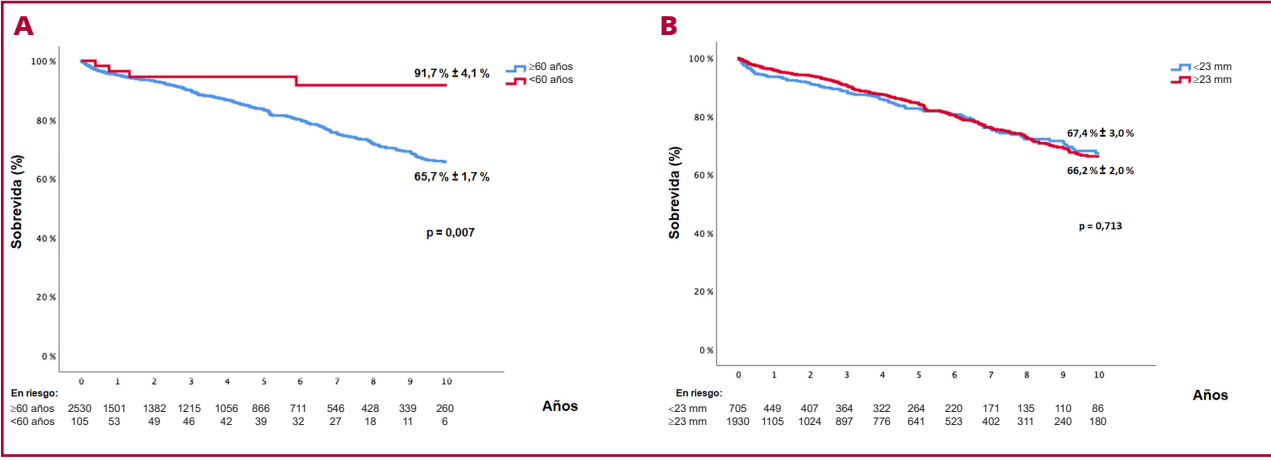


Fig. 1. Sobrevida alejada según la edad (A) y el tamaño de la prótesis (B).

en el seguimiento alejado sin clara relación directa con la edad dicotomizada en 65 años. (17,18) Sin embargo, en pacientes jóvenes (<50 años) la incidencia de DVE grave es significativamente más frecuente. (19) En nuestra serie, sobre 1399 ecocardiogramas evaluados en 10 años de seguimiento, la presencia de DVE grave ha sido baja y sin diferencia estadística según la edad. Sí existió diferencia estadística significativa en los GMt a 5

y 10 años según el tamaño de la prótesis, aunque estos valores fueron inferiores a los considerados graves (GMt en <23 mm = 22 mmHg vs. en ≥23 mm = 18 mmHg).

La incidencia de *mismatch* paciente-prótesis grave es baja en la mayoría de las publicaciones. Su presencia podría acelerar la presencia de DVE temprano. En la actualidad se emplean técnicas quirúrgicas de ampliación del anillo aórtico con el propósito de adecuar el

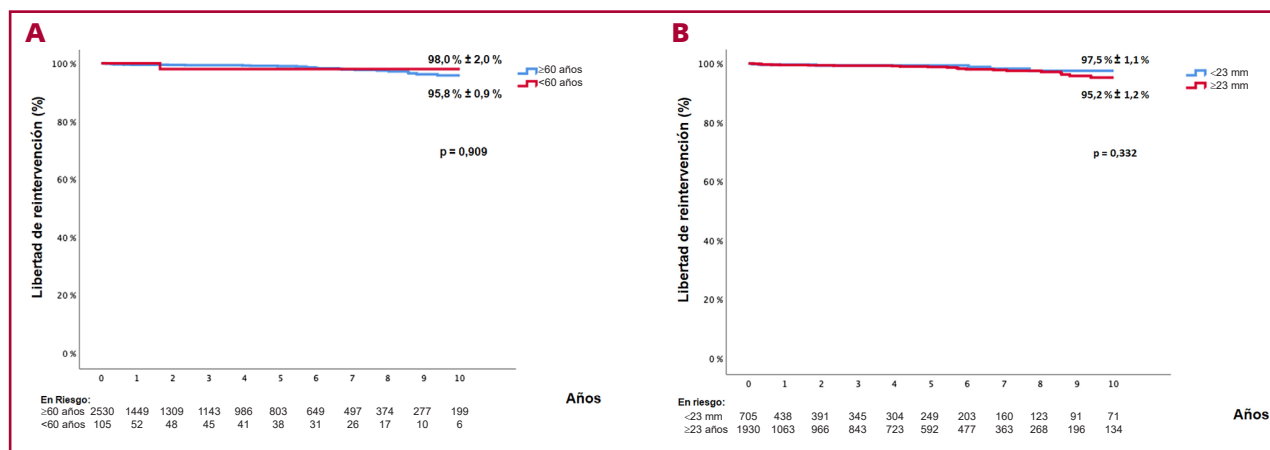


Fig. 2. Sobrevida libre de reintervención según la edad (A) y el tamaño de la prótesis (B).

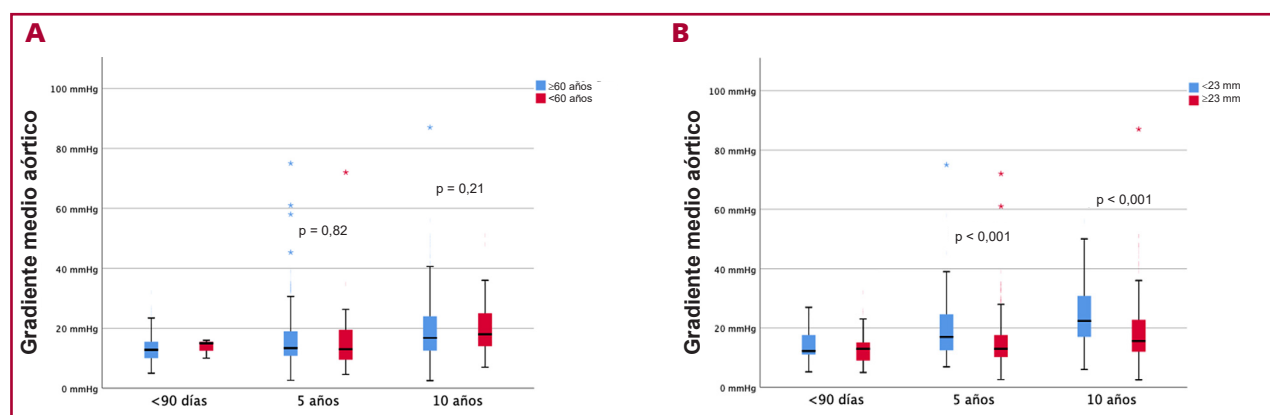


Fig. 3. Medición de gradiente medio transprótesis según la edad (A) y el tamaño de la prótesis (B).

número de prótesis valvular con la superficie corporal de los pacientes. (20,21)

En este estudio, el 73 % de los pacientes recibieron prótesis con tamaños ≥ 23 mm, respetando la relación con la superficie corporal.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta la limitación de ser un análisis retrospectivo y unicéntrico. Sin embargo, cabe destacar que todos los pacientes incluidos en forma consecutiva representan una buena muestra de la práctica diaria del mundo real.

A pesar de lo extenso del periodo de estudio, el seguimiento clínico pudo efectuarse en el 92% de los pacientes. El estudio ecocardiográfico de seguimiento alejado pudo realizarse solo en el 59 % de los pacientes. Muchos pacientes realizaron sus estudios en otras instituciones y en forma muy esporádica, sin seguir un protocolo de seguimiento claro. El seguimiento alejado de este estudio tuvo que transcurrir en época de pandemia, con su marcado efecto negativo en cuanto a la posibilidad de recuperar información evolutiva. A pesar

de estas dificultades se pudo analizar una muestra, no despreciable, de 1399 estudios ecocardiográficos realizados en un periodo de 10 años. Solo se dio valor de análisis a las variaciones del GMt a través del tiempo, y nuestra experiencia, en cuanto a la incidencia y gravedad del DVE, coincide con la de la mayoría de los diferentes grupos a nivel internacional.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con prótesis valvulares biológicas presentaron una elevada sobrevida alejada con diferencias significativas según el grupo etario. El periodo de libertad de reintervención fue elevado para la totalidad de los pacientes. Si bien se registraron modificaciones significativas promedio del valor del GMt en el grupo de pacientes con válvulas < 23 mm a 5 y 10 años de seguimiento, estas diferencias fueron menores a 10 mmHg con respecto al estudio basal, lo que demuestra una baja incidencia de DVE grave a largo plazo. No se registraron diferencias significativas en los valores del GMt según la edad.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización del presente trabajo

BIBLIOGRAFÍA

- Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
- Moore M, Chen J, Mallow PJ, Rizzo JA. The direct health-care burden of valvular heart disease: evidence from US national survey data. *Clinic Outcomes Res*. 2016;8:613-27. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S112691>
- Salaun E, Clavel MA, Rodés-Cabau J, Pibarot P. Bioprosthetic aortic valve durability in the era of transcatheter aortic valve implantation. *Heart*. 2018;104:1323-32. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311582>
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, et al, Sundt TM 3rd, Thompson A. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:252-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.011>
- Shekar PS. Minimal access aortic valve surgery through an upper hemisternotomy approach. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery: A Comparative Atlas* 2010; 15:321-35. <https://doi.org/10.1053/j.optechstcvs.2010.11.001>
- Zoghbi WA, Chambers JB, Dumesnil JG, Foster E, Gottdiener JS, Grayburn PA, et al; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; Task Force on Prosthetic Valves; American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee; Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology; Japanese Society of Echocardiography; Canadian Society of Echocardiography; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association; European Association of Echocardiography; European Society of Cardiology; Japanese Society of Echocardiography; Canadian Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of prosthetic valves with echocardiography and doppler ultrasound: a report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, developed in conjunction with the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee, Cardiac Imaging Committee of the American Heart Association, the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography and the Canadian Society of Echocardiography, endorsed by the American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, the Japanese Society of Echocardiography, and Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:975-1014; quiz 1082-4. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.07.013>
- Lancellotti P, Pibarot P, Chambers J, Edvardsen T, Delgado V, Dulgheru R, et al. Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17:589-90. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew025>
- Isaacs AJ, Shuhaiber J, Salemi A, Isom OW, Sedrakyan A. National trends in utilization and in-hospital outcomes of mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacements. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:1262-9.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.01.052>
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:561-632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;143:e35-e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
- Traxler D, Krotka P, Reichardt B, Copic D, Veraar C, Mildner M, et al. Revisiting aortic valve prosthesis choice in patients younger than 50 years: 10 years results of the AUTHEARTVISIT study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2024;65: ezad308. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad308>
- Bernard J, Georges G, Hecht S, Pibarot P, Clavel MA, Babaki S, et al. Mid-term clinical and echocardiographic results of the INSPIRIS RESILIA aortic valve: a retrospective comparison to the Magna Ease. *Interdiscip Cardiovasc Thorac Surg*. 2023;37: ivad117. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivad117>
- Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, Hahn RT, Rosenhek R, Webb JG, et al; VIVID (Valve in Valve International Data) Investigators. Standardized Definition of Structural Valve Degeneration for Surgical and Transcatheter Bioprosthetic Aortic Valves. *Circulation*. 2018;137:388-99. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030729>
- Wang M, Furnary AP, Li HF, Grunkemeier GL. Bioprosthetic Aortic Valve Durability: A Meta-Regression of Published Studies. *Ann Thorac Surg*. 2017; 104:1080-7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2017.02.011>
- Jung YJ, Choi JW, Kang Y, Kim JS, Sohn SH, Hwang HY, et al. Long-term results of a stented bioprosthetic valve in the aortic position: structural valve deterioration and valve haemodynamic deterioration of bovine pericardial and porcine valves. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2023;63: ezac506. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac506>
- Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 52:408-17. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx244>
- Bourguignon T, Lhomme P, El Khoury R, Candolfi P, Loardi C, Mirza A, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount aortic valve in patients aged 50-65 years. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016; 49:1462-8. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv384>
- Forcillo J, El Hamamsy I, Stevens LM, Badrudin D, Pellerin M, Perrault LP, et al. The perimount valve in the aortic position: twenty-year experience with patients under 60 years old. *Ann Thorac Surg*. 2014;97:1526-32. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2014.02.019>
- Piperata A, Fiocco A, Cavicchiolo A, Ponzoni M, Pesce R, Gemelli M, et al. Carpentier-Edwards Magna Ease bioprosthesis: a multicentre clinical experience and 12-year durability. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022; 61:888-96. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezab552>
- Côté N, Pibarot P, Clavel MA. Incidence, risk factors, clinical impact, and management of bioprosthesis structural valve degeneration. *Curr Opin Cardiol*. 2017; 32:123-9. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000372>
- Francica A, Benvegnù L, San Biagio L, Tropea I, Luciani GB, Faggian G, et al. Ten-year clinical and echocardiographic follow-up of third-generation biological prostheses in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022; S0022-5223(22)01142-4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.10.023>

Riesgo de eventos embólicos en pacientes con miocardiopatía chagásica y fibrilación auricular a pesar de terapia antitrombótica: ¿es la anticoagulación suficiente?

Risk of Embolic Events in Patients with Chagasic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation Despite Antithrombotic Therapy: Is Anticoagulation Enough?

LUIS E. ECHEVERRÍA^{1,✉}, ROBINSON SÁNCHEZ^{2,✉}, ANDRÉS F. MANTILLA^{3,✉}, MARÍA P. PIZARRO^{4,✉}, OSCAR JIMÉNEZ⁵, LYDA Z. ROJAS^{6,✉}, ANGIE YARLADY SERRANO-GARCÍA^{1,✉}, SERGIO A. GÓMEZ-OCHOA^{7,✉}

RESUMEN

Introducción: La miocardiopatía chagásica (MC) difiere de otras causas de insuficiencia cardíaca en múltiples aspectos, destacándose el riesgo de embolias sistémicas. Sin embargo, pocos estudios han evaluado el riesgo de eventos embólicos en pacientes anticoagulados con MC en comparación con otras miocardiopatías.

Objetivo: Nuestro objetivo fue analizar la incidencia de embolias sistémicas en una cohorte de pacientes anticoagulados con diagnóstico de fibrilación auricular (FA) con y sin MC.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en hospital de cuarto nivel en Colombia durante el periodo 2014-2020. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía de cualquier etiología y FA que estuvieran en régimen de anticoagulación. El resultado primario fue la incidencia de eventos embólicos. Se realizó un análisis de supervivencia mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas.

Resultados: Se evaluaron 149 pacientes anticoagulados con miocardiopatía (mediana de edad: 71 años; mujeres: 30,20 %). La incidencia acumulada de eventos embólicos fue significativamente mayor en los pacientes con MC (17,50 %) en comparación con aquellos con otras miocardiopatías (4,95 %), a pesar de que estos últimos tenían una puntuación CHA₂DS₂-VASc significativamente mayor ($p = 0,013$). Tras el análisis multivariado, los pacientes con MC tuvieron un riesgo significativamente mayor de eventos embólicos independientemente de la puntuación CHA₂DS₂-VASc y del tipo de anticoagulante prescrito (HR 5,65; IC 95% 1,46-21,83; $p = 0,012$).

Conclusiones: La MC se asoció con un riesgo significativamente mayor de eventos embólicos, a pesar del tratamiento anticoagulante en ambos grupos. Se requiere más investigación para comprender el origen de este riesgo observado y traducir este conocimiento en indicaciones específicas de anticoagulación para pacientes con MC.

Palabras clave: Miocardiopatía - Enfermedad de Chagas - Eventos embólicos - Anticoagulación oral

ABSTRACT

Background: Chagasic cardiomyopathy (CC) differs from other heart failure causes in multiple aspects, highlighting the risk of systemic embolisms. However, few studies have evaluated the risk of embolic events in anticoagulated patients with CC compared with other cardiomyopathies.

Objective: We aimed to analyze the incidence of systemic embolisms in a cohort of anticoagulated patients diagnosed with atrial fibrillation (AF) with and without CC.

Methods: A retrospective cohort study was carried out at a fourth level hospital in Colombia during the period 2014-2020. All patients diagnosed with cardiomyopathy of any etiology and AF, who were on an anticoagulation regimen were included. The

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:284-291. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20795>

Recibido: 01/04/2024 - Aceptado: 15/08/2024

Dirección para correspondencia: Luis Eduardo Echeverría Correa. E-mail: luisecheverria@fcv.org



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Unidad de insuficiencia Cardíaca y Trasplante Cardíaco, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia.

² Clínica de Anticoagulación, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia.

³ Facultad de Medicina, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

⁴ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

⁵ Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia.

⁶ Grupo para Investigación y Desarrollo del Conocimiento en Enfermería (GIDCEN-FCV), Centro de Investigación, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander, Colombia.

⁷ Centro de Investigación, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia.

primary outcome was the incidence of embolic events. A survival analysis was performed using adjusted Cox proportional hazard models. A p-value <0.05 was considered significant. All statistical tests were two-tailed.

Results: A total of 149 anticoagulated patients with cardiomyopathy were evaluated (median age: 71 years; women: 30.20%). The cumulative incidence of embolic events was significantly higher in patients with CC (17.50%) compared with those presenting other cardiomyopathies (4.95%), despite that the latter had a significantly higher CHA₂DS₂-VASc score (p=0.013). After multivariate analysis, patients with CC had a significantly higher risk of embolic events regardless of the CHA₂DS₂-VASc score and the type of anticoagulant prescribed (HR 5.65; 95% CI 1.46-21.83; p=0.012).

Conclusions: Chagasic cardiomyopathy was associated with a significantly higher risk of embolic events, despite anticoagulation therapy in both groups. More research is required to understand the origin of the risk observed in order to translate this knowledge into specific indications for anticoagulation in patients with CC.

Key words: Cardiomyopathy - Chagas disease - Embolic events - Oral anticoagulation

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Chagas (EC) es endémica en las regiones tropicales y subtropicales de América y ha representado un problema de salud pública en Latinoamérica durante décadas. Sin embargo, debido a la migración, se ha convertido en una carga económica y sanitaria mundial. (1) Se estima que existen seis millones de personas infectadas por *T. cruzi* en América Latina, 300 000 en Estados Unidos y 42 000 en Europa. (2) La EC determina una carga sustancial al paciente y a la sociedad en lo que respecta a los costos directos e indirectos asociados a la atención médica, la mortalidad temprana, la discapacidad y las consecuencias laborales negativas, como la pérdida de productividad por ausentismo y retrasos. (3)

Se sabe que la EC tiene dos formas: aguda y crónica. (4) La fase aguda de la enfermedad suele ser asintomática. Después de esta fase, el paciente entra en una fase crónica, en la que alrededor del 60-70% permanecen en la forma indeterminada de la enfermedad, caracterizada por una serología positiva para EC, pero sin evidencia de miocardiopatía estructural o síntomas de insuficiencia cardíaca (IC). (5) En este contexto, 30-40% de los casos progresan a formas clínicas de la enfermedad, siendo la forma cardíaca la manifestación más frecuente y grave. (6,7) La afectación cardíaca se caracteriza por síntomas de IC, alteraciones del sistema de conducción, bradiarritmias y taquiarritmias, además de alteraciones radiográficas y ecocardiográficas. (8,9) Además, la IC de origen chagásico se asocia a mayor mortalidad en comparación con otras etiologías. (10)

Durante la fase crónica, múltiples alteraciones en la estructura y función del miocardio conducen no sólo al desarrollo de síntomas de IC, sino también a la aparición de cuadros protrombóticos como la fibrilación auricular (FA) o incluso coágulos intraventriculares, producto del flujo lento y de las alteraciones estructurales del endocardio. (11,12) Esta asociación ha sido evidenciada en algunos estudios que evalúan pacientes con miocardiopatía de origen chagásico en comparación con aquellos con miocardiopatías de otras etiologías. (13) Este riesgo diferencial podría explicarse por algunas de las características de la miocardiopatía chagásica (MC), como una mayor incidencia de FA y aneurismas apicales. Consecuentemente, múltiples estudios han encontrado una alta incidencia de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con IC de

etiología chagásica, resaltando el riesgo significativo de eventos embólicos con esta condición. Sin embargo, se desconoce si la anticoagulación produce un beneficio en estos pacientes a pesar de no cumplir los criterios para recibir anticoagulantes según la puntuación CHA₂DS₂-VASc. Además, pocos estudios han comparado el riesgo de eventos embólicos exclusivamente en pacientes anticoagulados con MC frente a otras etiologías de IC. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar el riesgo de eventos embólicos y sangrado en pacientes anticoagulados con y sin MC tratados en un centro especializado de cuarto nivel en Colombia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población del estudio

Este fue un estudio de cohorte retrospectivo realizado entre 2014 y 2020 en la Clínica de Insuficiencia Cardíaca y Anticoagulación de un hospital de cuarto nivel de Floridablanca, Colombia. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes evaluados en la Clínica de Anticoagulación para evaluar su elegibilidad. Los pacientes fueron incluidos en el estudio si cumplían los siguientes criterios: a) edad ≥18 años; b) tener diagnóstico de miocardiopatía de cualquier etiología, y c) diagnóstico de FA. El diagnóstico de miocardiopatía de otras etiologías se basó en la información de la historia clínica, incluyendo en este grupo las etiologías hipertensiva, isquémica y valvular. Por otro lado, se excluyeron los pacientes con menos de dos citas de seguimiento en la clínica de anticoagulación y aquellos con datos incompletos en la historia clínica electrónica. Se elaboró un formato estructurado para extraer la información, que se recogió de forma retrospectiva, abarcando variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio.

Resultados y exposición principal

Los resultados de interés fueron el tiempo hasta el primer evento embólico (incluyendo eventos cerebrovasculares y embolias sistémicas como accidente cerebrovascular isquémico, infarto agudo de miocardio de origen embólico, isquemia mesentérica de origen embólico y otras embolias sistémicas de origen cardiogénico) y hasta el primer evento hemorrágico (incluyendo hemorragias menores o mayores de piel, periodontales, de otras mucosas, intraarticulares y del sistema nervioso central). La MC se consideró la exposición primaria, que se verificó mediante el registro de un resultado positivo de al menos dos pruebas diferentes para la enfermedad de Chagas (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, prueba de inhibición de la hemaglutinación o prueba de inmunofluorescencia indirecta) y la presencia de anomalías electrocardiográficas compatibles con MC (bloqueo fascicular anterior izquierdo, bloqueo de rama derecha, bloqueos auriculoventriculares, latidos ventriculares prematuros, fibrilación o aleteo

auricular, frecuencia cardíaca ≤ 50 latidos/min), o hallazgos ecocardiográficos sugestivos de afectación miocárdica.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como números absolutos y proporciones. La normalidad de las variables continuas se evaluó mediante histogramas y la prueba de Shapiro-Wilk; las variables con distribución normal se presentan como medias con sus respectivas desviaciones estándar; en caso contrario, se presentan las medianas con su correspondiente rango intercuartílico (RIC). Se realizó un análisis bivariado comparando las características sociodemográficas y clínicas según la etiología de la miocardiopatía mediante la prueba de Chi-cuadrado, la prueba exacta de Fisher, la prueba t de Student y la prueba U de Mann-Whitney. Se calculó la incidencia acumulada de los eventos de interés con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier y modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas. Los análisis se realizaron con el programa estadístico STATA versión 16.

Consideraciones éticas

Esta investigación se realizó siguiendo la Resolución No. 08430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que

establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. El protocolo de investigación fue presentado y aprobado por el Comité Técnico Científico y el Comité de Ética en Investigación del Hospital.

RESULTADOS

Se evaluó un total de 149 pacientes anticoagulados con miocardiopatía (Figura 1). La mediana de edad fue de 71 (63-78) años y el 30,20 % eran mujeres. La mediana de la fracción de eyección ventricular izquierda fue del 35 % (25-46) y la mediana del rango internacional normalizado (RIN), 2,5 (2,2-3,1). El 56,38 % de los pacientes estaban tratados con anticoagulantes orales directos (ACOD); el 55,17 % tenían enfermedad coronaria, el 26,21 % enfermedad renal crónica, y el 28,86 % diagnóstico de enfermedad de Chagas. El 33,10 % tenía un dispositivo implantado (marcapasos, cardio-desfibrilador y otros), el 26,21 % tenía antecedentes de hemorragia y el 19,31 % de eventos embólicos. La mediana de la puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ fue de 4 (3-5) puntos y la mediana de la puntuación HAS-BLED fue de 2 (2-3) puntos (Tabla 1).

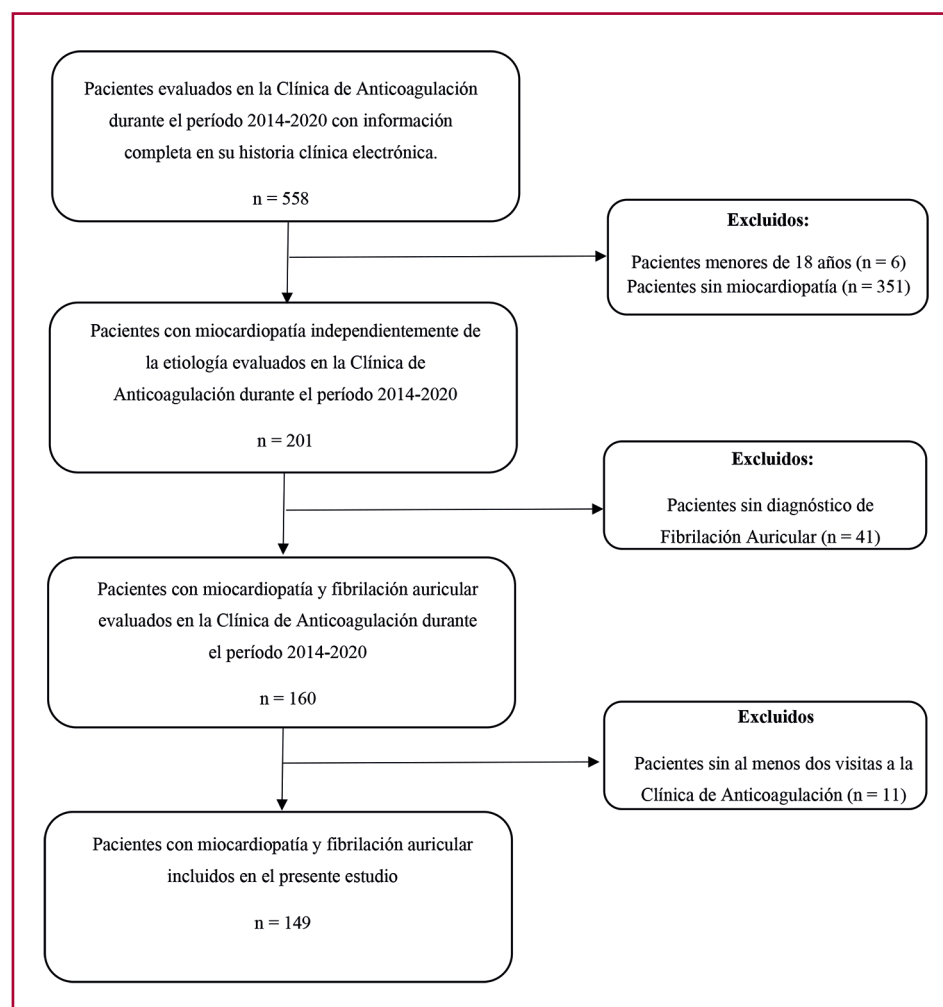


Fig. 1. Diagrama de flujo que resume el proceso de selección de pacientes

La enfermedad coronaria y la enfermedad renal crónica fueron más frecuentes en los pacientes con miocardiopatía de otras etiologías que en los pacientes con MC. Los pacientes con miocardiopatías no chagásicas tenían un aparente mayor riesgo de embolias (mayor puntuación CHA₂DS₂-VASc) mientras que los pacientes con miocardiopatía chagásica tenían un mayor número de dispositivos implantados (Tabla 2).

La mediana del tiempo de seguimiento para la embolia fue de 373 (128-742) días, con una incidencia acumulada de eventos embólicos del 8,05 %

(12/149; IC 95 %: 4,47-14,39 %) para toda la cohorte; del 16,27 % (7/43; IC 95%: 7,34 -32,78 %) en pacientes con MC y del 4,72 % (5/106; IC 95 %: 1,63-11,17 %) en otras etiologías (p= 0,013). En cuanto a la hemorragia, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 315 (117-691) días, con una incidencia acumulada del 14,09 % (21/149; IC 95%: 9,19-21,28 %) para la cohorte total; 4,65 % (2/43; IC 95%: 0,58-16,16 %) en pacientes con MC y 17,92 % (19/106; IC 95 %: 11,49-27,29 %) en otras etiologías (p = 0,035).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con miocardiopatía y anticoagulación (n = 149)

Variable	n = 149
Edad (años), mediana (RIC)	71 (63-78)
Sexo femenino, n (%)	45 (30,20)
Enfermedad coronaria, n (%)	80 (55,17)
Enfermedad renal crónica, n (%)	38 (26,21)
Enfermedad de Chagas, n (%)	43 (28,86)
Antecedente de trombo VI, n (%)	8 (6,45)
Antecedente de sangrado, n (%)	38 (26,21)
Antecedente de eventos embólicos, n (%)	28 (19,31)
Dispositivos implantados, n (%)	48 (33,10)
FEVI (%), mediana (RIC)	35 (25-46)
Uso de ACOD, n (%)	84 (56,38)
Creatinina, mg/dL, mediana (RIC)	1,0 (0,9-1,2)
RIN, mediana (RIC)	2,5 (2,2-3,1)
Puntaje CHA ₂ DS ₂ -VASc, mediana (RIC)	4 (3-5)
Puntaje HAS-BLED, mediana (RIC)	2 (2-3)

ACOD: Anticoagulantes Orales Directos; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; RIC: Rango intercuartílico; RIN: Rango internacional normalizado.

Tabla 2. Características sociodemográficas y clínicas según la etiología de la miocardiopatía (n = 149)

Variable	Miocardiopatía chagásica (n = 43)	Miocardiopatía de otras etiologías (n = 106)	p
Edad (años), mediana (RIC)	68 (62-77)	73 (64-78)	0,108
Sexo femenino, n (%)	15 (34,88)	30 (28,30)	0,428
Enfermedad coronaria, n (%)	17 (40,48)	63 (61,17)	0,023
Enfermedad renal crónica, n (%)	6 (14,29)	32 (31,07)	0,037
Antecedente de trombo VI, n (%)	3 (8,11)	5 (5,75)	0,695
Antecedente de sangrado, n (%)	12 (28,57)	26 (25,24)	0,679
Antecedente de eventos embólicos, n (%)	10 (23,81)	18 (17,48)	0,381
Dispositivos implantados, n (%)	24 (57,14)	24 (23,30)	<0,001
FEVI (%), mediana (RIC)	35 (23-45)	38 (25-47)	0,510
Uso de ACOD, n (%)	26 (60,47)	58 (54,72)	0,521
Creatinina, mg/dL, mediana (RIC)	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,9-1,3)	0,307
RIN, mediana (RIC)	2,4 (2,2-3,1)	2,5 (2,2-3,1)	0,905
Puntaje CHA ₂ DS ₂ -VASc, mediana (RIC)	3 (2-4)	4 (3-5)	0,013
Puntaje HAS-BLED, mediana (RIC)	2 (2-3)	3 (2-3)	0,345

ACOD: Anticoagulantes Orales Directos; FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; RIC: Rango intercuartílico; RIN: Rango internacional normalizado.

La enfermedad de Chagas se asoció significativamente con la presencia de eventos embólicos con un hazard ratio (HR) de 5,65 (IC 95%: 1,46-21,83; $p = 0,012$) en un modelo de regresión multivariante ajustado por la puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ y el tipo de anticoagulante prescrito (Figura 2), pero no se asoció a un mayor riesgo hemorrágico: HR 0,24 (IC 95% 0,05-1,06; $p = 0,059$) en un modelo ajustado por la puntuación HAS-BLED y el tipo de anticoagulante prescrito (Figura 3). En ambos modelos se cumplió el supuesto de proporcionalidad de riesgo.

No hubo diferencias significativas en los eventos embólicos, hemorragias y mortalidad según el tipo de anticoagulante (Tabla 3). Estos resultados fueron similares al analizar sólo la población de MC, pero en este grupo los pacientes tratados con warfarina tendieron a presentar un mayor riesgo de hemorragia.

DISCUSIÓN

En el presente estudio de cohortes, se evidenció un riesgo significativamente mayor de eventos embólicos en los pacientes con MC, a pesar de recibir tratamiento anticoagulante e independientemente de otros factores clínicos reflejados por la puntuación $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ y el tipo de anticoagulante prescrito. Por otra parte, no hubo diferencias significativas en el riesgo de hemorragia tras ajustar por la puntuación HAS-BLED y el tipo de anticoagulante recibido. Los resultados de este estudio ponen de relieve el papel diferencial de la MC

en comparación con otras etiologías de insuficiencia cardíaca.

La MC representa un modelo único de riesgo tromboembólico debido a su compleja fisiopatología, que genera una serie de alteraciones miocárdicas estructurales y funcionales típicas. (14) Algunas de las primeras evidencias del potencial tromboembólico de la MC se comunicaron en estudios de autopsias realizados hace casi 50 años, revelando que alrededor del 20 % de los casos presentaban infartos cerebrales múltiples, siendo la mitad de estos la causa de muerte. (15-17) Posteriormente, varios estudios epidemiológicos observaron una asociación significativa entre MC y el desarrollo de enfermedad cerebrovascular sintomática, destacándose el metaanálisis de Cardoso et al., que evaluó ocho estudios que comparaban el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con MC en comparación de otras etiologías. Este estudio concluyó que los pacientes diagnosticados de MC tenían un riesgo casi dos veces mayor para este desenlace (OR 1,74; IC 95% 1,02-3,00), obteniendo un resultado consistente tras el análisis de sensibilidad. (13) Entre los estudios que compararon el riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes con MC frente a otras causas de miocardiopatía, solo uno correspondió a un estudio de cohortes, siendo la mayoría estudios transversales o de casos y controles. (15,18-24)

No obstante, pueden producirse eventos embólicos incluso en las fases iniciales de la enfermedad, como se informó en una cohorte de pacientes con MC leve,

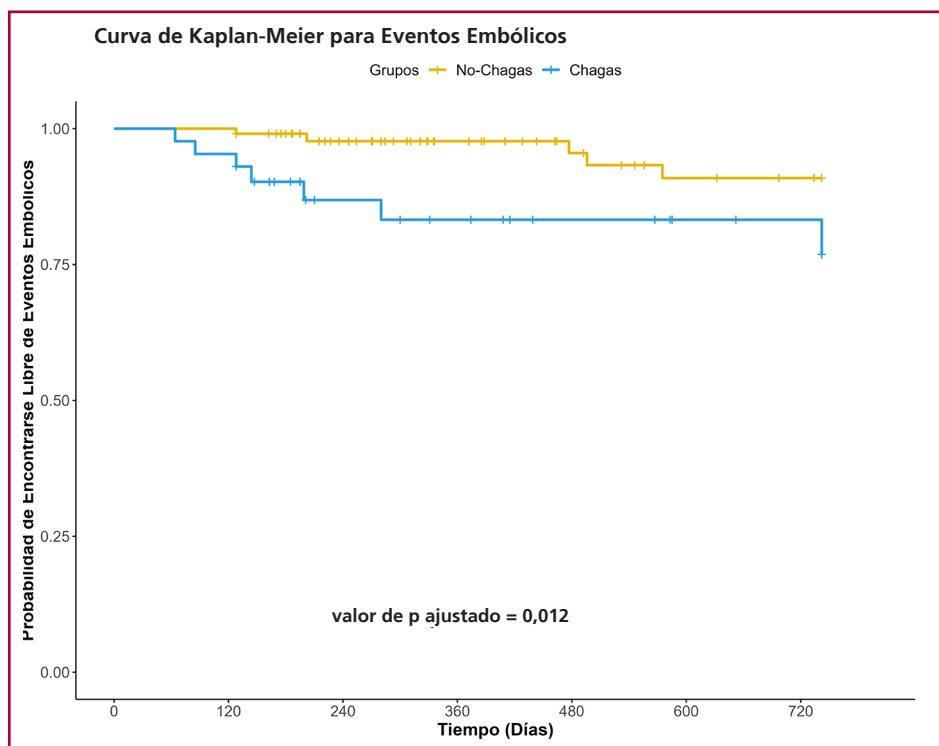


Fig. 2. Sobrevida libre de eventos embólicos según la etiología de la miocardiopatía

Fig. 3. Sobrevida libre de eventos de sangrado según la etiología de la miocardiopatía

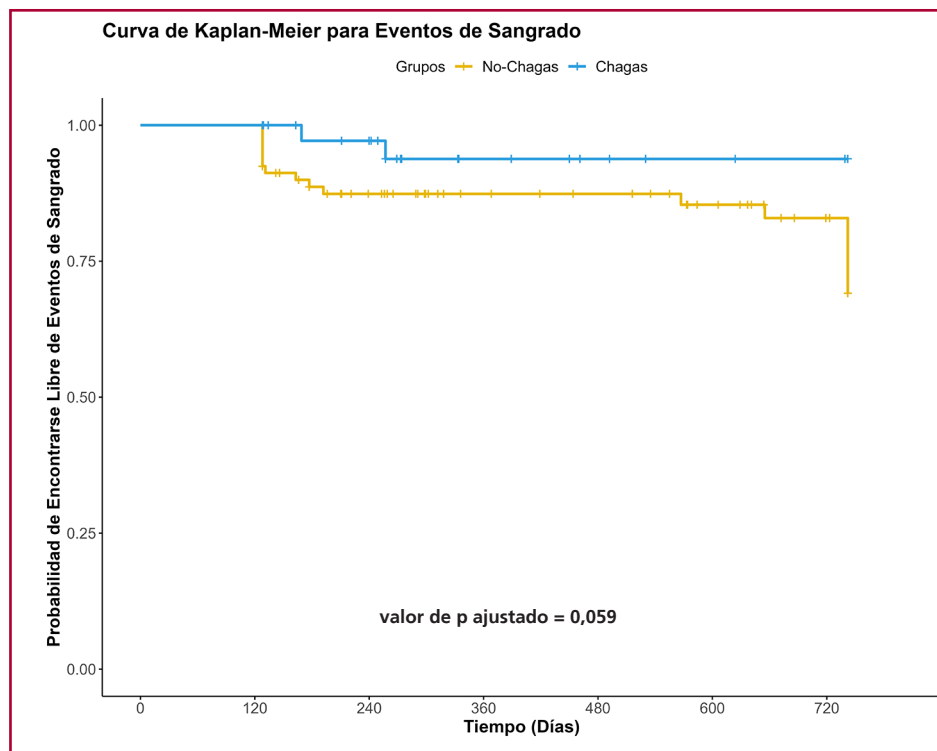


Tabla 3. Resultados según el tipo de anticoagulante prescripto

Anticoagulante	Eventos embólicos	Eventos de sangrado	Mortalidad
Warfarina (n = 65)	6 (9,23 %)	12 (18,46%)	2 (3,08%)
ACOD (n = 82)	6 (7,31 %)	9 (10,97%)	1 (1,21%)
Total (n = 147)	12 (8,16 %)	21 (14,28%)	3 (2,04 %)

ACOD: Anticoagulantes Orales Directos

en la que se estimó una tasa de 2,7 eventos embólicos por 100 pacientes-año, muy superior a la observada en pacientes sanos. (25,26) Sin embargo, no parece haber diferencias en cuanto al riesgo de eventos embólicos en pacientes en la fase indeterminada de la enfermedad, a pesar de que en ella se han documentado una serie de alteraciones en diferentes factores de coagulación, condiciones que ameritan mayor estudio. (25,27)

Este elevado riesgo embólico observado se deriva no solo del desarrollo de IC congestiva como consecuencia de la persistencia crónica del parásito en el miocardio, sino también de la elevada frecuencia de trastornos graves de la conducción (en particular fibrilación auricular, defectos de la conducción intraventricular e incluso bloqueos auriculoventriculares), aneurismas ventriculares y trombos murales, que se han asociado significativamente a muerte súbita cardíaca y tromboembolismo sistémico en estos pacientes. (2) Sin embargo, otros trastornos cardiovasculares observados en

la MC también pueden aumentar el riesgo de episodios tromboembólicos, como la aterotrombosis de grandes vasos y la enfermedad de pequeños vasos, que pueden atribuirse tanto a factores de riesgo cardiovascular típicos como al daño directo del *T. cruzi* en el músculo liso vascular. (28) Esto puede explicar por qué alrededor del 25 % de los eventos cerebrovasculares en pacientes con MC se clasifican como criptogénicos incluso después de realizar estudios adicionales como ecocardiografía, ECG Holter de 24 horas y eco-Doppler carotídeo. (29)

El presente estudio añade información importante a la literatura actual, revelando una diferencia significativa entre la MC y otras miocardiopatías en cuanto a la incidencia de eventos embólicos a pesar de la anticoagulación y tras ajustar por covariables relevantes. Sin embargo, aun cuando se conocen bien los posibles mecanismos fisiopatológicos que explican estas diferencias, sigue habiendo muy poca conciencia de la importancia de iniciar una profilaxis precoz en los grupos

de alto riesgo, a pesar de que no cumplan los criterios convencionales de anticoagulación utilizados en otras miocardiopatías. (30-32) Una importante iniciativa en este aspecto está siendo liderada por el Instituto de Pesquisa Evandro Chagas y la Fundação Oswaldo Cruz en Brasil. Estas dos entidades crearon la puntuación IPEC-FIOCRUZ, cuyo objetivo es proponer estrategias de profilaxis contra el accidente cerebrovascular isquémico cardioembólico en la enfermedad de Chagas basadas en la relación riesgo-beneficio clínico, logrando una alta precisión en la identificación de grupos de alto riesgo de eventos embólicos (el área bajo la curva ROC de este modelo fue de 0,90 [IC 95% 0,86-0,94]). (33) Sin embargo, la puntuación IPEC-FIOCRUZ fue validada en un único centro utilizando un tamaño de muestra relativamente pequeño, lo que pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios adicionales para obtener una adecuada validación externa de esta puntuación y promover su uso más extendido. Esto favorecerá potencialmente una profilaxis anticoagulante óptima entre los pacientes con MC, reduciendo aún más el riesgo de eventos embólicos en esta población. (33)

Por último, el no haber observado diferencias en el riesgo de eventos embólicos al comparar los tipos de anticoagulantes utilizados puede reflejar la limitada potencia estadística del presente estudio derivada de la muestra relativamente pequeña. Actualmente, sigue existiendo un debate en la literatura sobre la utilidad de los ACOD en comparación con la warfarina para el tratamiento de afecciones como los trombos intraventriculares y la anticoagulación en válvulas protésicas. (34,35) Ya existen estudios que comparan los tipos de anticoagulantes en estos contextos; sin embargo, no tenemos constancia de un estudio diseñado para evaluar el beneficio de los ACOD frente a la warfarina como tratamiento anticoagulante en el contexto específico de la EC. (36,37) Dadas sus diferencias características y su alto riesgo cardioembólico, es necesario realizar investigaciones dirigidas a clarificar tanto el tipo de anticoagulante óptimo como las indicaciones particulares para su uso en estos pacientes.

Limitaciones del estudio

Debemos reconocer las múltiples limitaciones del presente estudio, destacando el pequeño tamaño muestral incluido, que puede haber reducido la probabilidad de identificar asociaciones significativas entre las variables evaluadas. El carácter retrospectivo del estudio pudo influir en la calidad de la información registrada. Por último, el grupo de miocardiopatías de otras etiologías representó una población heterogénea, lo que también pudo interferir en los análisis realizados. Por otro lado, nuestro estudio tiene una fortaleza particular derivada de la inclusión de pacientes sólo con diagnóstico de fibrilación auricular, lo que nos permitió demostrar el papel de otras posibles causas de embolia que justifican el mayor riesgo observado en el grupo de MC.

CONCLUSIONES

La MC crónica representa una condición única y característica de afectación miocárdica, asociada a un riesgo significativamente mayor de eventos embólicos que otras etiologías de miocardiopatía, a pesar de la anticoagulación. Este resultado concuerda con lo publicado hasta el momento en la literatura científica, con el valor agregado de haber evaluado únicamente a pacientes anticoagulados. Es necesario realizar más estudios que permitan entender claramente el origen de este mayor riesgo observado, para traducir este conocimiento en indicaciones específicas de anticoagulación para pacientes con MC, permitiendo así una optimización en su manejo y una mejora de sus resultados.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no presentan conflictos de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

Financiamiento

El presente estudio se financió a través de la convocatoria EMRISTA (Emerging Markets Thrombosis Investigator- Initiated Research Program) de Pfizer, Inc. El financiador no intervino en el diseño del estudio, la recolección y el análisis de datos, la publicación de decisiones ni la preparación del manuscrito. LZR recibe apoyo financiero del Programa de Estancias Posdoctorales del Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación, Convocatoria 848 de 2019.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vieira JL, Tavora FR, Sobral MG, Vasconcelos GG, Almeida GPL, Fernandes JR, et al. Chagas Cardiomyopathy in Latin America Review. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:8. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1095-y>
2. Nunes MC, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 18 de 2018;138:e169-209. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1095-y>
3. Olivera MJ, Buitrago G. Economic costs of Chagas disease in Colombia in 2017: A social perspective. *Int J Infect Dis* 2020;91:196-201. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1095-y>
4. Rassi A, Jr., Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation* 2007;115:1101-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627265>
5. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis* 2001;1:92-100. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00065-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00065-2)
6. Nunes MCP, Badano LP, Marin-Neto JA, Edvardsen T, Fernandez-Golfín C, Bucciarelli-Ducci C, et al. Multimodality imaging evaluation of Chagas disease: an expert consensus of Brazilian Cardiovascular Imaging Department (DIC) and the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:459-60n. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex154>
7. Lidani KCF, Bavia L, Ambrosio AR, de Messias-Reason IJ. The Complement System: A Prey of Trypanosoma cruzi. *Front Microbiol* 2017;8:607. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00607>
8. Benziger CP, do Carmo GAL, Ribeiro ALP. Chagas Cardiomyopathy: Clinical Presentation and Management in the Americas. *Cardiol Clin* 2017;35:31-47. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2016.08.013>

9. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:727-43. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.4.727>
10. Rassi A, Jr., Rassi A, Little WC, Xavier SS, Rassi SG, Rassi AG, et al. development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. *N Engl J Med* 2006;355:799-808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053241>
11. Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1124-31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627323>
12. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo MJ, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, et al. Chagas cardiomyopathy: the potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000826>
13. Cardoso RN, Macedo FYB, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguilar D, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail* 2014;20:931-8. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.09.003>
14. Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:533-42. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70042-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70042-9)
15. Lopes ER, Marquez JO, da Costa Neto B, Menezes AA, Chapadeiro ME. association of encephalic vascular accidents and Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop* 1991;24:101-4. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821991000200006>
16. Pitella JE. Ischemic cerebral changes in the chronic chagasic cardiopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 1984;42:105-15. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1984000200002>
17. Aras R, Matta JAM da, Mota G, Gomes I, Melo A. Cerebral infarction in autopsies of chagasic patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:414-6. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2003001200008>
18. Abuhab A, Trindade E, Aulicino GB, Fujii S, Bocchi EA, Bacal F. Chagas' cardiomyopathy: The economic burden of an expensive and neglected disease. *Int J Cardiol* 2013;168:2375-80. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.262>
19. Matta JAM da, Jr RA, Macedo CRB de, Cruz CG da, Netto EM. Stroke Correlates in Chagasic and Non-Chagasic Cardiomyopathies. *PLOS ONE* 2012;7:e35116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035116>
20. Leon-Sarmiento FE, Mendoza E, Torres-Hillera M, Pinto N, Prada A. J, Silva CA, et al. Trypanosoma cruzi-associated cerebrovascular disease: a case-control study in Eastern Colombia. *J Neurol Sci* 2004;217:61-4. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2003.08.015>
21. Lima-Costa MF, Matos DL, Ribeiro ALP. Chagas disease predicts 10-year stroke mortality in community-dwelling elderly: the Bambui cohort study of aging. *Stroke* 2010;41:2477-82. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.588061>
22. Oliveira-Filho Jamary, Viana Leila C., Vieira-de-Melo Rodrigo M., Faical Frederico, Torreão Jorge A., Villar Flávio A.G.A., et al. Chagas Disease Is an Independent Risk Factor for Stroke. *Stroke* 2005;36:2015-7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177866.13451.e4>
23. Paixão LC, Ribeiro AL, Valacio RA, Teixeira AL. Chagas disease: independent risk factor for stroke. *Stroke* 2009;40:3691-4. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.560854>
24. Nunes M do CP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Fenelon LMA, Rocha MOC. Predictors of Mortality in Patients With Dilated Cardiomyopathy: Relevance of Chagas Disease as an Etiological Factor. *Rev Esp Cardiol Engl* 2010;63:788-97. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(10\)70163-8](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(10)70163-8)
25. Nunes MCP, Barbosa MM, Ribeiro ALP, Barbosa FBL, Rocha MOC. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci* 2009;278:96-101. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.12.015>
26. Bestetti R. Stroke in a hospital-derived cohort of patients with chronic Chagas' disease. *Acta Cardiol* 2000;55:33-8. <https://doi.org/10.2143/AC.55.1.2005715>
27. Pinazo M-J, Posada E de J, Izquierdo L, Tassies D, Marques A-F, Lazzari E de, et al. Altered Hypercoagulability Factors in Patients with Chronic Chagas Disease: Potential Biomarkers of Therapeutic Response. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004269. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004269>
28. Mannucci PM. Mechanisms, markers and management of coagulation activation. *Br Med Bull* 1994;50:851-70. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a072930>
29. Carod-Artal Francisco Javier, Vargas Antonio Pedro, Horan Thomas Anthony, Nunes Luiz Guilherme Nadal. Chagasic Cardiomyopathy Is Independently Associated With Ischemic Stroke in Chagas Disease. *Stroke* 2005;36:965-70. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000163104.92943.50>
30. Pedrosa RC. Causing Mechanisms of Embolic Strokes in Chagas Heart Disease: Autonomic Dysfunction, a Working Hypothesis. *Arq Bras Cardiol* 2020;115:1080-81.
31. Freitas EL, Sampaio ES, Oliveira MMC, Oliveira LH, Guimarães MSS, Pinheiro JO, et al. Atrial High-Rate Episodes and Their Association with Cerebral Ischemic Events in Chagasic Patients. *Arq Bras Cardiol* 2020;115:1072-9. <https://doi.org/10.36660/abc.20190647>
32. Matta JAM, Aras R, Macedo CRB, da Cruz CG, Netto EM. Stroke correlates in chagasic and non-chagasic cardiomyopathies. *PLoS One* 2012;7:e35116. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035116>
33. Mendes FSN, Mediano MFF, Silva RS, Xavier SS, do Brasil PEA, Saraiva RM, et al. Discussing the Score of Cardioembolic Ischemic Stroke in Chagas Disease. *Trop Med Infect Dis* 2020;5:82. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5020082>
34. Robinson P. Long-term conditions and severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2 (COVID-19). *Br J Community Nurs* 2020;25:247-51. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2020.25.5.247>
35. Abdelnabi M, Almaghraby A, Saleh Y. Will Direct Oral Anticoagulants Have a Chance in Prosthetic Valves? *Eur Cardiol*. 2020;15:1-2. <https://doi.org/10.15420/ecr.2019.1.3>
36. Las Casas AA, Las Casas AA, Borges MA, Melo-Souza SE. Rivaroxaban for treatment of intraventricular thrombus in Chagas disease. *J Cardiol Cases* 2016;13:75-7. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2015.10.010>
37. Palmiero G, Melillo E, Rubino AS. "A Tale of Two Cities": Anticoagulation Management in Patients with Atrial Fibrillation and Prosthetic Valves in the Era of Direct Oral Anticoagulants. *Medicina (Kaunas)* 2019;55:437. <https://doi.org/10.3390/medicina55080437>

Ablación de taquicardia auricular de aneurisma de la orejuela derecha

Atrial Tachycardia Ablation of a Right Atrial Appendage Aneurysm

GUILLERMO A. CARNERO¹, ROCÍO B. BENITO^{1,✉}, MAURICIO MYSUTA^{1,✉}, MARIEL A. CORREA¹, NÉSTOR O. GALIZIO^{1,✉}, JOSÉ L. GONZÁLEZ¹

La taquicardia auricular (TA) ectópica es una forma relativamente poco común de taquicardia supraventricular, difícil de tratar médicamente. Con la ablación por radiofrecuencia (ARF) se puede tratar con alta tasa de éxito a largo plazo. (1,2)

Los focos tienden a ubicarse en regiones anatómicas características. En la aurícula derecha (AD), estos focos se encuentran a lo largo de la crista terminalis, el anillo tricuspídeo, el ostium del seno coronario y la orejuela derecha (OD). Ésta última es el foco más frecuente en los jóvenes. (1,3)

Los aneurismas de la OD son raros, y más aún los focos de TA provenientes de estos. (4) Hasta la fecha se han notificado menos de 25 casos, y la mayoría han requerido tratamiento quirúrgico (resección de orejuela). La mejor manera de realizar un diagnóstico definitivo de estos casos es mediante imágenes multimodales. (5)

Presentamos el caso de una paciente con TA ectópica refractaria al tratamiento médico, resultante de un aneurisma de la OD, que fue sometida a ARF.

Se trata de una paciente de 25 años, con episodios de palpitaciones esporádicas y disnea. En el ECG Holter: ritmo sinusal predominante, frecuencia cardíaca promedio 133 latidos/minutos (rango 86-179), con episodios de TA. Laboratorio y eco Doppler cardíaco normales. Se la medicó inicialmente con ivabradina 5 mg/12 hs y propranolol 80 mg/8 hs. Sin respuesta al tratamiento médico, se realizó ARF y mapeo tridimensional de TA derecha, guiada por ecocardiografía intracardiaca, con aplicaciones en zona basal y tercio distal de la OD.

A los 9 meses la paciente continuaba sintomática, refractaria a múltiples esquemas de tratamiento médico. En el ECG Holter control, episodios de taquicardia a 177 lpm. Se solicitó angiotomografía cardíaca que evidenció OD de base ancha con su extremo superior en continuidad con la AD. Se procedió con nueva ablación.

Con sistema de navegación tridimensional CARTO 3 System y catéter Pentaray[®] se realizó reconstrucción y mapa de activación de AD, vena cava superior y OD. Se continuó con angiografía de la OD (Figura 1A), la cual se observaba lobulada, de base ancha y con presencia de un aneurisma, de base angosta y cuerpo de alrededor de 3 cm de diámetro, móvil con los latidos. Con utilización de ecocardiografía intracardiaca (Figura 1B) se confirmó dicha anatomía y se guió la ablación. Se realizó mapa de precocidad desde la base del aneurisma hacia el interior, y se evidenció mejor precocidad dentro del mismo (-45 ms). Con catéter irrigado externo Smarttouch SF[®] se realizaron 5 aplicaciones en el interior del aneurisma, sin lograr cortar la taquicardia. Se procedió luego a completar aplicaciones con catéter Freezor[™] Xtra (-80°C) durante 240 segundos en dicha zona, sin evidencia de corte de la taquicardia. Finalmente, se decidió realizar aislamiento eléctrico del aneurisma con catéter de RF, y se evidenció el corte de la TA a los 8 segundos de esta última aplicación (Figura 2). Luego de 30 minutos de observación, se realizó protocolo de estimulación auricular y desde el interior del aneurisma, sin inducción de taquicardia.

A 3 meses de seguimiento posterior al procedimiento la paciente se encuentra asintomática, con ECG Holter de control sin nuevos episodios de taquicardia.

En pacientes con TA ectópica la ablación transcáteter se considera la terapia de primera línea. Aunque la experiencia con esta técnica es limitada, las tasas de éxito son del 80 al 90 %. En nuestro caso, consideramos que el resultado efectivo de la ablación fue gracias al uso combinado del mapeo tridimensional, ecocardiografía intracardiaca y angiografía, lo que permitió que las aplicaciones de RF en conjunto con la crioablación en el sitio de interés logaran el aislamiento eléctrico del aneurisma y con ello la desaparición de la TA.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:292-293. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20805>

Correspondencia: Rocío B. Benito. Email: rocio.benito93@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Departamento de Electrofisiología - Arritmias, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Capital Federal - Buenos Aires, Argentina

Fig. 1. A. Radioscopia que evidencia orejuela derecha y aneurisma, con catéter de ablación en su interior. B. Ecocardiografía intracardiaca con vista desde aurícula derecha donde se observa orejuela derecha y aneurisma

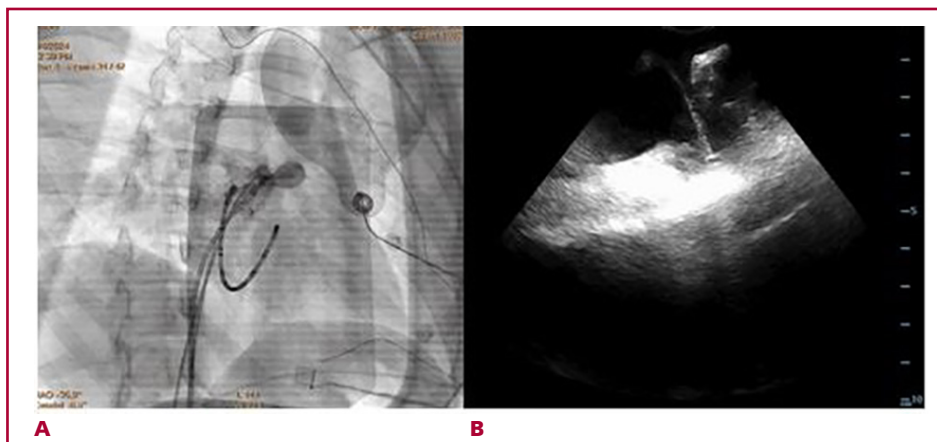


Fig. 2. Mapa de activación con aislamiento de orejuela derecha y corte de la taquicardia durante las aplicaciones.



Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

Financiamiento

Este trabajo no contó con financiamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM, Fynn SP, Singarayar S, Vohra JK, et al. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of

origin. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1010-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.058>

2. Mizui S, Mori K, Kuroda Y. Ectopic atrial tachycardia due to aneurysm of the right atrial appendage. *Cardiol Young* 2001;11:229-32. <https://doi.org/10.1017/S1047951101000178>

3. Bokhari F, Alqurashi M, Raslan O, Alama N. Right atrial appendage tachycardia: A rare cause of tachycardia induced cardiomyopathy with successful radiofrequency ablation using the 3D mapping system. *J Saudi Heart Assoc* 2013;25:265-71. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2013.04.002>

4. Kanaya T, Nishigaki K, Yoshida Y, Nakamura Y, Murakami Y, Suzuki T. Ectopic atrial tachycardia originating from right atrial appendage aneurysms in children: Three case reports. *Heart Rythm Case Rep* 2017;4:2-5. <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2017.10.010>

5. Bachani N, Jadwani J, Joshi S, Panicker GK, Lokhandwala Y. Right atrial Appendage Aneurysm with Intractable Atrial Tachycardia. *IHJ Cardiovascular Case Reports (CVCR)* 2019;3:108-111. <https://doi.org/10.1016/j.ihjccr.2019.12.009>

Pioderma gangrenoso como diagnóstico diferencial de isquemia crónica crítica de miembros inferiores

Pyoderma Gangrenosum as a Differential Diagnosis of Critical Chronic Lower Limb Ischemia

CARLOS F. MANGANIELLO¹, L. MARIANO FERREIRA², MTSAC¹, MARIANA S. CALLEGARI¹, LEANDRO SUAREZ¹, DELFINA GOROSITO¹, RICARDO LA MURA²

El pioderma gangrenoso es una enfermedad cutánea ulcerativa poco común, descripta por primera vez hace 80 años, agrupada dentro de las dermatosis neutrofílicas. (1) Las úlceras pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, la región más común es la pretibial. No tiene serología ni histología específica, y el diagnóstico es fundamentalmente clínico. La etiología es inflamatoria-autoinmunitaria (no infecciosa). Puede ser secundario a un pequeño trauma cutáneo (accidental o postquirúrgico) por un fenómeno conocido como *patergia*, o asociarse a enfermedades sistémicas, en primer lugar la enfermedad inflamatoria intestinal (en especial colitis ulcerosa), pero también la artritis reumatoidea, gammapatías monoclonales, o ser parte de un síndrome paraneoplásico. (2,3)

Se presenta un paciente masculino de 87 años, con antecedentes de hipertensión arterial, con buena clase funcional hasta el momento. Comenzó su enfermedad actual 2 meses previos a su internación, con traumatismo de bajo impacto en la región anterior de pierna derecha. Realizó tratamiento antibiótico y analgésico de manera ambulatoria, pero evolucionó desfavorablemente, con lesiones ulcerosas, dolorosas, con fondo necrótico, en cara lateral interna y externa infrapatelar ipsilateral (Figura 1A).

Se decide su internación. Al ingreso tensión arterial 130/70 mmHg, frecuencia cardíaca 98 latidos por minutos, irregular, temperatura 37,8°, saturación de oxígeno al aire ambiente 95 %. Lúcido. Al examen del miembro inferior derecho, pulso femoral y poplíteo positivo débil (notoria diferencia con el pulso contralateral) con buena temperatura distal del pie. Electrocardiograma: ritmo de fibrilación auricular de moderada respuesta ventricular, buena progresión de ondas R en derivaciones precordiales.

Laboratorio: hematocrito 35 %, leucocitos: 6300 mm³ Plaquetas: 450.000/mm³. Eritrosedimentación 100 mm/h, hepatograma, función renal y estado ácido base normal. Hemocultivos: negativos.

Se efectúa eco Doppler arterial, que informa irregularidades cálcicas leves, flujo trifásico en femoral profunda y superficial, flujo monofásico poplíteo, tronco tibioperoneo, tibial anterior y posterior, y pedio; con espesores miointimales conservados.

Se decide *toilette* quirúrgica, con toma de biopsia de piel. Se comienza tratamiento antibiótico, glucocorticoides y opioides endovenosos para el manejo de dolor, y anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. El paciente evoluciona favorablemente, afebril, con mejoría franca del manejo de dolor. Se disminuye la analgesia a antiinflamatorios no esteroides (AINES) y se rotan los glucocorticoides y anticoagulación a vía oral: meprednisona 40 mg y rivaroxaban 20 mg por día.

Se recibe resultado de laboratorio inmunológico: factor antinúcleo (FAN), anti DNA, complemento, anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA), anticuerpos anticardiolipina, todos con resultados negativos. En biopsia de piel: marcado infiltrado inflamatorio polimorfonuclear, algunas zonas organizadas en abscesos estériles. Reacción leucocitoclástica. Debe aclararse que la biopsia cutánea en el pioderma gangrenoso es inespecífica, y está indicada para excluir otras causas de ulceración: procesos infecciosos (bacterianos, micóticos) o neoplásicos. (2,3)

Con el diagnóstico de pioderma gangrenoso se continúa con tratamiento inmunosupresor (tratamiento de primera línea), con meprednisona 1 mg/kg, con muy buena respuesta, cicatrización progresiva de la lesión ulcerosa y desaparición del dolor. (4) (Figura 1B)

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:294-296 <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20808>

Dirección para correspondencia: Carlos F. Manganiello. E-mail: cfmanganiello@hotmail.com



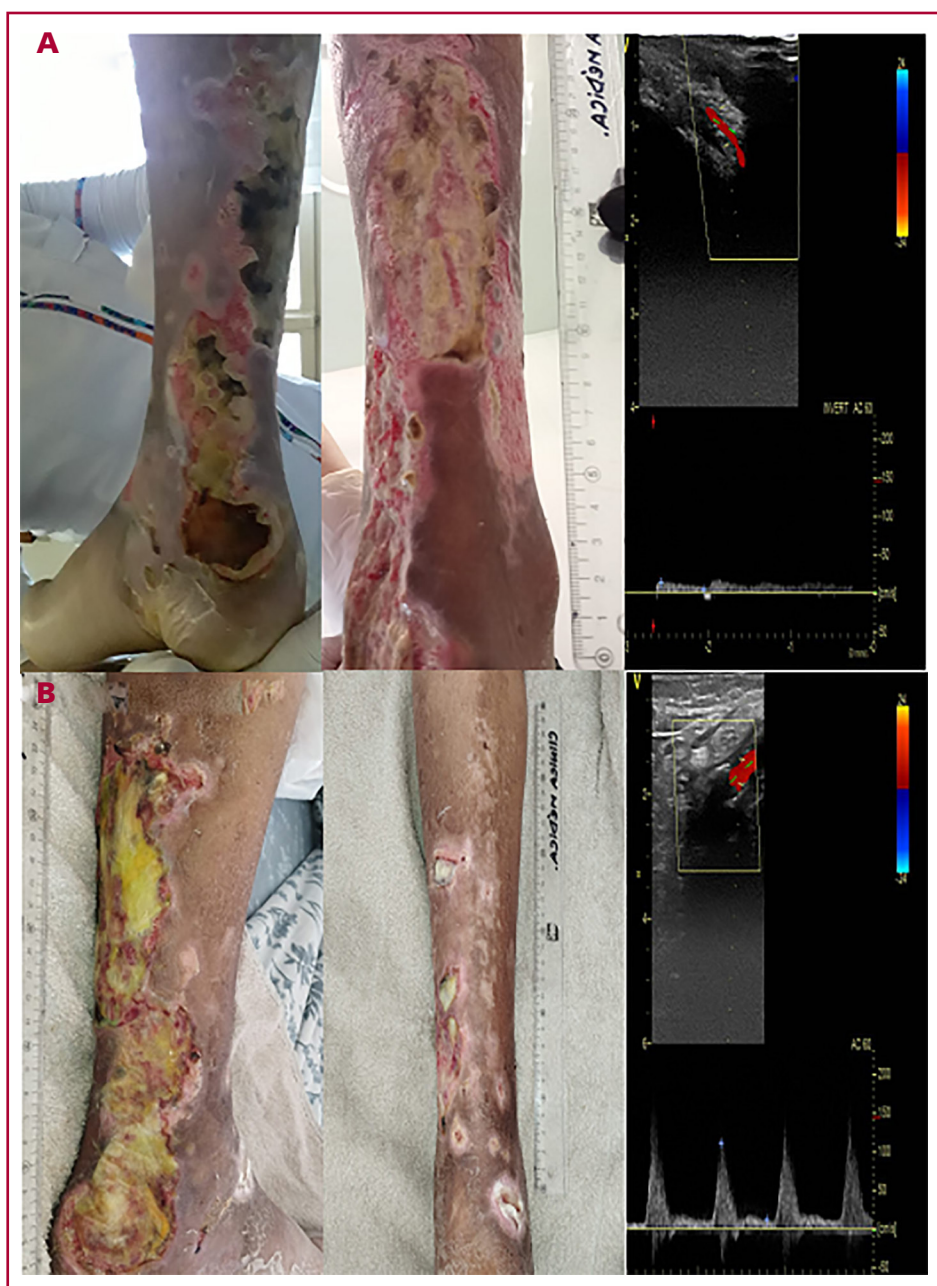
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Subzonal "Dr. Miguel Capredoni", Bolívar, Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Cirugía Vascular, Clínica la Sagrada Familia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Fig. 1. A. INGRESO: de izquierda a derecha: lesión ulcerosa al ingreso de la internación, antes y después de toilette quirúrgica. A la derecha: Doppler con flujo monofásico de arteria tibial anterior. **B.** POST TRATAMIENTO: de izquierda a derecha: tejido de granulación y cicatrizal luego de un mes de tratamiento con meprednisona 40 mg por día. A la derecha: Doppler con recuperación del flujo trifásico en arteria tibial anterior.



La ecografía Doppler es el estudio no invasivo de primera línea para la valoración del árbol arterial y caracterización de lesiones vasculares con una exactitud comparable a la angiografía. El patrón de flujo normal (trifásico) puede verse suplantado por un patrón espectral monofásico en diversas condiciones fisiológicas y patológicas. La presencia de flujo monofásico en arterias sin alteraciones parietales puede estar dado por la presencia de vasodilatación distal, ya sea de naturaleza fisiológica debido a un estado hiperdinámico (ejercicio), o bien debido a la presencia de lesiones vasculares de los tejidos blandos que determinen hiperflujo distal. Arterias ecográficamente normales, pero con alteración

del tono vasomotor que genera flujo monofásico pueden encontrarse en procesos inflamatorios-infecciosos tales como la erisipela o la celulitis. De todos modos, la patología arterial más habitual es la aterosclerosis parietal arterial, con sitios de estenosis significativos que generan flujo monofásico distal debido a la disminución de la resistencia arterial distal como respuesta a la isquemia. (5,6)

En conclusión, las úlceras en miembros inferiores dolorosas en territorios arteriales, son en su gran porcentaje de origen vascular obstructivo, pero debemos tener como diagnóstico diferencial el pioderma gangrenoso, sobre todo en pacientes con antecedente

de trauma previo o enfermedades autoinmunitarias u oncológicas concomitantes, ya que el tratamiento difiere radicalmente para ambas patologías: para la enfermedad estenótica arterial será la revascularización, y para el pioderma gangrenoso el tratamiento inmunosupresor. (Tabla 1)

Consideraciones éticas
No aplica

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre úlcera arterial y pioderma gangrenoso

	Úlcera arterial	Pioderma gangrenoso
Dolor	Presente	Presente
Temperatura distal	Frío	Caliente
Pulsos distales	Ausentes	Ausentes
Eco Doppler	Onda monofásica distal	Onda monofásica distal
Arteriografía	Lesiones significativas	Sin lesiones
Tratamiento	Revascularización	Glucocorticoides

Declaración de conflicto de intereses
Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.
(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

Financiamiento
Este trabajo no contó con financiamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunsting LA, Goeckerman WH, O’Leary PA. Pyoderma (Ecthyma) Gangrenosum: Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. Arch Derm Syphilol. 1930;22:655-80. <https://doi.org/10.1001/archderm.1930.01440160053009>

2. Maverakis E, Marzano AV, Le ST, Callen JP, Brüggén MC, Guenova E, et al. Pyoderma gangrenosum. Nat Rev Dis Primers 2020;6:81. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0213-x>

3. Ferrándiz-Pulido C, García-Patos Briones V. Pioderma gangrenoso. Diagnóstico y tratamiento. Piel. 2008;23:24-9. [https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(08\)70969-9](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(08)70969-9)

4. Teagle A, Hargest R. Management of pyoderma gangrenosum. J R Soc Med 2014;107:228-36. <https://doi.org/10.1177/0141076814534407>

5. Sánchez L, Dellamea M, Sanjuan I, Sáez A, Togni F, Sosa M. Flujos monofasico distales: no todo es aterosclerosis. Rev Argent Diagnost Imag 2014.

6. Perea G, Corneli M, Glenney P, Barrangu S, Izaguirre A, Elissamburu P, et al. Consenso de Ecografía Doppler Vascular. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88:1-56.

Síndrome de Marfan con aneurisma subclavio bilateral asociado a coartación aórtica

Marfan Syndrome with Bilateral Subclavian Artery Aneurysm Associated with Coarctation of the Aorta

NIDHESSY PAGÉS MORALES¹, ELIZABETH RAMÍREZ REYES¹, BRISNEY MENGANA CHIVAS¹

El síndrome de Marfan es una enfermedad hereditaria descrita en niños y adultos que afecta el tejido conectivo de múltiples órganos y sistemas: cardiovascular, esquelético, ojos y piel. (1) Es de herencia autosómica dominante, y causada por una alteración genética en el cromosoma 15; su prevalencia se estima en 1/5 000-10 000 recién nacidos y afecta por igual a ambos sexos. (2) La coartación de la aorta es una malformación cardiovascular de alta complejidad y compromiso para la vida, que se caracteriza por una estrechez de la aorta descendente, y que en algunos casos puede ser un segmento aórtico largo e hipoplásico. Su localización más común es en el sitio de inserción del conducto arterioso, distal a la arteria subclavia izquierda. En ocasiones se asocia a anomalías del arco aórtico y produce sobrecarga de presión ventricular izquierda. (3)

Se presenta el caso de una paciente de 51 años, con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y síndrome de Marfan, que acude a consulta por presentar aumento de volumen a nivel de partes blandas en la región izquierda anterior del tórax. Durante la anamnesis niega dolor u otra sintomatología.

Se realiza tomografía computarizada (TC) de tórax simple y con contraste, esto último con técnica de angio TC, con cortes axiales y reconstrucciones sagitales y coronales. Se observa dilatación aneurismática de ambas arterias subclavias, justo en la región supraclavicular (Figuras 1 y 2). La arteria subclavia izquierda es más prominente, de 81mm de diámetro transversal y 95 mm de diámetro longitudinal, con trombo en su pared que deja una luz de 41 mm; la contralateral tiene 57 mm de diámetro longitudinal y 36 mm de diámetro transversal, sin trombo. La aorta ascendente se encuentra dilatada (53 mm), con coartación después de la emergencia de la subclavia izquierda. (Figura 2)

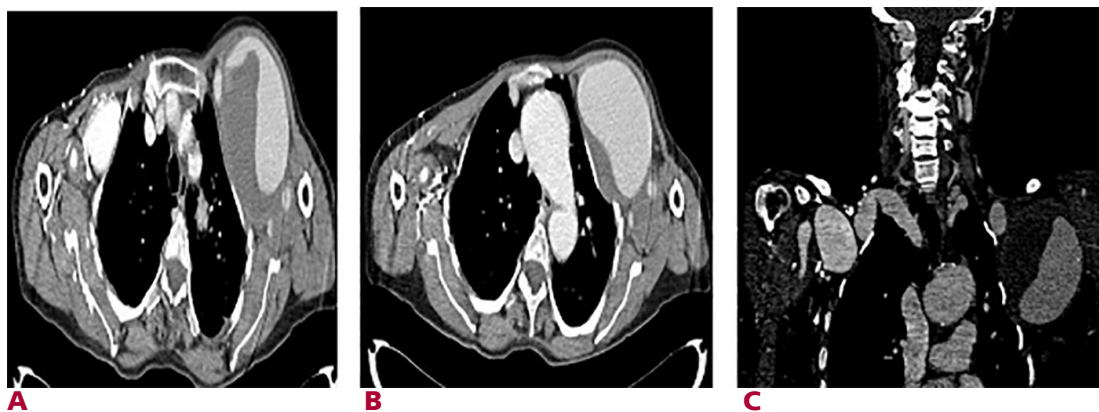


Fig. 1. Tomografía Computarizada. A. Corte axial que muestra ambas dilataciones vasculares a nivel de las arterias subclavias. B. Corte axial que muestra la dilatación aneurismática de la arteria subclavia izquierda, dilatación de la aorta con coartación de la misma. C. Corte coronal que muestra dilatación aneurismática de ambas arterias subclavias, la izquierda con trombo en su pared.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:297-298 <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20806>

Dirección para correspondencia: Nidhessy Pagés Morales. E-mail: nidhepages@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Imagenología del Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech" Camagüey, Cuba.

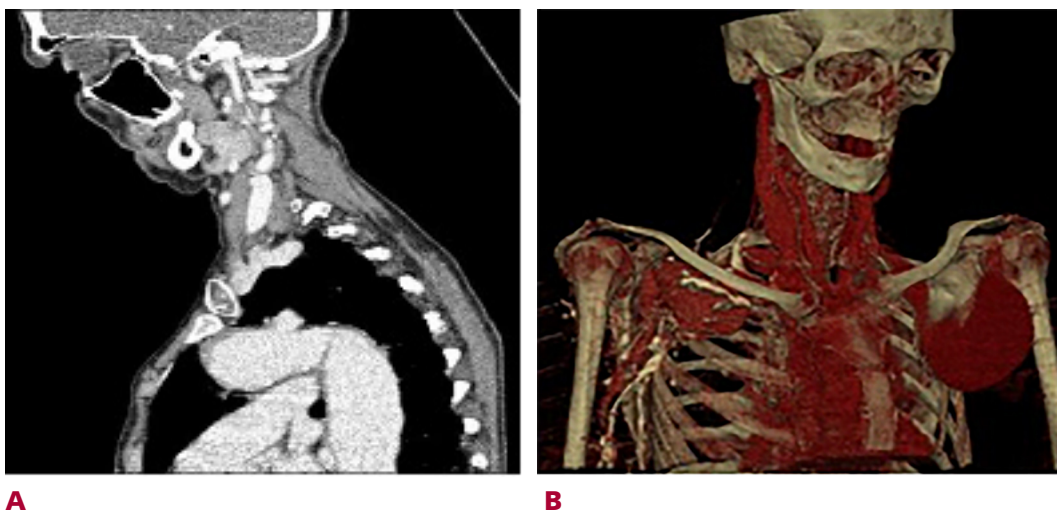


Fig. 2. Tomografía computarizada. A. Corte sagital que muestra la dilatación de la aorta con la coartación aórtica. B. Reconstrucción volumétrica que muestra ambas dilataciones aneurismáticas de las arterias subclavas.

En el síndrome de Marfan la dilatación de la raíz aórtica es la manifestación cardiovascular más común, se estima que afecta entre el 60 y 80 % de los pacientes y causa mortalidad en el 90% de los casos. (4)

Los aneurismas de la arteria subclavia son extremadamente raros, con una incidencia reportada por diferentes autores que oscila entre el 0,01 % y el 3,5 %. Su etiología obedece a razones infecciosas o a degeneración de la capa media de la arteria, pero pueden ser parte del espectro clínico de enfermedades como el síndrome de Marfan. (5) Otras causas de aneurisma de la arteria subclavia son el síndrome de salida del tórax y el trauma secundario a herida por proyectil de arma de fuego, fractura de clavícula o iatrogénico. (5,6)

Las complicaciones dependen de la localización y las más reportadas son compresión del plexo braquial o de los vasos de las extremidades superiores que puede conducir a edema. Se han reportado modalidades quirúrgicas para su tratamiento con complicaciones asociadas en casi la tercera parte de los casos. (6)

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

Financiamiento

Este trabajo no contó con financiamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Serrano RG, Marcano Sanz LE, Bacallao Carril D. Consideraciones cardiovasculares del síndrome de Marfan en edades pediátricas. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2012;84):176-87.
2. Romero-Asín A, Vidal-Casal JJ, Asín-Rodríguez D. Síndrome de Marfan, una enfermedad genética con complicaciones cardiovasculares. *Rev Med Electrónica*. [Internet]. 2022;44:425-33.
3. Lizano MJ, Álvarez Urbina J. Coartación de aorta congénita: una actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico. *Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos*. 7(2). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i2.617>
4. Michel-Martínez AJ, Chavez-Camacho RJ, Laguna-Chavez RA. Compromiso cardiovascular en el síndrome de marfan: reporte de caso: *Rev Cient Cienc Med* 2020;23:252-7. <https://doi.org/10.51581/rccm.v23i2.18>
5. Trujillo-Santos AJ, Jurado Gámez B. Aneurisma de la arteria subclavia izquierda: causa infrecuente de masa pulmonar superior. *Ann Med Inter (Madrid)* [Internet]. 2001;18:40-1. <https://doi.org/10.4321/S0212-71992001000200007>
6. Peña-Juárez RA, Medina-Andrade MA, Ramírez-Cedillo D, Landeros A, Abarca-De la Paz JP. Aneurisma subclavio congénito en un paciente pediátrico. *Arch Cardiol Mex* 2021;91:514-5. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000543>

Del estudio observacional y el ajuste a la decisión clínica. Parte 1

From Observational Studies and Adjustment to Clinical Decision. Part 1

ARTURO CAGIDE¹, MTSAC

RESUMEN

En el contexto de los estudios observacionales, la definición de la fuerza de asociación entre una variable exposición y un resultado, evento o punto final, puede verse alterada por la desigual distribución de covariables entre aquellos que presentan o no la exposición citada. Revisaremos en este escrito diferentes aproximaciones estadísticas al problema en cuestión, desde el análisis multivariado hasta el ajuste que toma en cuenta la inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento, y las aplicaremos a ejemplos extraídos de la literatura.

Palabras clave: Estudios observacionales - Análisis multivariado - Ajuste

ABSTRACT

In the context of observational studies, the definition of the strength of the association between an exposure variable and an outcome variable, event or endpoint, may be affected by the unequal distribution of covariates among those with and without the specified exposure. In this paper we will review different statistical approaches to the subject matter, from multivariate analysis to adjustment which considers the inverse probability of treatment weighting, and we will apply them to examples taken from the medical literature.

Key words: Observational studies - Multivariate analysis - Adjustment

En comunicaciones bibliográficas recientes la metodología estadística no es la habitual y surgen términos, tablas y gráficos que, en ocasiones, pueden resultar extraños, particularmente cuando el resultado de la investigación debe trasladarse a una decisión clínica.

Veamos algunos ejemplos

Ensayo 1

El objetivo de este estudio observacional fue comparar el tratamiento médico (TM) y la angioplastia coronaria (ATC) en pacientes con angina crónica. (1) Se incluyeron 9586 pacientes y con 1866 se conformaron 933 pares (TM/ATC). La población apareada fue bien balanceada con respecto a las características basales. El hazard ratio (HR) calculado por el *modelo de Cox* de TM / ATC para el punto final primario de mortalidad fue 1,50 no ajustado, y 1,49 ajustado (Tabla 1). Los

autores concluyen que la mortalidad fue 49 % mayor con TM que con ATC.

Ensayo 2

El objetivo fue investigar si el tratamiento previo con estatinas se traslada a una menor incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados por un síndrome coronario agudo. (2) Se trata de un ensayo observacional no randomizado, de dos grupos en comparación, con y sin estatinas previas al evento agudo. Se empleó la inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento (*IPW* por su sigla en inglés, ver explicación más adelante) para balancear diferentes características basales y la *diferencia estandarizada* para estimar el grado de ajuste. La Tabla 2 resume el estudio en cuanto al ajuste logrado y el resultado del ensayo expresado como riesgo relativo. Los autores concluyen que los pacientes con síndrome coronario

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:299-304. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20804>

Recibido: 06/06/2024 - Aceptado: 16/07/2024

Dirección para correspondencia: Arturo Cagide. E-mail: arturo.cagide@hospitalitaliano.org.ar



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires

Tabla 1. Ensayo 1. Se muestra, en 933 pares la tasa de eventos con tratamiento médico (TM) y con angioplastia (ATC) y el HR ajustado y no ajustado en un modelo con 20 covariables (Modificado de la cita bibliográfica 1)

n= 9586. Muestra apareada (933 pares) por score de propensión (933 TM/933 ATC)						
TM / ATC Resultado (4 años)	TM % / 4 a	ATC % / 4 a	TM / ATC HR ajustado	p	TM / ATC HR no ajustado	p
Mortalidad / infarto	21,6	16,5	1,49	0,002	1,50	0,002

	Estatinas previas n=1824	No estatinas previas n=12 718	Diferencia estandarizada	p
Edad (años)	63,2 ± 11,2	61,8 ± 12,2	0,12	
Mujeres	31,2	20,8	0,03	
Riesgo cardiovascular				
Diabetes	23,2	21,1	0,05	
Hipertensión	67,5	61,4	0,13	
Hipercolesterolemia	40,6	36,9	0,08	
Tabaquismo actual	42,9	43,5	- 0,01	
Tabaquismo previo	13,5	13,5	0,07	
Otros antecedentes				
EPOC	5,4	5,6	- 0,009	
Enfermedad renal	5,3	4,3	0,05	
Medicación al ingreso				
Aspirina	19,2	16,6	0,07	
IEC	35,8	32,6	0,07	
Betabloqueantes	23,7	20,1	20,1	
CCG				
Múltiples vasos	43,1	43,8	0,09	
IC al ingreso	13,4	17,7		<0,0001
RR (IC 95%)	0,72 (0,62-0,83)			<0,0001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IEC: inhibidores de la enzima de conversión; IC: insuficiencia cardíaca; RR: riesgo relativo

Tabla 2. Ensayo 2. Se ilustra en la parte superior las covariables ajustadas por IPTW (inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento) con la diferencia estandarizada luego del ajuste. La parte inferior, corresponde a la tasa de insuficiencia cardíaca con y sin estatinas previas, y el HR entre ambos grupos luego de IPTW. (Modificado de la cita bibliográfica 2). Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar, y las cualitativas como porcentajes.

agudo previamente tratados con estatinas tienen mejor evolución clínica.

Ensayo 3

Esta investigación observacional tuvo por objetivo evaluar, en pacientes con fibrilación auricular (FA), la anticoagulación post ablación en la prevención del embolismo sistémico y complicaciones hemorrágicas, en subgrupos del score CHADS₂. (3) Se aplicaron diferentes estrategias estadísticas, entre ellas IPTW.

El ajuste de las características basales, ilustrado en la Figura 1, grafica la *diferencia estandarizada pre y post ajuste* por IPTW con un nivel de aceptación <0,10. Para el ejemplo se considera el efecto de la anticoagulación solo en el CHADS₂ ≤1. El resultado se expresó como HR por *IPTW* (punto final primario), por emparejamiento por score de propensión (*PS*), y por el *modelo de riesgos* proporcionales de Cox (puntos finales secundarios).

La Tabla 3 muestra el efecto de la anticoagulación sobre el tromboembolismo y hemorragia mayor en el

CHADS₂ ≤1. (Se analizó también los subgrupos con CHADS₂ = 2 y CHADS₂ ≥3, no considerados para este análisis metodológico). La Figura 2 grafica, post ajuste por IPTW, la incidencia de tromboembolismo y hemorragias mayores con y sin anticoagulación en el subgrupo CHADS₂ ≤1.

Los autores concluyen que en el CHADS₂ ≤1 la anticoagulación, que no ofreció beneficios en la prevención del embolismo, se asoció con mayor tasa de hemorragias.

Ensayo 4

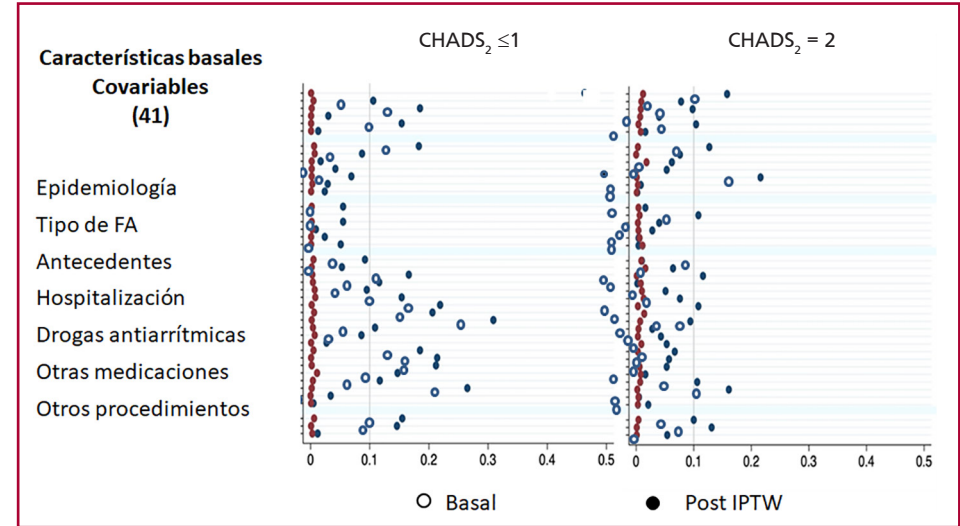
El objetivo de la investigación fue comparar el riesgo (criterio pronóstico) del infarto tipo 2 en relación con el tipo 1. (4) En la Figura 3 se ilustra la diferencia

estandarizada pre y post ajuste por numerosas características basales. Los autores señalan que ambos tipos de infarto tuvieron similar pronóstico. Sin embargo en el análisis en detalle de la Figura 3 se observan diferencias con respecto a la Figura 1 que podrían cuestionar toda conclusión sobre el valor pronóstico independiente del tipo de infarto.

Ensayo 5

Esta investigación tuvo un objetivo diferente a los anteriores. (5) Los autores quisieron evaluar la historia natural de la estenosis aórtica según su gravedad. Si bien un porcentaje significativo de la muestra fue intervenido con implante valvular o reemplazo de la válvula aórtica, los investigadores no pretenden com-

Fig. 1. Ensayo 3. Diferencia estandarizada de más de 40 covariables entre los grupos con y sin anticoagulación, antes y después del ajuste por IPTW en CHADS₂ ≤1 y CHADS₂=2. El valor límite adoptado fue 0,10. El ajuste permitió un buen balance de los confundidores. Obsérvese que la diferencia previa al ajuste era muy superior en el CHADS₂ ≤1, indicando que este era un grupo más heterogéneo en cuanto a las variables de confusión. (Modificado de la cita bibliográfica 3)



FA: fibrilación auricular; IPTW: inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento

Tabla 3. Ensayo 3. Efecto de la anticoagulación post ablación en la fibrilación auricular sobre el tromboembolismo y hemorragias mayores en el subgrupo CHADS₂ ≤1. El resultado, expresado por el HR y su intervalo de confianza se presenta según tres metodologías estadísticas. (Modificado de la cita bibliográfica 3)

CHADS ₂ ≤1	HR (IC95%)	p
Tromboembolismo		
IPTW	0,86 (0,74-1,01)	0,06
Cox multivariado	0,97 (0,85-1,11)	0,67
PS apareado	0,84 (0,71-0,98)	0,03
Hemorragia mayor		
IPTW	1,51 (1,27-1,89)	<0,001
Cox multivariado	1,57 (1,36-1,82)	<0,001
PS apareado	1,50 (1,27-1,78)	<0,001

IPTW: inversa de la probabilidad ponderada de tratamiento; PS: score de propensión

parar los grupos con y sin intervención, sino analizar la evolución espontánea de la enfermedad. Para corregir el probable sesgo resultante de suspender la exposición por la intervención se empleó la metodología IPTW. Fundamentados en los hallazgos presentados en la Tabla 4 (mortalidad con y sin ajuste) los autores concluyen que la población no intervenida representa la evolución natural de la estenosis aórtica.

El estudio observacional

El denominador común de las comunicaciones bibliográficas citadas puede resumirse en los siguientes puntos:

- o diseño: **estudio observacional**
- o objetivo: evaluar el efecto de una **variable de exposición** (intervención o criterio pronóstico) sobre

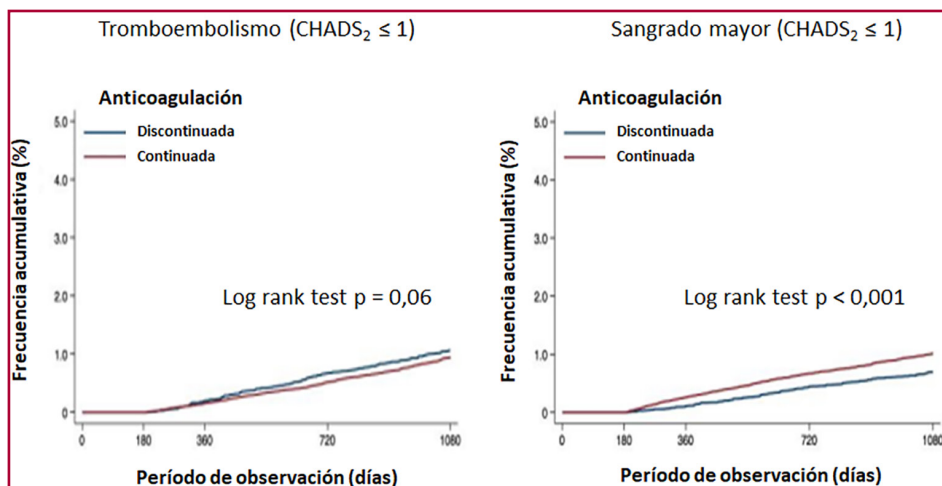


Fig. 2. Ensayo 3. Incidencia de eventos, con y sin anticoagulación post ablación de fibrilación auricular, en la población ajustada por IPTW, en el subgrupo de CHADS₂ ≤ 1. No hubo diferencias en la incidencia de tromboembolismo, pero la hemorragia mayor fue significativamente superior (log rank test) en individuos que continuaron la anticoagulación. (Modificado de la cita bibliográfica 3)

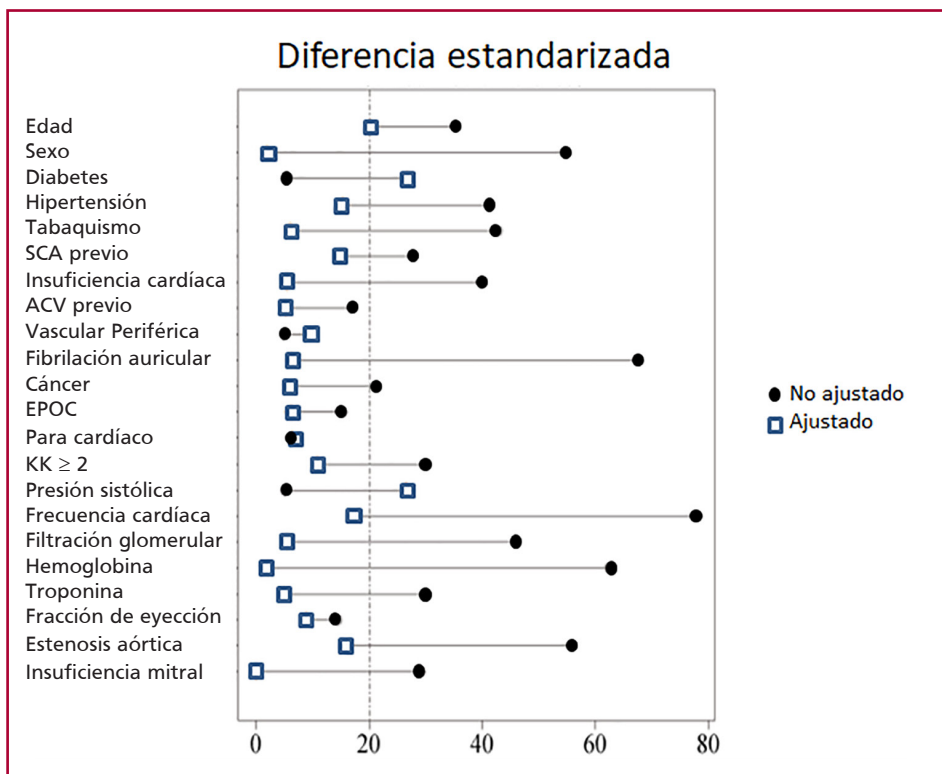


Fig. 3. Ensayo 4. El gráfico es cualitativamente similar al de la Fig. 1. En este caso el límite del ajuste se fijó en 0,20. Obsérvese que las diferencias luego del ajuste, cercana a 0,10, es mucho mayor que en ejemplo anterior. (Modificado de la cita bibliográfica 4)

ACV: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; KK: Killip y Kimball; SCA: síndrome coronario agudo

- una **variable de evolución** (*outcome*, en inglés); se trata de estimar la posible asociación entre ambas.
- o dificultad: las características basales de la muestra podrían afectar la relación anterior, motivo por el cual se denominan **variables de confusión** o simplemente **confundidores**
 - o las variables de confusión, para afectar la asociación de interés, deben asociarse con la variable exposición y con el *outcome*.

Tal vez un ejemplo permita aclarar el tema (Figura 4): la variable de evolución, punto final del estudio o *outcome*, puede asociarse a la variable de exposición

(objetivo de la investigación) pero también a un cierto número de confundidores que pueden condicionar aquella asociación. Por ejemplo, si una intervención, que puede modificar favorablemente el punto final, se indica preferentemente a pacientes de menor edad, ese beneficio podría deberse al tratamiento pero también a que el procedimiento “seleccionó” individuos jóvenes de menor riesgo. (El ejemplo puede extenderse a un ensayo que investiga el valor de un nuevo criterio pronóstico). En otras palabras, todo desbalance en la prevalencia de los confundidores puede alterar la asociación objetivo del estudio.

En los ensayos randomizados (experimentales) la indicación de intervención no resulta de una decisión médica sino del azar, de modo que los confundidores se distribuyen en forma balanceada en ambos grupos, con y sin intervención, por lo que la asociación exposición/*outcome* se “independiza” de sus efectos. Sin embargo el azar puede, en ocasiones, fallar, especialmente si la muestra es de tamaño reducido.

Tabla 4. Ensayo 5. Se compara la mortalidad de una muestra de pacientes con estenosis aórtica de diferente gravedad, con tratamiento médico y luego de ajuste por IPTW. El objetivo fue corregir el probable sesgo resultante de interrumpir la evolución espontánea por la intervención (implante o reemplazo valvular). La ausencia de diferencias indica que el grupo con tratamiento médico no constituye una población seleccionada (sesgada) por la intervención. Ver explicación en el texto. (Modificado de la cita bibliográfica 5).

Estenosis aórtica	Mortalidad (%/4 años)	
	No ajustada	Ajustada
No	13,5	13,5
Leve	25,0	25,0
Leve a moderada	29,9	29,7
Moderada	33,5	33,2
Moderada a grave	45,7	42,2
Grave	44,9	42,0

El procedimiento habitual para resolver la problemática es el **análisis multivariado, regresión logística o el tiempo al evento en el modelo de riesgos proporcionales de Cox** (de aquí en más “modelo de Cox”).

Con esta metodología se analizan en conjunto la variable de exposición y los confundidores (seleccionados por su asociación estadística aislada o aporte bibliográfico previo (**variables independientes**)). (Figura 4). Este procedimiento es habitualmente referido como **ajuste**. Si en el multivariado la exposición alcanza significación estadística, puede concluirse que afecta el *outcome* (**variable dependiente**) ya que esa asociación no está condicionada por los confundidores.

El análisis multivariado requiere una cierta proporción entre el número de variables independientes y la prevalencia / incidencia de la variable de evolución o *outcome*, lo cual en ciertas condiciones limita las posibilidades para aplicar esta metodología.

En la parte 2 de esta revisión nos referiremos a métodos estadísticos más recientes empleados en el análisis estadístico de estudios observacionales.

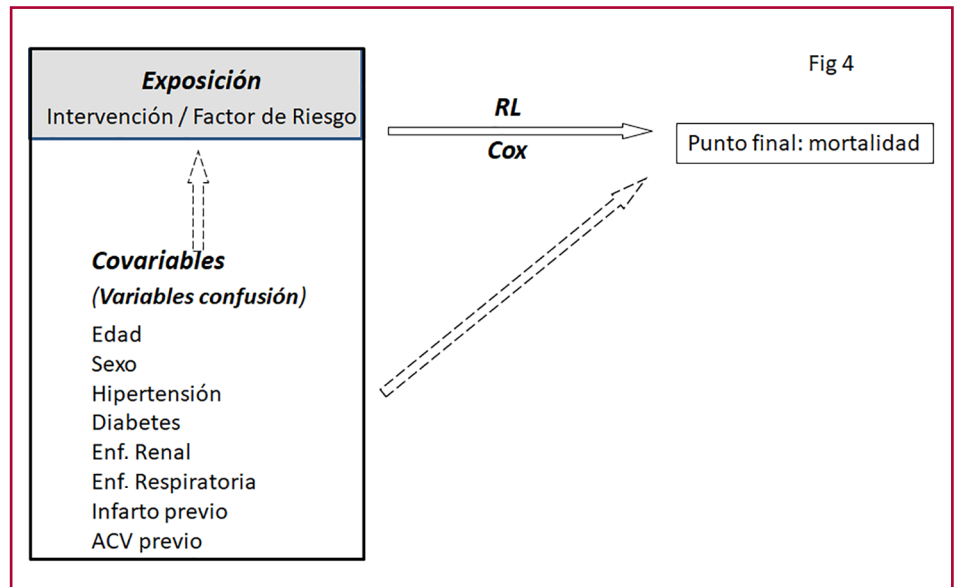
Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Fig. 4. Estudio multivariado.

Se grafica la variable de exposición (intervención o factor de riesgo, según objetivo del estudio) y su posible asociación con la variables de evolución o *outcome* (flecha de trazo continuo). Si las variables de confusión también están asociadas a la exposición y al *outcome* (flechas de trazo discontinuo) podrían atenuar o diluir las asociación exposición / *outcome*. El análisis multivariado del conjunto (cuadro) estima la asociación ajustada de la exposición con el *outcome* independiente de los confundidores.



ACV: accidente cerebrovascular; RL: Regresión logística; Cox: modelo de riesgos proporcionales de Cox.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hannan EL, Samadashvili Z, Cozzens K, Walford G, Jacobs AK, Holmes DR Jr, et al. Comparative outcomes for patients who do and do not undergo percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease in New York. *Circulation* 2012;125:1870-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071811>.
2. Bugiardini R, Yoon J, Mendieta G, Kedev S, Zdravkovic M, Vasiljevic Z, et al. Reduced Heart Failure and Mortality in Patients Receiving Statin Therapy Before Initial Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:2021-33. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.354>.
3. Kanaoka K, Nishida T, Iwanaga Y, Nakai M, Tonegawa-Kuji R, Nishioka Y, et al. Oral anticoagulation after atrial fibrillation catheter ablation: benefits and risks. *Eur Heart J* 2024;45:522-34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad798>.
4. Kanaoka K, Nishida T, Iwanaga Y, Nakai M, Tonegawa-Kuji R, Nishioka Y, et al. Oral anticoagulation after atrial fibrillation catheter ablation: benefits and risks. *Eur Heart J* 2024;45:522-34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad798>.
5. Génereux P, Sharma RP, Cubeddu RJ, Aaron L, Abdelfattah OM, Koulogiannis KP, et al. The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:2101-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.796>.

Análisis de los últimos ensayos clínicos de soporte circulatorio mecánico en el shock cardiogénico y su potencial rol en modificar las guías de práctica

Analysis of the Latest Clinical Trials of Mechanical Circulatory Support in Cardiogenic Shock and their Potential Role in Modifying Practice Guidelines

ELIÁN F. GIORDANINO¹, MTSAC, 

RESUMEN

El shock cardiogénico puede complicar la evolución del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en aproximadamente el 10 % de los casos, y se asocia a elevada mortalidad. Las guías de práctica recomiendan en este contexto el empleo de dispositivos de soporte circulatorio mecánico con base en opinión de expertos o estudios no aleatorizados. Entre 2023 y 2024 se han publicado 3 ensayos clínicos aleatorizados con el empleo de ECMO o Impella, cuyos resultados y posible influencia en las guías de práctica se discuten en la presente revisión.

Palabras clave: Shock cardiogénico - Infarto agudo de miocardio - Guía de práctica clínica - Soporte circulatorio

ABSTRACT

Cardiogenic shock can complicate the course of ST-segment elevation myocardial infarction in approximately 10% of cases and is associated with high mortality. In this context, practice guidelines recommend the use of mechanical circulatory support devices based on expert opinion or non-randomized studies. Between 2023 and 2024, three randomized clinical trials using ECMO or Impella have been published. The results of these trials and their potential impact on practice guidelines are discussed in the present review.

Key words: Shock, Cardiogenic - Myocardial Infarction - Practice Guideline - Circulatory Support

INTRODUCCIÓN

El shock cardiogénico puede ocurrir en aproximadamente el 10 % de los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST, y su mortalidad oscila entre el 40 y el 50 %. (1) Las guías de práctica clínica actuales recomiendan la utilización de dispositivos de soporte circulatorio mecánico de corto plazo en pacientes con shock cardiogénico, con un grado de recomendación IIa y un nivel de evidencia C (Guías Europeas) o B-NR (Guías Americanas), es decir, con base en opinión de expertos o estudios no aleatorizados. (2,3) Sin embargo, luego de los resultados negativos del estudio IABP-Shock II con balón

de contrapulsación intraaórtico en shock cardiogénico por IAM, y con la mejoría en las técnicas de implante de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), en los últimos años se ha visto un aumento significativo de la utilización de estos dispositivos. (4,5) Tres ensayos clínicos aleatorizados que vieron la luz en 2023 y 2024 se encuentran entre los más relevantes en la utilización de dispositivos de soporte circulatorio mecánico de corto plazo en shock cardiogénico publicados hasta el momento, y probablemente generen cambios en las indicaciones, así como el nivel de evidencia, en las guías de práctica. Son los estudios ECMO-CS, ECLS-Shock y el recientemente publicado DanGer-Shock.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:305-311. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20807>

Recibido: 12/03/2024 - Aceptado: 17/06/2024

Dirección para correspondencia: Elián F. Giordanino. E-mail: elianfg@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Clínica Las Condes, Santiago de Chile

Estos estudios analizan la utilización de ECMO e Impella en escenarios de shock cardiogénico, predominantemente en el contexto del IAM. Brevemente, ECMO es un tipo de soporte circulatorio mecánico que extrae sangre del sistema venoso, la oxigena y la devuelve al sistema arterial; puede proporcionar soporte circulatorio y ventilatorio completo en falla cardíaca izquierda, derecha o biventricular. Por otro lado, Impella es una bomba de flujo microaxial percutánea que drena sangre del ventrículo izquierdo a través de un catéter y la expulsa hacia la aorta ascendente, descargando el ventrículo izquierdo. Sin embargo, depende de una oxigenación adecuada de la sangre y de una función cardíaca derecha sin compromiso significativo para garantizar un llenado adecuado del ventrículo izquierdo. En este comentario se abordarán los principales aspectos de cada uno, así como los potenciales cambios en la práctica clínica que surgen de su análisis.

ESTUDIO ECMO-CS

Este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico (solo en República Checa), no ciego, cuyo objetivo fue comparar la implementación rutinaria inmediata de ECMO frente a un tratamiento inicialmente conservador, pero que permitía el uso posterior de ECMO, en pacientes con shock cardiogénico grave o de rápido deterioro. El criterio de valoración primario fue la combinación de muerte por cualquier causa, paro cardiocirculatorio reanimado o implementación de otro dispositivo de soporte circulatorio mecánico a los 30 días. Se evaluaron también otros criterios secundarios como mortalidad por cualquier causa a 30 días y criterios de seguridad. (6)

Se incluyeron pacientes con cualquier tipo de shock cardiogénico grave o de rápido deterioro, lo que corresponde a los estadios D y E de la Clasificación de Shock de la Sociedad para Angiografía Cardiovascular e Intervenciones (SCAI); (7) ello implica inestabilidad hemodinámica con requerimiento de vasopresores para mantener una tensión arterial media mayor de 50 mmHg y deterioro de la función ventricular izquierda; o deterioro hemodinámico (índice cardíaco o tensión arterial sistólica disminuidos con requerimiento de noradrenalina y dobutamina) y metabólico (lactato mayor de 3 mmol/L o saturación venosa central menor de 50 % en dos valores consecutivos, sin tendencia a mejoría) con presión venosa central mayor de 7 mm Hg o presión de enclavamiento mayor de 12 mm Hg para excluir hipovolemia. En el grupo de tratamiento inicial conservador, se permitía pasar a ECMO si luego del primer enfoque terapéutico el paciente presentaba deterioro progresivo, definido como un aumento de 3mmol/L de lactato en comparación con el valor más bajo de las 24 horas previas. Se excluyeron pacientes con shock por tromboembolismo pulmonar o taponamiento cardíaco, pacientes con miocardiopatía hipertrófica, así como potenciales contraindicaciones para el uso de ECMO (enfermedad arterial periférica grave

que imposibilite canulación, sangrado significativo, insuficiencia aórtica moderada o grave o disección aórtica, entre otros).

Entre septiembre de 2014 y enero de 2022 se incluyeron 58 pacientes en el grupo ECMO inicial, y 59 pacientes en el grupo conservador, de lo que puede deducirse que el reclutamiento fue relativamente lento, probablemente por haberse llevado a cabo en 4 centros de un único país. Es de destacar que la población del estudio comprendía pacientes con una mediana de edad de 66 años (rango intercuartílico, RIC, 56-70), mayor que aquella en la que suele utilizarse este tipo de soporte circulatorio mecánico en nuestro medio y en gran parte del mundo. El 73,5 % eran hombres, la etiología predominante del shock cardiogénico fue el IAM (65 % de los casos, con y sin elevación del segmento ST o por complicación mecánica), mientras que 23,1 % fueron por descompensación de una insuficiencia cardíaca crónica. Aproximadamente el 11 % de los pacientes había presentado paro cardiorrespiratorio. La mediana de lactato fue 5 mmol/L (RIC 3,2-8,0) y la de la puntuación vasoactivo-inotrópicos, una medición de la dosis global de vasoactivos, fue de 61 (RIC 30-124), ambos en rangos relativamente elevados.

No hubo diferencias significativas en el criterio de valoración primario compuesto ni en la mortalidad por cualquier causa a 30 días o paro cardiocirculatorio reanimado. Sin embargo, el 39 % de los pacientes en el grupo conservador requirió posteriormente escalar a soporte con ECMO, sin diferencias en los criterios de valoración cuando se analizaron por intención de tratar o por protocolo. En cuanto a los puntos de seguridad, si bien no se alcanzó significancia estadística, se observó mayor número de eventos de sangrado, sobre todo al observar los datos suplementarios de los pacientes tratados por protocolo (30,9% vs. 13,9 %, $p = 0,067$).

Entre las limitaciones del estudio, además de las ya señaladas, se puede mencionar que la muestra se calculó asumiendo que habría una disminución del 50 % en el criterio de valoración primario, lo que puede ser excesivo y aumentar la probabilidad de error tipo II, es decir, un “falso negativo” en una muestra que terminó siendo relativamente pequeña. Concomitantemente, y al haber sido diseñado para encontrar una diferencia en el criterio de valoración primario compuesto, los resultados de los criterios de valoración secundarios deben tomarse como generadores de hipótesis, y el tamaño muestral no permitió los análisis de subgrupos.

¿Qué mensajes nos deja este primer ensayo clínico? Podría argumentarse que los pacientes estaban con una dosis alta de vasopresores o inotrópicos al momento de la aleatorización, por lo que surge el interrogante de cómo habrían sido los resultados si se hubiera implementado una estrategia con ECMO aún más temprana, con dosis de vasoactivos más bajas. Pero es cierto que dosis elevadas no eran una exigencia del protocolo, y que en los criterios de inclusión las dosis con las que los pacientes podían ser incorporados eran sustancialmente más bajas; esto refleja quizás que

eran pacientes verdaderamente en estadio D y E de la clasificación de shock de SCAI, en los que rápidamente debió escalarse el soporte farmacológico. Por otro lado, el protocolo permitía usar ECMO en el grupo conservador si el paciente no se estabilizaba rápidamente, y ello de hecho ocurrió en el 39 % de los casos. Esto podría indicarnos que no hay mayor daño en tomar una estrategia inicial de tratamiento farmacológico, incluso en pacientes graves, pero que debe mantenerse un monitoreo estricto que permita escalar rápidamente a una estrategia con ECMO de no haber una respuesta favorable. Ello permitiría evitar las complicaciones que surgen del uso irrestricto de estos dispositivos, que se vieron aumentadas en este estudio si bien no alcanzaron significancia estadística probablemente por el tamaño muestral.

ESTUDIO ECLS-SHOCK

El estudio ECLS-Shock fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, no ciego, realizado en Europa (Alemania y Eslovenia), que evaluó si la utilización temprana rutinaria de ECMO en shock cardiogénico por IAM reduce la mortalidad por cualquier causa a los 30 días, comparada con el tratamiento habitual. (8) Se analizaron también como criterios de valoración secundarios la necesidad de nueva revascularización, terapia sustitutiva renal, tiempo en terapia intensiva, tiempo a la estabilización o duración de vasopresores, entre otros, así como puntos de seguridad (complicaciones vasculares isquémicas, sangrado, accidente cerebrovascular o embolia sistémica).

Incluyó pacientes con IAM y shock cardiogénico, definido como hipotensión arterial (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg por más de 30 minutos, o requerimiento de vasopresores para mantener esa cifra) con lactato elevado (mayor de 3 mmol/L) y con signos de hipoperfusión orgánica (alteración de conciencia, extremidades frías o diuresis menor de 30 mL/hora), es decir, shock cardiogénico estadio C o mayor en la clasificación SCAI. Se excluyeron pacientes con shock por complicaciones mecánicas del IAM, paro cardiorrespiratorio mayor de 45 minutos, enfermedad arterial periférica grave que imposibilitara la canulación en ECMO, shock mayor de 12 horas de evolución, o pacientes mayores de 80 años. De los 877 pacientes cribados entre junio de 2019 y noviembre de 2022, se incluyeron 417 en el análisis final, haciéndolo el estudio con mayor número de pacientes hasta la fecha en este escenario clínico.

El diseño del estudio fue prolijo. Se solicitaba inicio temprano de ECMO, ya con la angiografía inicial (de preferencia antes de la revascularización), se recomendaba fuertemente el uso de cánula femoral de perfusión anterógrada para reducir el riesgo de isquemia de miembro inferior y, a diferencia del estudio ECMO-CS, se detallaban pautas para el manejo de ECMO en unidad de cuidados intensivos, criterios para la descarga del ventrículo izquierdo y para el destete del dispositivo.

El 81,3 % de pacientes era de sexo masculino, la mediana de edad fue 63 años (RIC 56-70); dos tercios de los IAM fueron con elevación del segmento ST y el vaso culpable más frecuente fue la descendente anterior (47,6 %), si bien dos tercios tenían enfermedad de múltiples vasos. Aunque se contemplaba la realización de cirugía de revascularización miocárdica de urgencia, la estrategia de revascularización predominante fue la angioplastia primaria (96,6 % de los casos).

Como se mencionó previamente, el estudio fue diseñado para incluir pacientes graves, verdaderamente en shock cardiogénico, debido a que teóricamente el beneficio del soporte circulatorio mecánico sería más claro en esta población. Sin embargo, la población resultante fue quizás más enferma que lo esperado: 77,7 % de los pacientes presentó paro cardiorrespiratorio antes de la aleatorización, 86,3 % requirió ventilación mecánica invasiva, 95,4 % presentaba alteración del estado de conciencia y la mediana de lactato fue de 6,9 mmol/L. Consecuentemente, el 48,4 % de los pacientes se encontraba en estadio D o E de la clasificación SCAI de shock, y la mortalidad a 30 días fue 48,4 %, mayor que lo reportado en otros estudios. (4,9)

Respecto de los resultados del estudio, no hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas a 30 días en el grupo tratado con estrategia temprana de ECMO comparado con el grupo control: 47,8 vs. 49 %, riesgo relativo (RR) 0,98 (IC 95% 0,80-1,19; $p = 0,81$). Adicionalmente, los criterios de valoración secundarios fueron similares en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en ninguno de los subgrupos establecidos. Sin embargo, sí hubo diferencias significativas en los criterios de seguridad: el grupo ECMO presentó mayor tasa de sangrado moderado o grave (23,4 % vs. 9,6%; RR 2,44, IC 95% 1,50-3,95) y complicaciones isquémicas vasculares (11% vs. 3,8 %; RR 2,86, IC 95% 1,31-6,25).

Algunas limitaciones del estudio incluyen la falta de ciego, difícil de implementar en este tipo de intervenciones, y la inclusión, para ampliar la validez externa, de centros tanto con mediano como con alto volumen de pacientes en ECMO, lo que hizo que participaran muchos centros que incluyeron pocos pacientes, y cuya menor experiencia pudiera haber influido en los resultados. Sin embargo, en el análisis *post-hoc* no hubo diferencias según el volumen de pacientes de los centros. Si bien el 12,5 % de los pacientes del grupo control se cruzó a la utilización de ECMO, no hubo diferencias en el análisis por intención de tratar comparado con el análisis por protocolo. Sin embargo, cabe destacar que el 15,8% de los pacientes en el grupo control recibió otro tipo de soporte circulatorio mecánico, principalmente Impella, lo que puede haber atenuado las diferencias entre los grupos. Finalmente, el aumento de la poscarga que produce la utilización de ECMO en este contexto puede ser deletéreo y si bien en el estudio se establecieron criterios para la descarga ventricular izquierda, solo decidió utilizarse en el 5,8 % de los pacientes.

Cuando nos preguntamos cuál es la interpretación y el impacto en la práctica actual de este estudio es

imprescindible poner los resultados en perspectiva y analizar la patogenia del shock cardiogénico en el IAM. Puede que en una población tan gravemente enferma como la del ECLS-Shock ningún tratamiento actual, incluyendo la utilización temprana de ECMO, tenga el suficiente peso como para marcar una diferencia con el tratamiento estándar: la revascularización temprana. El material suplementario muestra que en ambos grupos en las primeras 24-36 horas los elevados niveles iniciales de lactato se normalizan, y hay mejoría en el filtrado glomerular. Concomitantemente, el tiempo a la estabilización fue relativamente corto (mediana de 3,1 días) si se lo compara con otras etiologías de shock cardiogénico, y por ello en el grupo ECMO la necesidad del soporte fue por una mediana de 2,7 días. Si a esto sumamos que el potencial beneficio del sostén circulatorio del ECMO puede haberse visto contrarrestado parcialmente por su mayor tasa de complicaciones y el aumento de la poscarga que produce, entonces es menester reconsiderar el enfoque actual de estos pacientes en algunas situaciones. De hecho, en el trabajo publicado, en su presentación en el Congreso Europeo de Cardiología 2023 y en diversas entrevistas, los autores señalan que debiera replantearse el uso rutinario de ECMO en esta población.

METAANÁLISIS DE DATOS INDIVIDUALES SOBRE ECMO EN SHOCK CARDIOGÉNICO POR IAM

Luego de la publicación del ECMO-CS y el ECLS-Shock, los dos ensayos clínicos aleatorizados más grandes en la utilización de ECMO en este contexto, Zeymer y cols. realizaron un metaanálisis basado en datos de pacientes individuales de estos estudios y dos más pequeños. (10) Se incluyeron solo los pacientes con shock cardiogénico por IAM, un total de 567, con mediana de edad de 64 años (RIC 57-71), 81% hombres, 68 % con IAM con elevación del segmento ST. Los pacientes presentaron al momento de la aleatorización una mediana de pH de 7,21 (RIC 7,09-7,31), lactato de 6,5 mmol/L (RIC 4,1-9,9) y una creatinina de 1,3 mg/dL (RIC 1,1-1,6). En la Tabla 1 se resumen los principales resultados del metaanálisis, que tuvo como criterio de valoración primario muerte por cualquier causa a 30 días.

No hubo diferencias en la este punto final, pero sí mayor tasa de complicaciones asociadas como sangrado moderado a grave, o complicaciones vasculares periféricas. Por eso en este metaanálisis se concluye que el uso temprano irrestricto de ECMO en el shock cardiogénico por IAM no aumenta la sobrevida. Resta evaluar si el soporte circulatorio mecánico con dispositivos que no aumenten la poscarga del ventrículo izquierdo sino que por el contrario la disminuya, puede ser beneficioso. Esto es en parte lo que viene a responder el estudio DanGer-Shock.

ESTUDIO DANGER-SHOCK

El estudio DanGer-Shock fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, no ciego, realizado en Europa (Reino Unido, Alemania y Dinamarca), que comparó la utilización rutinaria del dispositivo Impella CP en shock cardiogénico por IAM con el tratamiento habitual. (11) El criterio de valoración primario fue mortalidad por todas las causas, en este caso a 180 días, un criterio de valoración primario que se extraña en la cardiología moderna, donde muchos de los ensayos clínicos se basan en puntos de valoración combinados, a veces sin una clara relación fisiológica entre sus componentes, con estrategias de análisis como *win-ratio* para ser considerados con resultado positivo. Se analizaron también como criterios de valoración secundarios un combinado que incluía la necesidad de escalar con el soporte circulatorio mecánico, trasplante cardíaco o muerte y, por otro lado, la cantidad de días vivo fuera del hospital. Adicionalmente, se incluyeron criterios de valoración de seguridad, como complicaciones vasculares isquémicas, sangrado, accidente cerebrovascular, requerimiento de terapia sustitutiva renal, entre otros.

A diferencia del ECLS-Shock y el ECMO-CS que incluyeron pacientes con IAM con y sin elevación del segmento ST, el DanGer-Shock solo incorporó pacientes con shock cardiogénico secundario a IAM con elevación del segmento ST, definido el shock como hipotensión arterial (tensión arterial sistólica menor de 100 mmHg o requerimiento de vasopresores), hipoperfusión tisular (lactato mayor o igual a 2,5 mmol/L) y fracción

Tabla 1. Resultados del metaanálisis de Zeymer y cols. (10)

	ECMO (n=284)	Control (n=283)	Odds Ratio (IC 95%)
Criterio de valoración primario			
Muerte por cualquier causa a 30 días	46 %	48 %	0,93 (0,66-1,29)
Criterios de valoración secundarios			
Sangrado moderado a grave a 30 días (BARC 3-5)	25 %	12 %	2,44 (1,55-3,84)
Accidente cerebrovascular a 30 días	4 %	3 %	1,41 (0,56-3,57)
Complicaciones isquémicas vasculares periféricas a 30 días	11 %	4 %	3,53 (1,70-7,34)

BARC: British Academic Research Consortium; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea

de eyección del ventrículo izquierdo menor de 45 %. Se excluyeron pacientes con falla ventricular derecha significativa (dado que, a diferencia del ECMO, el dispositivo Impella permite asistir solo un ventrículo), con shock por complicaciones mecánicas del IAM o que permanecían con deterioro de conciencia luego de un paro cardiorrespiratorio extrahospitalario. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a Impella vs. tratamiento habitual antes o hasta 12 horas después de la revascularización, dependiendo del momento del diagnóstico del shock cardiogénico. Se permitía escalar a soporte circulatorio mecánico en el grupo control, pero no a Impella CP para evitar un entrecruzamiento significativo (el cual terminó siendo solo del 1,7 %). En forma similar al ECLS-Shock, se establecieron criterios para el manejo de Impella en unidad de cuidados intensivos, para escalar a otro soporte circulatorio mecánico y para el destete del dispositivo.

Entre enero de 2013 y julio de 2023 se incluyeron 179 pacientes en el grupo Impella y 176 pacientes en el grupo de manejo habitual. El reclutamiento fue lento; de hecho el estudio originalmente incluiría solo centros de Dinamarca, pero debido a esta lentitud se incorporaron centros de Alemania en 2019 y de Reino Unido en 2021, haciendo que la mayoría de los pacientes se aleatorizaran a partir del 2019. La población del estudio tuvo una mediana de edad de 67 años y 79,2 % eran hombres. El 55,5 % de los pacientes presentaba shock cardiogénico en estadio C de la clasificación SCAI y la mediana del nivel de lactato fue de 4,5 mmol/L (RIC 3,3-7,1). Al excluirse los pacientes reanimados de un paro cardiorrespiratorio que permanecían con una Escala de Glasgow menor de 8, solo el 20,3 % había presentado este evento, contra 77,7 % en el ECMO-CS y 11% en el ECLS-Shock. Es interesante notar que el tiempo desde el inicio de los síntomas a la aleatorización en el grupo Impella y control fue de 4,8 horas (RIC 2,4-12,8) y 3,8 horas (RIC 2,2-9,4), respectivamente, y el tiempo desde la aleatorización al implante de Impella fue de 14 minutos (RIC 8-29), por lo que la mayoría de los pacientes del grupo Impella se encontraba bajo soporte circulatorio mecánico en las primeras 5 horas desde el inicio de los síntomas.

Respecto de los resultados, la mortalidad por cualquier causa fue del 45,8 % en el grupo Impella y 58,5 % en el grupo de atención estándar, con Hazard Ratio (HR) 0,74; IC 95% 0,55-0,99; $p = 0,04$, con una reducción del riesgo absoluto del 12,7 % y un número necesario a tratar para evitar una muerte de tan solo 8. En el material suplementario puede observarse que la mayoría de las muertes fueron de causa cardíaca y ocurrieron en los primeros 30 días. El análisis de subgrupos evidencia que los pacientes con mayor tensión arterial sistólica al inicio se beneficiaron menos, algo que los autores remarcan que puede deberse a que estos dispositivos disminuyen su eficiencia con una poscarga elevada. Adicionalmente, hay tendencia a mayor beneficio en los pacientes por debajo de la mediana de edad de 67 años, lo que sería más cercano a nuestro contexto

de soporte circulatorio mecánico y al de otros países, como puede observarse en el recientemente publicado registro de Impella del *Cardiogenic Shock Working Group* donde el promedio de edad fue de 58,6 años. (12) En cuanto al criterio de valoración secundario, también favoreció al grupo Impella (52,5 % vs. 63,6 %; HR 0,72; IC 95% 0,55-0,95). Sin embargo, la utilización de estos dispositivos se asoció a mayores eventos adversos, con mayor incidencia del criterio de valoración de seguridad compuesto (hemorragia grave, isquemia de las extremidades, hemólisis, fallo del dispositivo o empeoramiento de la insuficiencia aórtica), 24% en el grupo Impella y 6,2% con tratamiento estándar (HR 4,74; IC 95% 2,36-9,55). Esto implica un número necesario para dañar de 5 pacientes, lo que refleja la alta tasa de complicaciones de estos dispositivos, incluso en centros de alto volumen. Hubo con Impella mayor incidencia de hemorragia moderada o grave (21,8 % vs. 11,9 %; HR 2,06, IC 95% 1,15-3,66), isquemia de las extremidades (5,6 % vs. 1,1 %; HR 5,15, IC 95% 1,11-23,84), terapia sustitutiva renal (41,9 % vs. 26,7 %; HR 1,98, IC 95% 1,27-3,09) y sepsis con hemocultivo positivo (11,7 % vs. 4,5 %; HR 2,79, IC 95% 1,20-6,48).

Entre las limitaciones del estudio, además de las ya mencionadas, podemos apreciar que el protocolo fue minucioso en el manejo de los pacientes, pero también en la selección de los mismos, y puede observarse que de 1211 pacientes tamizados se aleatorizaron 355, lo que limita parcialmente su validez externa y nos obliga a poner en contexto que la significativa reducción de mortalidad de este estudio no debiera extrapolarse a todos los escenarios de shock cardiogénico. Por otro lado, es importante mencionar que en el análisis secundario de tratamiento por protocolo, y no por intención de tratar (pero sin ajustar por multiplicidad y excluyendo a los pacientes que recibieron Impella en el grupo control y a los que no lo recibieron en el grupo Impella) el beneficio en sobrevida fue limítrofe (HR 0,77; IC 95% 0,57-1,03), quizás en parte por menor número de pacientes.

Con estos resultados, cabe entonces preguntarse cuál es el impacto del estudio DanGer-Shock. Existen pocos estudios que han mostrado un beneficio en la sobrevida del shock cardiogénico secundario a IAM: el Shock-trial en 1999 con la revascularización precoz, (13) el CULPRIT-SHOCK con la revascularización inicial solo del vaso culpable (14) y ahora el DanGer-Shock con el uso de Impella. Solo el DanGer-Shock redujo la mortalidad por cualquier causa como criterio de valoración primario.

Si bien es cierto que hubo más eventos adversos en el grupo Impella, pareciera que no tienen el suficiente peso para opacar el beneficio de mortalidad 26% menor con estos dispositivos. Recordemos que el punto de valoración primario fue mortalidad por todas las causas y no solamente mortalidad cardiovascular, por lo que los pacientes asignados al tratamiento, incluso teniendo mayores complicaciones, tuvieron una mayor sobrevida, que al final del día es lo más relevante en el enfoque de un tratamiento médico. De todas formas,

debemos tener en cuenta que en centros con menor experiencia en Impella o en un escenario diario fuera de la rigurosidad de un ensayo clínico, el aumento de la tasa de complicaciones potencialmente podría contrarrestar el beneficio, principalmente si se asocia a otros dispositivos. (15)

RESUMIENDO LA EVIDENCIA

Los estudios ECMO-CS y ECLS-Shock, así como su metaanálisis, han sido los más importantes llevados a cabo en el campo de ECMO y shock cardiogénico en los últimos tiempos. El tercer estudio que estaba esperándose en un contexto similar era el EURO-Shock, pero lamentablemente tuvo que ser suspendido antes de finalizar el reclutamiento debido a la pandemia por COVID-19; incluyó solo 35 pacientes sin aportar datos concluyentes, pero pudo incluirse en el mencionado metaanálisis. (16) Estos estudios han mostrado que no habría un beneficio en sobrevida a 30 días con la utilización temprana de ECMO en shock cardiogénico secundario a IAM y sí una mayor tasa de complicaciones cuando se los compara con un tratamiento estándar. Lejos está esto de significar que no debe utilizarse más ECMO. Recordemos, de hecho, que el 39 % de los pacientes del grupo control en el ECMO-CS requirieron posteriormente soporte con ECMO (algo contemplado en el protocolo, que comparaba el inicio temprano contra un inicio conservador que permitía luego el uso de ECMO si era necesario). El 12,5 % de los pacientes del grupo control del ECLS-Shock también necesitaron de este dispositivo, y si agregamos que el 15,8% del grupo control requirió otro dispositivo de soporte circulatorio mecánico, principalmente Impella, vemos que en ambos estudios aproximadamente 1 de cada 3 pacientes asignados a un manejo médico terminaron utilizando ECMO u otro dispositivo. Es decir, sigue habiendo un rol incluso en shock cardiogénico por IAM. Ahora bien, visto desde la otra perspectiva, ECMO se asoció a mayor tasa de complicaciones sin una ventaja en sobrevida por utilizarlo inicialmente incluso en casos graves, y 2 de cada 3 pacientes con tratamiento médico no lo requirieron. Es decir, una estrategia de uso temprano irrestricto en todos los pacientes no estaría avalada por la evidencia: se puede estabilizar al paciente inicialmente con un soporte farmacológico, priorizar la revascularización temprana y en caso de no haber respuesta considerar el soporte circulatorio mecánico.

Es esencial en este punto considerar que ECMO no es un tratamiento en sí mismo sino un puente a otra estrategia, un sostén circulatorio, y que siempre debe enfocarse en paralelo la resolución de la etiología que llevó al shock cardiogénico. El IAM no es la excepción, y la revascularización precoz del vaso culpable es el tratamiento estándar del shock cardiogénico que debe primar, haciendo que muchas veces el uso agregado de un soporte con ECMO no aporte un beneficio adicional real y sí aumente las complicaciones.

En contrapartida a los resultados negativos en los estudios con ECMO, el DanGer-Shock ha puesto la mirada sobre los potenciales beneficios de Impella en el shock cardiogénico secundario a IAM con elevación del segmento ST, donde produjo una disminución del 26 % de la mortalidad por cualquier causa a 180 días. A diferencia de ECMO, donde se produce un aumento de la poscarga, Impella logra descargar el ventrículo izquierdo mediante el impulso del flujo sanguíneo en forma anterógrada desde el ventrículo hacia la aorta. Algunos estudios pequeños o en modelos animales habían dado indicios de que este mecanismo podría tener beneficios en limitar la extensión del infarto mediante el aumento de la perfusión coronaria, la disminución del consumo miocárdico de oxígeno y la activación de cascadas de señales cardioprotectoras. (17-19) Sumado a esto, en grandes registros de Europa y Estados Unidos que compararon ECMO con Impella en este contexto, se vio un beneficio a favor de Impella con menor tasa de complicaciones y menor mortalidad hospitalaria. (20) Resta evaluar si estudios en marcha como el REVERSE (NCT03431467), ANCHOR (NCT04184635) y el UNLOAD (NCT05577195), que analizarán una estrategia de ECMO con descarga del ventrículo izquierdo mediante Impella o balón de contrapulsación intraaórtico, logran redimir el papel de estos dispositivos en diferentes escenarios.

Es importante tener en cuenta que Impella también se asoció a complicaciones, por lo que tampoco debiera usarse en forma irrestricta. De hecho, un dato interesante que muestran algunos registros como el del *Cardiogenic Shock Working Group* es que la tasa de complicaciones aumenta considerablemente cuando se asocia al uso de otros dispositivos de soporte circulatorio mecánico y en ese contexto pareciera perder el beneficio e incluso mostrar perjuicio. (12,21) Cabe destacar que en este registro se utilizó Impella de alto flujo, 5.0 y 5.5, un dispositivo que aporta mayor flujo que el Impella CP y que puede otorgar soporte circulatorio completo y no solamente como soporte parcial o como estrategia de descarga ventricular en asociación con otro dispositivo. Esto abre el interrogante de si en esta población de pacientes debiera preferirse el uso de Impella por sobre ECMO y, en el caso de usarse en combinación inicialmente, proceder precozmente al destete de ECMO para continuar el soporte solo con Impella de alto flujo.

CONCLUSIONES

Estos estudios nos obligan a replantear el uso de dispositivos de soporte circulatorio mecánico en un escenario clínico como el del shock cardiogénico por IAM donde la mortalidad sigue siendo elevada. Debería priorizarse la revascularización del vaso culpable y pareciera razonable adoptar una estrategia inicial de soporte farmacológico, y recurrir a ECMO en casos refractarios y seleccionados para disminuir las complicaciones. De ser en contexto de IAM con elevación del

segmento ST, el uso temprano de Impella contribuiría a disminuir la mortalidad. Adicionalmente, en los casos que se requiera soporte biventricular o de haber falla ventilatoria concomitante, ECMO sigue siendo el dispositivo de elección.

¿Cómo podrían modificarse las guías con estos estudios? Probablemente en el caso del shock cardiogénico por IAM, la utilización temprana y rutinaria de ECMO no sea recomendada (Clase III, Nivel B o Clase 3, Nivel B-R según las guías consideradas). Por otro lado, si el shock cardiogénico es por IAM con elevación del ST, de estar disponible, seguramente se privilegiará el uso de Impella (Clase IIa Nivel B o Clase IIa Nivel B-R).

Finalmente, la experiencia del centro y la selección adecuada del paciente para disminuir las complicaciones y maximizar los beneficios, así como el tratamiento exhaustivo de la etiología de base desde el primer momento, siguen siendo los pilares del uso exitoso de cualquier dispositivo de soporte circulatorio mecánico.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses del autor en la web)

BIBLIOGRAFÍA

- Helgestad OK, Josiassen J, Hassager C, Jensen LO, Holmvang L, Sørensen A, et al. Temporal trends in incidence and patient characteristics in cardiogenic shock following acute myocardial infarction from 2010 to 2017: a Danish cohort study. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1370-8. <https://doi.org/10.1002/ehj.1566>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263-e421.
- Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, et al; IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012;367:1287-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410>
- Becher PM, Schrage B, Sinning CR, Schmack B, Fluschnik N, Schwarzl M, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiopulmonary Support. *Circulation*. 2018;138:2298-300. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036691>
- Ostadal P, Rokytá R, Karasek J, Kruger A, Vondráková D, Janotka M, et al; ECMO-CS Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Therapy of Cardiogenic Shock: Results of the ECMO-CS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2023;147:454-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062949>
- Naidu SS, Baran DA, Jentzer JC, Hollenberg SM, van Diepen S, Basir MB, et al. SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:933-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.018>
- Thiele H, Zeymer U, Akin I, Behnes M, Rassaf T, Mahabadi AA, et al; ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal Life Support in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2023;389:1286-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307227>
- Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2017;377:2419-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>
- Zeymer U, Freund A, Hochadel M, Ostadal P, Belohlavek J, Rokytá R, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with infarct-related cardiogenic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2023;402:1338-46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01607-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01607-0)
- Møller JE, Engstrøm T, Jensen LO, Eiskjær H, Mangner N, Polzin A, et al; DanGer Shock Investigators. Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J v* 2024;390:1382-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312572>
- Fried J, Farr M, Kanwar M, Uriel N, Hernandez-Montfort J, Blumer V, et al. Clinical outcomes among cardiogenic shock patients supported with high-capacity Impella axial flow pumps: A report from the Cardiogenic Shock Working Group. *J Heart Lung Transplant* 2024;43:1478-88. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2024.05.015>
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625-34. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410901>
- Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al; CULPRIT-SHOCK Investigators. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2017;377:2419-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>
- Yeo I, Axman R, Lu DY, Feldman DN, Cheung JW, Minutello RM, et al. Impella Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Observational Study. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e032607. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032607>
- Banning AS, Sabaté M, Orban M, Gracey J, López-Sobrinho T, Massberg S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation or standard care in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: the multicentre, randomised EURO SHOCK trial. *EuroIntervention* 2023;19:482-92. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-23-00204>
- Meyns B, Stolinski J, Leunens V, Verbeken E, Flameng W. Left ventricular support by catheter-mounted axial flow pump reduces infarct size. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1087-95. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00084-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00084-6)
- Kapur NK, Qiao X, Paruchuri V, Morine KJ, Syed W, Dow S, et al. Mechanical Pre-Conditioning With Acute Circulatory Support Before Reperfusion Limits Infarct Size in Acute Myocardial Infarction. *JACC Heart Fail* 2015;3:873-82. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.06.010>
- Alqarqaz M, Basir M, Alaswad K, O'Neill W. Effects of Impella on Coronary Perfusion in Patients With Critical Coronary Artery Stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e005870. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005870>
- Bogerd M, Ten Berg S, Peters EJ, Vlaar APJ, Engström AE, Otterspoor LC, et al. Impella and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail*. 2023;25:2021-31. <https://doi.org/10.1002/ehj.3025>
- Yeo I, Axman R, Lu DY, Feldman DN, Cheung JW, Minutello RM, et al. Impella Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Observational Study. *J Am Heart Assoc* 2024;13:e032607. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.032607>

A un siglo del Premio Nobel de Willem Einthoven (1860-1927) y el desarrollo de la electrocardiografía

A Century after Willem Einthoven's Nobel Prize (1860-1927) and the Development of Electrocardiography

CAMILA AMPUERO ACUÑA¹, ALEJANDRO DONOSO FUENTES¹

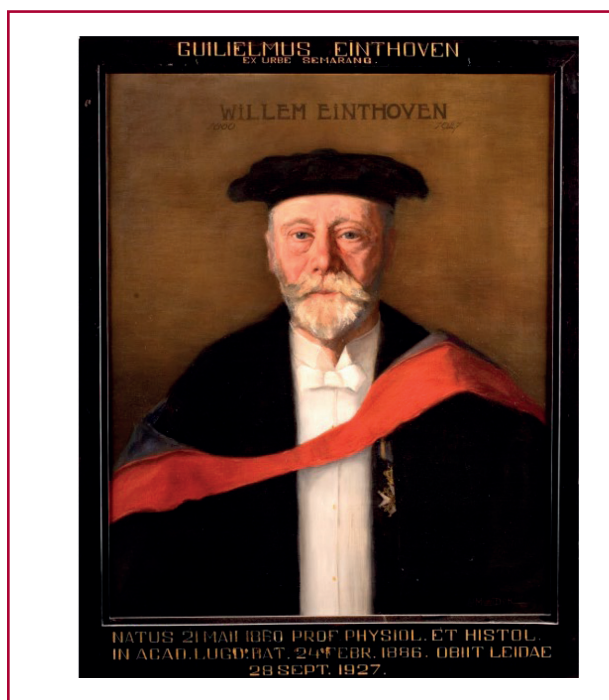
A cien años de la entrega del Premio Nobel de Fisiología o Medicina a Willem Einthoven (1860-1927) por su invento del galvanómetro de cuerda, actualmente conocido como electrocardiógrafo, este sigue siendo la herramienta diagnóstica de laboratorio cardiovascular más comúnmente utilizada para la evaluación de los trastornos de conducción cardíaca y enfermedad isquémica, pues es fidedigna, no invasiva y de bajo costo.

A continuación, se efectúa una reseña de la vida de tan notable médico y fisiólogo holandés, y se revisa parte de la historia del electrocardiógrafo, que concluyó con la instauración definitiva del dispositivo y el nacimiento de la electrocardiografía clínica.

La actividad eléctrica del corazón humano fue registrada por primera vez a fines del siglo XIX por el fisiólogo británico August Desiré Waller (1856-1922). Durante el mes de mayo de 1887, en el *St. Mary's Hospital*, del céntrico barrio londinense de Paddington, obtuvo un registro (entonces llamado electrograma) utilizando electrodos de superficie torácicos y un electrómetro capilar, dispositivo previamente desarrollado en 1873 por el físico francés Gabriel Lippmann (1845-1921). (1) El trazado era rudimentario y pobre en detalles, debido a la inercia del mercurio, y mostraba apenas dos deflexiones, la despolarización y la repolarización ventricular. Waller no estaba muy confiado en su utilidad; incluso mucho tiempo después (1911) señalaba: “No creo que la electrocardiografía vaya a tener alguna aplicación práctica en un hospital.... Se usará poco, o de vez en cuando en el caso de que haya que registrar una anomalía rara del pulso cardíaco.” (2)

Sin embargo, es opinión generalizada que la electrocardiografía moderna nació con el médico y fisiólogo holandés Willem Einthoven (1860-1927) (Figura 1).

Einthoven nació el 21 de mayo de 1860 en la ciudad de Semarang, en la isla de Java, actualmente perteneciente a Indonesia. Fue el tercero de seis hijos del



(En: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Portrait_of_W._\(Willem\)_Einthoven,_professor_of_Physiology_and_Histology_at_Leiden_University_Icones_332.tiff](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Portrait_of_W._(Willem)_Einthoven,_professor_of_Physiology_and_Histology_at_Leiden_University_Icones_332.tiff). Dominio público)

Fig. 1. Retrato de Willem Einthoven, profesor de fisiología e histología en la Universidad de Leiden (1926). Autor: Albertus Jan Marinus van Dijk (1892-1967).

segundo matrimonio de Jacob Einthoven, con Louise Marie Mathilde Caroline de Vogel. Cuando murió su padre, Willem tenía apenas seis años. Cuatro años después, en 1870, junto a su familia se estableció en la ciudad de Utrecht, Holanda.(3)

El joven Einthoven intentó seguir los pasos de su padre, e ingresó en 1878 a la Universidad de Utrecht

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:312-315. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20801>

Dirección para correspondencia: Camila Ampuero Acuña. E-mail: camila.ampuero.a@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Unidad de Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Clínico Dra. Eloísa Díaz I. La Florida. Santiago. Chile.

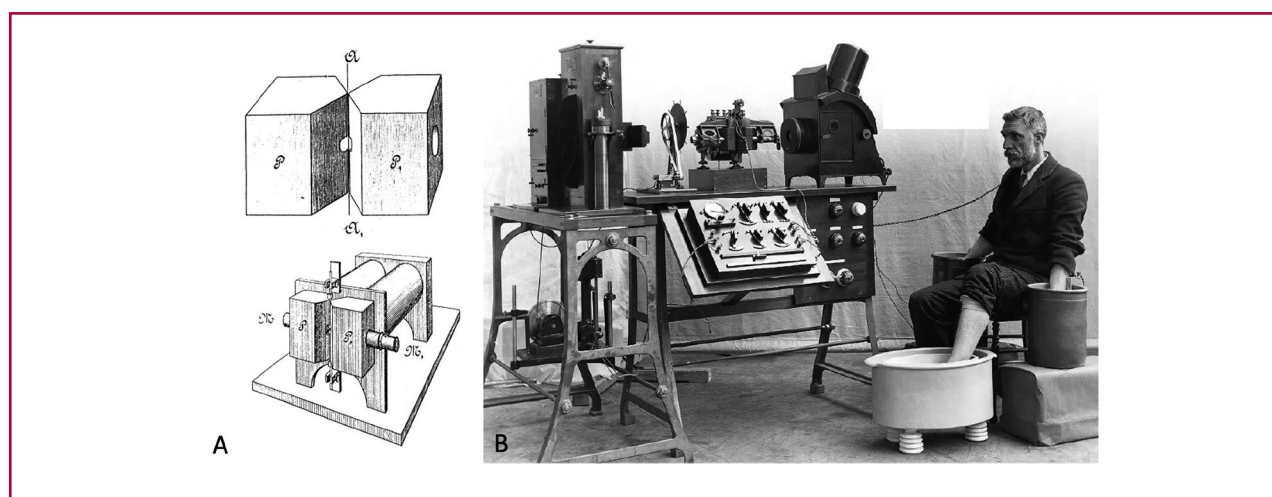
como estudiante de Medicina. A semejanza de su padre, también fue financiado por el ejército con la condición de que al terminar sus estudios trabajara como médico militar en las colonias. Durante sus años de estudio Einthoven destacó por ser un gran deportista (gimnasta, esgrimista y remero) y un firme promotor de la educación física, además de ser quien fundó el club de remo estudiantil de Utrecht y la Sociedad Olímpica de Gimnasia y Esgrima. Recibió su título de médico en 1885, y mientras se preparaba para honrar la palabra empeñada y retornar por ende como oftalmólogo a Java, ocurrió un inesperado suceso. Tan solo un año después de haberse graduado, quedó vacante la cátedra de Fisiología en la prestigiosa Universidad de Leiden, la más antigua de las universidades holandesas. Gracias al apoyo de su mentor, el Dr. Donders, quien había persuadido al consejo de la Universidad, logró ser nombrado en el cargo en febrero de 1886, y lo ocupó hasta su muerte. Gracias al salario que comenzó a recibir pudo pagar la garantía al ejército (6000 florines), para liberarse del compromiso de retornar a Java y así poder dedicarse cabalmente a la investigación. Al poco tiempo se casó con su prima hermana Frédérique Jeanne Louise de Vogel, con quien tuvo cuatro hijos. (2,3)

Bajo la dirección de Einthoven, el laboratorio progresivamente se convirtió en un afamado centro de referencia mundial. Entre 1885 y 1889 las investigaciones de Einthoven estuvieron ligadas a la óptica y la fisiología respiratoria, explorando temas como las presiones intrapleurales e intratorácicas y la fisiopatología del asma (describió el rol del nervio vago). Pero en 1889 Einthoven asistió al Congreso Internacional de Fisiología celebrado en Basilea (Suiza), donde tuvo la oportunidad de presenciar los nuevos experimentos de Waller con el electrómetro capilar. A partir de esa fecha sus intereses se orientaron hacia la electrofisiología del corazón, para lo cual se empeñó en diseñar un disposi-

tivo que pudiese medir en forma más precisa y a la vez registrar los impulsos eléctricos cardíacos, interés que lo acompañó durante toda su vida. En este laboratorio, a inicios del siglo XX, siempre auxiliado por su ayudante Van de Woerd (pues se señala que era especialmente torpe en lo referente a destreza manual), emergió una herramienta diagnóstica esencial e imperecedera.

Insatisfecho con los registros imprecisos que obtenía con el electrómetro capilar de Lippmann, a pesar de haber realizado correcciones matemáticas e importantes mejoras, comenzó a trabajar en una nueva solución técnica para lograr un galvanómetro de mayor sensibilidad, un instrumento al que denominó «galvanómetro de cuerda». Einthoven dio a conocer al mundo científico sus hallazgos (aunque otorgó crédito el trabajo previo de Waller) en varias publicaciones, una de las cuales se publicó en 1895 como *Ueber die Form des menschlichen Electrocardiograms*. Fue aquí donde apareció el término electrocardiograma, pero se señala que Einthoven se lo atribuyó a Waller como muestra de respeto hacia su colega. (4)

A inicios de 1901 divulgó su trabajo preliminar *Un nouveau galvanomètre*, (5) donde describió con mayor detalle este nuevo instrumento, comparando los registros obtenidos con los del electrómetro capilar. El galvanómetro de cuerda, explicó, “consiste en un fino filamento de cuarzo recubierto de plata que conduce la corriente eléctrica y que se estira como una cuerda en un campo magnético. El filamento, tan pronto como la corriente lo atraviesa, se desplaza de su posición de equilibrio en una dirección perpendicular a la dirección de las líneas de fuerza magnética, revelando un movimiento que puede observarse y fotografiarse mediante un aumento considerable; ... siendo posible regular la sensibilidad del galvanómetro con mucha precisión dentro de amplios límites, apretando o aflojando la cuerda” (Figura 2A).



A (En https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Einthoven%27s_string_galvanometer.jpg. Dominio público)
B (En https://en.wikipedia.org/wiki/Image:Willem_Einthoven_ECG.jpg. Dominio público)

Figura 2. A. Principio del galvanómetro de cuerda, según el artículo de Einthoven de 1906 “Le Télécardiogramme”. B. Electrocardiógrafo utilizado por Lewis, construido por la Cambridge Scientific Instrument Company de Londres en 1911.

En 1903, publicó *El registro galvanométrico del electrocardiograma humano, con una revisión del electrómetro capilar en fisiología*, logrando, ahora sí, un gran impacto en la comunidad científica, pues fue en esta oportunidad donde analizó los dos tipos de trazados obtenidos, según se empleara el galvanómetro de cuerda o el electrómetro capilar, entregando una descripción más detallada (Figura 3).

Con su nuevo dispositivo registró cinco deflexiones a las que denominó P, Q, R, S y T. Einthoven nunca explicó por qué eligió esta secuencia de letras; la razón sigue siendo incógnita y ha originado diversas elucubraciones*.

Este nuevo galvanómetro era más fácil de usar, libre de artefactos, sensible y preciso. Sin embargo, no se podía transportar al hospital. El peso era de poco más de 270 kilos, ocupaba dos piezas, necesitaba para enfriarse de una enorme camisa de agua, además de requerir de varias personas para operarlo. Más aún, se utilizaban grandes cubos de solución salina como

electrodos con el sujeto sumergiendo sus manos y pies en ellos. Por otra parte, a los pacientes no les era fácil salir del hospital. Así es como, para su uso clínico, Einthoven debió pensar en un método para transmitir a distancia, aproximadamente a un kilómetro y medio, los registros electrocardiográficos desde el hospital hasta su laboratorio de fisiología de Leiden (donde se ubicaba el galvanómetro). Decidió emplear los cables subterráneos de la red telefónica de la ciudad; a estos exitosos registros los llamó “telecardiogramas”; el primero de ellos se efectuó el 22 de marzo de 1905 a un “hombre sano y vigoroso”. (6) Lamentablemente, el uso de este sistema no era gratuito y debía de ser financiado tanto por el laboratorio del Dr. Einthoven como por el Departamento de Medicina del hospital; así fue como, en una oportunidad, el jefe de este último suspendió los pagos y se dio término a su uso.

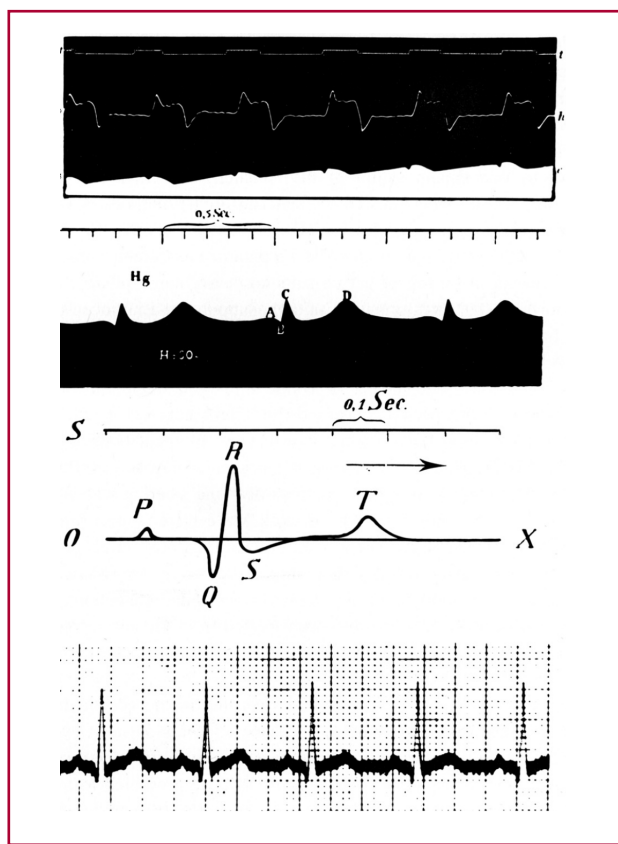
Empero, esto no disminuyó el entusiasmo del Dr. Einthoven, y con el transcurso del tiempo continuó realizando diversas mejoras para hacerlo más práctico; fue así como propuso reducir el número de electrodos de los cinco de Waller a tres, ocupando estos últimos para construir un triángulo equilátero imaginario invertido, centrado en el tórax y con los vértices en ambos brazos y una pierna (triángulo de Einthoven, como sería conocido a futuro). (7)

Sin embargo, como muchas otras grandes ideas, en un inicio no fue poca la resistencia que Einthoven encontró para que la comunidad científica reconociera esta nueva herramienta diagnóstica. Se debe recordar que el propio Waller no había mostrado mucho entusiasmo por la naciente electrocardiografía (*vide supra*), y que, de hecho, intentó disuadir a Einthoven de publicar sus ideas. (8)

A pesar de esto Einthoven continuó con gran convicción viendo un gran potencial diagnóstico en su instrumento (“*Se ha abierto un nuevo capítulo en el estudio de las enfermedades cardíacas, que ayuda a la humanidad que sufre*”) y realizó modificaciones al dispositivo, para finalmente ser reconocido en dos aclamados artículos, uno de ellos publicado en 1908 (9)** y otro en la revista *Lancet* en 1912. (10)

En la siguiente década la aplicación clínica de la electrocardiografía comenzó a expandirse, y comenzaron a aparecer artículos clínicos de todo el mundo. Luego de 1913 Einthoven no hizo ninguna contribución importante a la electrocardiografía pero enseñó y dio numerosas conferencias sobre el tema. Sorpresivamente nunca llegó a publicar un libro basado en su trabajo.

Esta nueva herramienta diagnóstica pronto fue fabricada por la *Cambridge Scientific Instrument Company*, fundada por Horace Darwin (1851-1928), el hijo menor de Charles Darwin (1809-1882), quien



(En [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Einthoven_ECG3_\(Cardio-Networks_ECGpedia\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Einthoven_ECG3_(Cardio-Networks_ECGpedia).jpg). Dominio público)

Fig. 3. Ondas obtenidas por A.D. Waller (arriba); ondas obtenidas por Einthoven con su electrómetro capilar mejorado (centro); trazado electrocardiográfico mediante el galvanómetro de cuerda (abajo).

* Einthoven optó para su nomenclatura por no usar las primeras letras del abecedario, sino otras letras “intermedias”, para que si se identificaban nuevas ondas se pudiera seguir un orden alfabético. Este fue el caso de la onda U descrita posteriormente.

** “Consideraciones adicionales sobre el electrocardiograma”. Fue en este documento, el cual contaba con más de 5.000 registros, donde se estableció la abreviatura de electrocardiograma como EKG (del alemán, Elektrokardiogramm). Luego de la Segunda Guerra Mundial se cambió a ECG (del inglés, electrocardiogram).

fue el primero en comercializar oficialmente electrocardiogramas. Uno de los tres primeros fue entregado al cardiólogo británico Sir Thomas Lewis (1881-1945) (Figura 2B), quien por más de una década, entre 1908 y 1920, mantuvo correspondencia con Einthoven y realizó importantes contribuciones para la comprensión de los mecanismos de las arritmias, siendo quien indudablemente llevó el nuevo dispositivo al lado de la cama del paciente y avaló definitivamente su real utilidad, por lo que es considerado por muchos el “padre de la electrofisiología cardíaca clínica”. Einthoven reconoció formalmente los aportes del Dr. Lewis durante la conferencia del premio Nobel. (11)

En 1924, Einthoven fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina “*por su descubrimiento del mecanismo del electrocardiograma*”. Una vez recibidos los 40 000 dólares del premio, Einthoven buscó a uno de sus primeros asistentes, Van de Woerd, (quien había construido muchas de las partes del nuevo galvanómetro) para compartir el monto. Al enterarse de que este ya había fallecido, perseveró en su idea y logró encontrar a dos hermanas que le sobrevivían y vivían en la pobreza, y les entregó la mitad de la suma. Durante sus últimos años se dedicó a la docencia y dictar conferencias sobre electrocardiografía. Falleció el 29 de septiembre de 1927 a la edad de 67 años a causa de un cáncer abdominal.

Recientemente se han empleado los avances de la inteligencia artificial (IA) en el ámbito de la electrocardiografía, y se han podido obtener algoritmos de interpretación del ECG con la capacidad de procesar gigantescas cantidades de datos y de identificar patrones que antes eran desconocidos. (12) Estudios recientes demuestran cómo el empleo de los modelos de ECG-IA permite detectar con precisión reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda en pacientes asintomáticos; otros han señalado su potencial para detectar pacientes con alta probabilidad de fibrilación auricular, e incluso algunos algoritmos han logrado, a partir del ECG, diagnosticar la edad y el sexo de los pacientes independientemente de los datos clínicos aportados.

El verdadero potencial de los modelos ECG-IA está empezando hacerse realidad, permitiendo que el ECG siga siendo una poderosa herramienta en cardiología en los años venideros, dando continuidad al camino iniciado por Einthoven.

Einthoven edificó su trabajo apoyándose en el de los fisiólogos precedentes o contemporáneos; cada uno de estos conocimientos fue una trascendente contribución para su objetivo final. El intervalo entre el desarrollo inicial de la invención, su instauración clínica y el reconocimiento final puede ser medido en décadas. Siempre pregonó que la ciencia debía ser puesta al servicio de la humanidad. No llegó a ver cómo, a pocos años de su muerte, su dispositivo se convirtió en un instrumento de uso universal.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Waller, AD. An Introduction to Human Physiology. 2ND Ed; London: Longmans, 1893.
2. Cajavilca C, Varon J. Resuscitation great. Willem Einthoven: the development of the human electrocardiogram. Resuscitation. 2008;76:325-8. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2007.10.014>
3. Lama A. Einthoven. El hombre y su invento [Einthoven: the man and his invention]. Rev Med Chil. 2004;132:260-4. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872004000200018>
4. Fisch C. Centennial of the string galvanometer and the electrocardiogram. J Am Coll Cardiol. 2000;36:1737-45. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00976-1](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00976-1).
5. Einthoven W. Un nouveau galvanomètre. Arch N Sc Ex Nat 1901;6:625.
6. Einthoven W. Le télécardiogramme. Arch Int Physiol 1906;4:132-64.
7. Einthoven W. Eur Heart J. 2019;40:3075-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz663>.
8. Waller AD. Remarks on the technique of electrocardiography for clinical purposes. Lancet 1913;182:379-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)77789-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)77789-6)
9. Einthoven W. Weiteres über das Elektrokardiogramm. Pflügers Archiv: Eur J Physiol 1908;122:517-84. <https://doi.org/10.1007/BF01677829>
10. Einthoven W. The Different Forms of the Human Electrocardiogram and Their Signification. Lancet. 1912;179:853-61. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)50560-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)50560-1)
11. Pahlm O, Uvelius B. The winner takes it all: Willem Einthoven, Thomas Lewis, and the Nobel prize 1924 for the discovery of the electrocardiogram. J Electrocardiol. 2019;57:122-7. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2019.09.012>
12. Kashou AH, May AM, Noseworthy PA. Artificial Intelligence-Enabled ECG: a Modern Lens on an Old Technology. Curr Cardiol Rep. 2020;22:57. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01317-x>

Apuntes sobre el electrocardiograma en la infancia y la adolescencia

Notes on the Electrocardiogram in Childhood and Adolescence

SAMUEL SCLAROVSKY¹

LAS HIPERTROFIAS FISIOLÓGICAS EN LA INFANCIA

Al nacer el mamífero se cierra el ductus arterioso y se reduce la resistencia vascular pulmonar. La predominancia del ventrículo derecho persiste un tiempo limitado (Figura 1). La predominancia del ventrículo izquierdo aparece en las ratas a las 2 semanas, en los cerdos a las 6 semanas (1) y en el humano a las 12 semanas. Es asombroso observar a los pequeños terneros y potrillos en las praderas, que a las 4 horas de nacer, pueden correr a 40-60 Km/h. Para esto deben tener un ventrículo izquierdo perfectamente adaptado para subsistir. La evolución prepara el ventrículo izquierdo durante el embarazo para soportar intensos esfuerzos a las pocas horas del nacimiento.

El recién nacido tiene una frecuencia cardíaca de 190 a 200 lpm y se mantiene una frecuencia alta durante la infancia, entre 80 y 120 lpm. (2) Esta frecuencia cardíaca está determinada por las catecolaminas. La adrenalina es segregada por 2 fuentes, una endocrina (la glándula suprarrenal) y otra paracrina (las fibras simpáticas cardíacas terminales). En los miocitos hay

receptores alfa y beta. El estímulo exagerado de los beta receptores es muy perjudicial para el miocito. (3) Para evitar este efecto existe un betabloqueante biológico, la arrestina. (4) Pero el efecto sobre los receptores alfa (en la membrana del miocito hay 3 tipos de receptores alfa) estimula la formación de sarcómeros. (5) Los sarcómeros se van agregando en forma longitudinal. (5,6) El efecto de la adrenalina sobre el receptor alfa genera el crecimiento de los sarcómeros y el alargamiento del miocito, que determina el voltaje del QRS.

Pero hay otro sistema electromecánico que estimula las hipertrofias fisiológicas. En el endocardio del ventrículo izquierdo hay receptores de tensión, cuya distribución en el subendocardio no es homogénea. (7) Es posible especular que la morfología de electrocardiograma del niño varía, dependiendo de la concentración de receptores de tensión en el endocardio. Mayor concentración de receptores de tensión, más el estímulo de los receptores alfa, inducirán las hipertrofias fisiológicas.

El electrocardiograma del niño en un 30 % de los casos es normal (Figura 2). En la niñez existe en el 70 % de los casos una hipertrofia fisiológica que acompaña el crecimiento corporal. El ECG puede registrar 4 diferentes fenotipos de hipertrofia: 1) apical (Figura 3), que se expresa con ondas R dominantes en V4 y V5; 2) anteroseptal (Figura 4), que se expresa con ondas R dominantes en V2 (tercio superior del septo), V2 y V3 (tercio superior y medio), y V2 a V4 (tercio superior, medio e inferior del septo); 3) posteroseptal (Figura 5), que se expresa con ondas S profundas en V2, V3 y V4; y 4) lateral, que se expresa con ondas R altas en DI y S profundas en AVR y V1. En los roedores se han identificado receptores de tensión endocárdicos distribuidos en forma no homogénea en el septum y en ápex lateral. (8) Se podría sospechar que la distribución no homogénea de receptores de tensión es factor de importancia universal en el funcionamiento cardíaco en la infancia de los mamíferos.

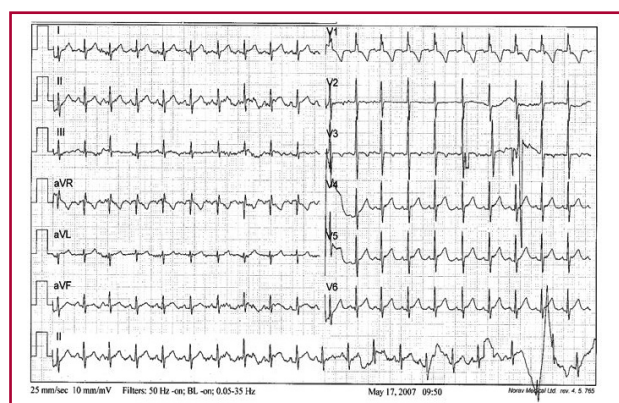


Fig. 1. Bebé de 3 meses, todavía con predominancia del ventrículo derecho. Ver onda R en V1

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:316-319. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v92.i4.20802>

Dirección para correspondencia: Samuel Sclarovsky. E-mail: samuel_s@netvision.net.il



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Profesor Emérito Universidad Tel Aviv

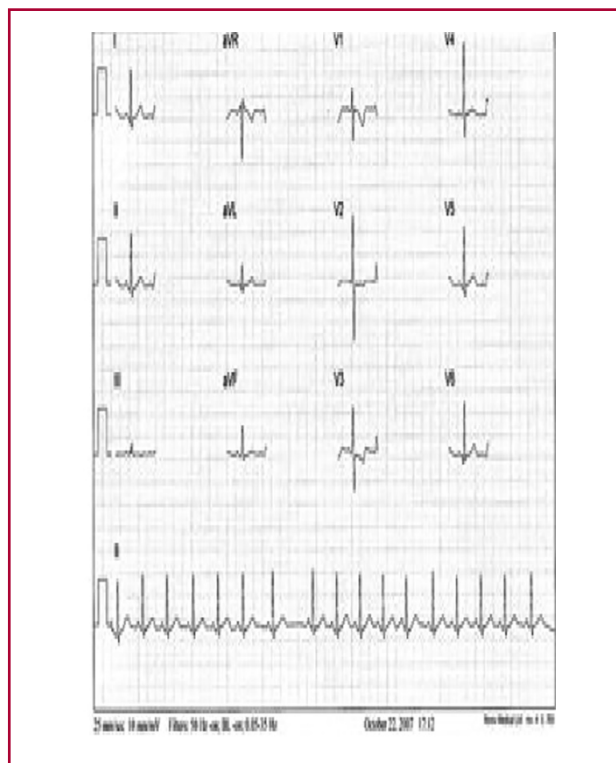


Fig. 2. Niño de 6 años sin hipertrofia fisiológica excéntrica, probablemente hipertrofia fisiológica concéntrica.

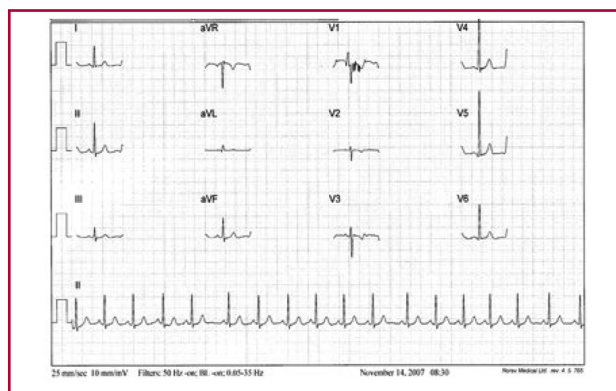


Fig. 3. Niño de 9 años con hipertrofia excéntrica apical con ondas R altas en V4 y V5

El ECG con trazado normal podría ser debido a hipertrofia concéntrica, a que los receptores de tensión están distribuidos en forma homogénea o una mutación en la cascada hipertrófica. (9) Es importante señalar que en adultos con sobrecarga sistólica también un 30 % no presenta hipertrofias excéntricas (experiencia personal). La actividad eléctrica/mecánica induce una reacción retroalimentada. La actividad eléctrica esti-

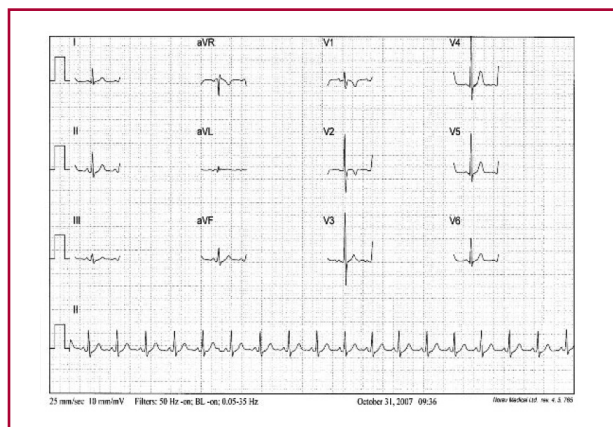


Fig. 4. Niño de 9 años con hipertrofia fisiológica excéntrica antero-septal, con ondas R altas en V2, V3 y V4

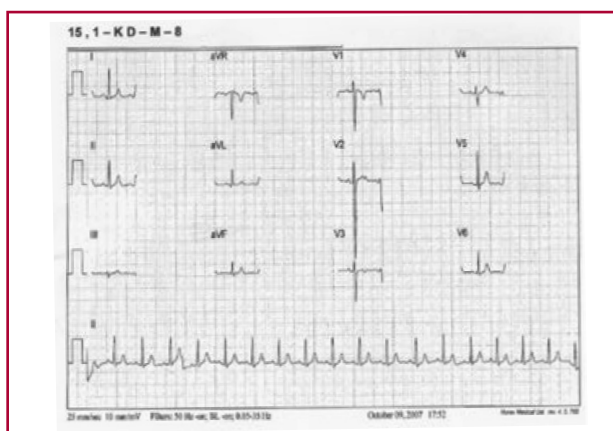


Fig. 5. Niño de 5 años con hipertrofia excéntrica postero-septal, con onda S en V2 de 40 mm.

mula la línea Z y la proteína titina para aumentar la tensión en el complejo actina miosina. (10)

El programa fetal genético existe en la vida embrionaria, que tiene un entorno ligeramente hipoxémico. (11) En este contexto las mitocondrias usan la glucosa para generar energía. Pero con el nacimiento las mitocondrias comienzan a usar los ácidos grasos oxigenados como combustible energético. El programa fetal se mantiene escondido, inactivo; pero en casos de hipertrofias fisiológicas o patológicas se reactiva. Este programa previene la progresión de las hipertrofias hacia la dilatación y la insuficiencia cardíaca. Nosotros especulamos que en las hipertrofias fisiológicas cardíacas en los niños podría existir un programa fetal genético como protección del miocardio. Es interesante la observación de que las hipertrofias fisiológicas de los niños ya no se observan en la adolescencia.

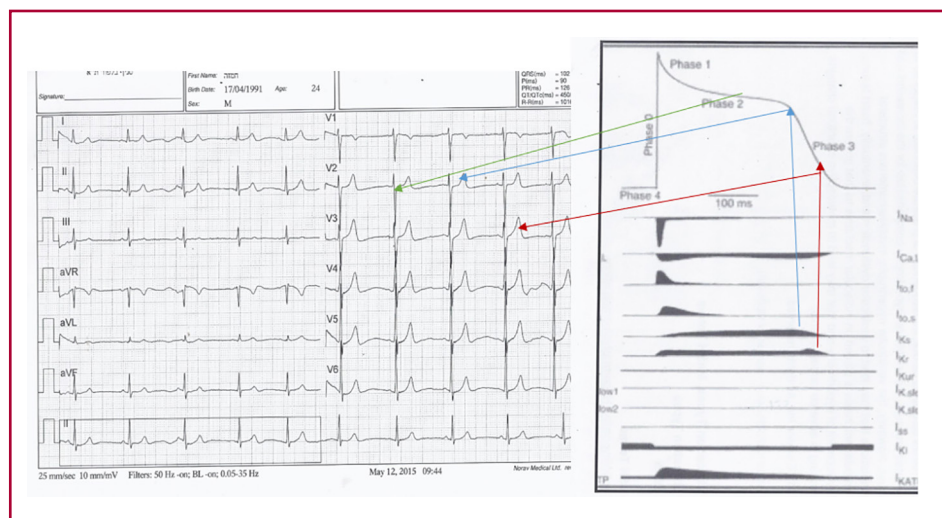


Fig. 6. ECG de varón de 22 años.

La flecha roja señala la corriente del canal de potasio rectificadora rápida, que actúa en la fase 3 del potencial de acción (PA) que y forma la rama descendente corta y rápida de la onda T. La flecha azul señala la corriente del canal de potasio rectificadora lenta que actúa en la unión de las fases 2 y 3 del PA y forma la onda T alta y acuminada. La flecha verde señala la corriente del canal del calcio que actúa en la fase 2 del PA y condiciona el ST corto y elevado en el ECG. De Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev.* 2005;85:1205-53. Modificado por Sclarovsky S

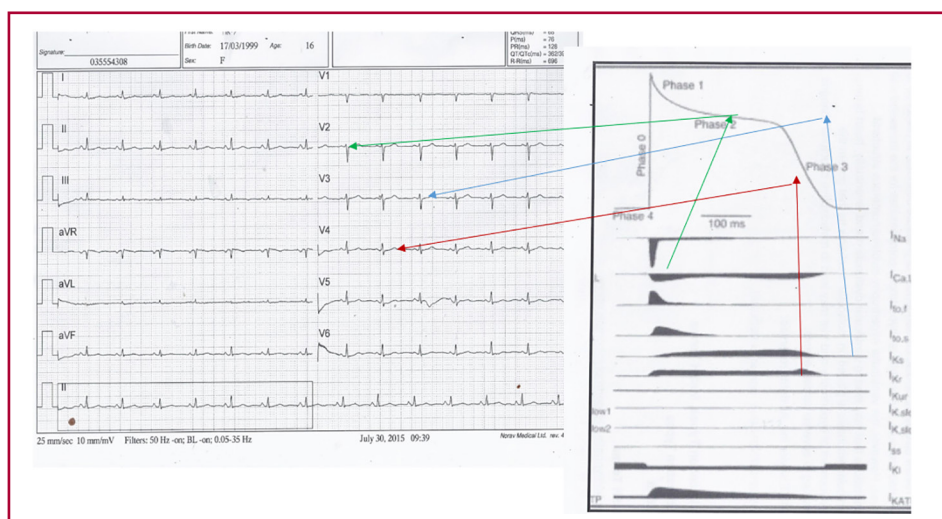


Fig. 7. ECG de mujer de 16 años.

La flecha roja señala la relación entre la corriente rectificadora rápida del canal de potasio y la fase 3 del potencial de acción (PA), que condiciona la rama descendente, lenta y atenuada de la onda T (con respecto a la onda T masculina). La flecha azul señala la relación de la corriente rectificadora lenta del canal de potasio con la unión de las fases 2 y 3 del PA, que forma la punta de la onda T atenuada. La flecha verde señala la relación entre la corriente de calcio, la fase 2 del PA, y el segmento ST largo y atenuado. De Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev.* 2005;85:1205-53. Modificado por Sclarovsky S

LAS HORMONAS SEXUALES DETERMINAN LA MORFOLOGÍA DE LA REPOLARIZACIÓN DEL ELECTROCARDIOGRAMA EN LA ADOLESCENCIA

Los estrógenos controlan la corriente de salida transitoria rectificadora rápida del canal de potasio, (12) que forma la rama descendente de la onda T, lenta y alargada comparada con esta rama en el sexo masculino, y también

la corriente del canal de potasio rectificadora lenta, (13) que forma la punta de la onda T, muy baja o negativa comparada con la onda T alta y acuminada masculina.

Estas hormonas controlan también la entrada de calcio en la fase 2 del potencial de acción, expresándose con un segmento ST alargado. (14)

Los andrógenos tienen un efecto estimulante sobre los canales de potasio (15) y de calcio, que se expresa

con la punta de la onda T alta y acuminada, una rama descendente corta y rápida, y el segmento ST corto y elevado. (15) El efecto de la testosterona sobre el canal del calcio influye en el segmento ST, que es corto y elevado generalmente en V2 y V3 (16). (Ver Figuras 6 y 7).

Consideraciones éticas

No aplicable.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

(Véanse formularios de conflictos de interés de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahuja P, Sdek P, MacLellan WR. Cardiac myocyte cell cycle control in development, disease, and regeneration. *Physiol Rev* 2007;87:521-44. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2006>.
2. Cysarz D, Linhard M, Edelhäuser F, Längler A, Van Leeuwen P, Henze G, et al. Symbolic patterns of heart rate dynamics reflect cardiac autonomic changes during childhood and adolescence. *Auton Neurosci* 2013;178:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.02.003>.
3. Hu A, Jiao X, Gao E, Koch WJ, Sharifi-Azad S, Grunwald Z, Ma XL, Sun JZ. Chronic beta-adrenergic receptor stimulation induces cardiac apoptosis and aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury by provoking inducible nitric-oxide synthase-mediated nitrative stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:469-75. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.102160>.
4. Lohse MJ, Benovic JL, Codina J, Caron MG, Lefkowitz RJ. beta-Arrestin: a protein that regulates beta-adrenergic receptor function. *Science* 1990;248:1547-50. <https://doi.org/10.1126/science.2163110>.
5. Cotecchia S, Del Vescovo CD, Colella M, Caso S, Diviani D. The alpha1-adrenergic receptors in cardiac hypertrophy: signaling mechanisms and functional implications. *Cell Signal* 2015;27:1984-93. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.06.009>.
6. Piascik MT, Perez DM. Alpha1-adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:403-10.
7. Kelly D, Mackenzie L, Hunter P, Smaill B, Saint DA. Gene expression of stretch-activated channels and mechanoelectric feedback in the heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:642-8. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2006.04392.x>.
8. Stones R, Gilbert SH, Benoist D, White E. Inhomogeneity in the response to mechanical stimulation: cardiac muscle function and gene expression. *Prog Biophys Mol Biol* 2008;97:268-81. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.010>.
9. Esposito G, Rapacciuolo A, Naga Prasad SV, Takaoka H, Thomas SA, Koch WJ, et al. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation* 2002;105:85-92. <https://doi.org/10.1161/hc0102.101365>.
10. Trombitás K, Granzier H. Actin removal from cardiac myocytes shows that near Z line titin attaches to actin while under tension. *Am J Physiol* 1997;273:C662-70. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.2.C662>.
11. Taegtmeier H, Sen S, Vela D. Return to the fetal gene program: a suggested metabolic link to gene expression in the heart. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1188:191-8. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05100.x>.
12. El Gebeily G, El Khoury N, Mathieu S, Brouillette J, Fiset C. Estrogen regulation of the transient outward K(+) current involves estrogen receptor - in mouse heart. *J Mol Cell Cardiol* 2015;86:85-94. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.07.013>.
- 13) Zhu Y, Ai X, Oster RA, Bers DM, Pogwizd SM. Sex differences in repolarization and slow delayed rectifier potassium current and their regulation by sympathetic stimulation in rabbits. *Pflugers Arch* 2013;465:805-18. <https://doi.org/10.1007/s00424-012-1193-9>.
14. Chu SH, Goldspink P, Kowalski J, Beck J, Schwartz DW. Effect of estrogen on calcium-handling proteins, beta-adrenergic receptors, and function in rat heart. *Life Sci* 2006;79:1257-67. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.03.037>.
15. Liu XK, Katchman A, Whitfield BH, Wan G, Janowski EM, Woolley RL, et al. In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc Res* 2003;57:28-36. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(02\)00673-9](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(02)00673-9).
16. Michels G, Er F, Eicks M, Herzig S, Hoppe UC. Long-term and immediate effect of testosterone on single T-type calcium channel in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinology* 2006;147:5160-9. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0186>.

¿Hay lugar para las válvulas de rápido implante en pacientes mayores de riesgo intermedio?

Is there a place for rapid-deployment valves for older intermediate-risk patients?

IULIA COTI, PAUL WERNER¹, DANIEL ZIMPFER¹, MAREK EHRLICH¹

El reemplazo valvular aórtico transcáteter (TAVR, por su sigla en inglés) es el tratamiento de elección en pacientes mayores de 75 años, independientemente del riesgo quirúrgico. Sin embargo, en algunos sistemas sanitarios los costos asociados a los procedimientos valvulares transcáteter pueden ser prohibitivos e impedir que los pacientes de edad avanzada de mayor riesgo reciban tratamiento para la estenosis aórtica grave. En comparación con las válvulas convencionales, el reemplazo valvular aórtico (RVA) quirúrgico con válvulas de rápido implante o *rapid deployment valves* (RD-V) demostró en múltiples estudios mejores tiempos de procedimiento, bypass cardiopulmonar y clampeo cruzado, y favoreció abordajes mínimamente invasivos, que también se asocian a una reducción del tiempo de ventilación y en la unidad de cuidados intensivos (UCI), así como en la duración de la estancia hospitalaria, y a una mejor calidad de vida. (1) Fortunato y cols. compararon los resultados tempranos de un pequeño grupo de pacientes mayores de riesgo intermedio que recibieron un RVA quirúrgico con RD-V (n=65) o tradicional (n=140). (2) En este análisis retrospectivo, el RVA quirúrgico con RD-V demostró una tendencia a una menor mortalidad intrahospitalaria y se asoció a tiempos de procedimiento reducidos y a un mejor comportamiento hemodinámico valvular, además de favorecer abordajes mínimamente invasivos. Sin embargo, un mayor número de pacientes operados con prótesis convencional tenían indicación de tratamiento urgente o recibían procedimientos concomitantes, factores ambos que suelen asociarse a una mayor mortalidad precoz. Un metaanálisis reciente de Salmasi y cols. que incluyó a casi 10 000 pacientes (RVA con RD-V, n=3686 y RVA tradicional, n=6310) no halló diferencias significativas en cuanto a la mortalidad operatoria, accidente cerebrovascular o hemorragia. A pesar de la reducción del tiempo quirúrgico y en la UCI en el grupo de RD-V, la necesidad de implantar un marcapasos permanente y la aparición de regurgitación paravalvular fueron mayores en este grupo. (1) Otro

análisis del Registro Alemán (GARY), que incluyó a más de 16 000 pacientes sometidos a RVA aislado con RD-V de última generación (n=1743) o TAVR transfemoral con válvulas cardíacas de última generación (n=14 730), reveló un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, necesidad de transfusiones sanguíneas o reemplazo renal postoperatorio en el grupo con RD-V; la mortalidad intrahospitalaria también fue mayor en este grupo tras el emparejamiento por *score* de propensión en comparación con el grupo de TAVR. (3)

A la luz de las pruebas actuales, es importante tomar una decisión terapéutica individualizada y dirigida, especialmente en situaciones en las que las opciones de terapias valvulares transcáteter son limitadas, a fin de proporcionar una asistencia médica optimizada con una reducción de eventos perioperatorios en los pacientes que precisan un reemplazo valvular aórtico. Como señalan valientemente Fortunato y colaboradores, las válvulas de rápido implante representan una herramienta importante en el arsenal del cirujano cardíaco moderno, ya que facilitan procedimientos quirúrgicos menos invasivos y reducen los tiempos de intervención, al tiempo que proporcionan un rendimiento hemodinámico óptimo.

Consideraciones éticas

No aplicable.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

(Véanse formularios de conflictos de interés de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Salmasi MY, Ramaraju S, Haq I, B. Mohamed RA, Khan T, Oezalp F, et al. Rapid deployment technology versus conventional sutured bioprotheses in aortic valve replacement. *J Cardiac Surg.* 2022;37:640-55. <https://doi.org/10.1111/jocs.16223>
2. Fortunato GA, D'Angelo T, Busnelli G, Tamara CA, Sultano N, Theaux J, y cols. Válvulas de rápido implante versus válvulas tradi-

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:320-321. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20788>

Correspondencia: Marek Ehrlich. E-mail: marek.ehrlich@meduniwien.ac.at



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Departamento de Cirugía Cardiorrástica, Universidad de Viena

cionales en reemplazo valvular aórtico en pacientes de riesgo intermedio. *Rev Argent Cardiol* 2024;92: 202-8. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i3.20784>

3. Abdel-Wahab M, Fujita B, Frerker C, Bauer T, Beckmann A, Bekeredjian R, et al. Transcatheter Versus Rapid-Deployment Aortic Valve Replacement: A Propensity-Matched Analysis From the German Aortic Valve Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2642-54. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.018>

RESPUESTA DE LOS AUTORES

Agradecemos los comentarios del Dr. Marek Ehrlich y del equipo de cirugía cardíaca de la Universidad de Viena sobre nuestro trabajo. En este artículo utilizamos la estratificación de riesgo preoperatorio mediante STSprom%, para emplear factores universalmente reconocidos y utilizados al comparar poblaciones similares consideradas de “riesgo intermedio”.

A diferencia del estudio de Salmasi (1) y colaboradores, en el que se observó un mayor porcentaje de *leaks* postoperatorios con prótesis de rápido implante, en nuestra serie no encontramos esta tendencia (RVA tradicional 5 % vs. rápido implante 4,6 %). Sin embargo, identificamos lo que consideramos el “talón de Aquiles” de estas nuevas prótesis: la necesidad de marcapasos.

En respuesta a este desafío, hemos implementado varios cambios en los últimos años que han mejorado

esta situación y reducido la tasa de bloqueo aurículo-ventricular postprocedimiento. Estas modificaciones incluyen: 1. No sobredimensionar la prótesis (optar siempre por el tamaño menor disponible), 2. Evitar la decalcificación excesiva, y 3. Seleccionar cuidadosamente a los pacientes, evitando aquellos con antecedentes de bloqueo aurículoventricular de primer o segundo grado y bloqueos de rama.

Nuestro objetivo con este artículo es presentar nuestros resultados con total honestidad. Esta prótesis no pretende reemplazar ni a las válvulas transcáteter ni a las válvulas tradicionales, sino, como bien señala el equipo de Viena, actuar como una herramienta adicional en nuestra práctica. Personalmente, consideramos que ha cambiado radicalmente la forma en que planificamos las cirugías.

Germán Fortunato[®]

BIBLIOGRAFÍA

1. Salmasi MY, Ramaraju S, Haq I, B. Mohamed RA, Khan T, Oezalp F, et al. Rapid deployment technology versus conventional sutured bioprotheses in aortic valve replacement. *J Cardiac Surg.* 2022;37:640-55. <https://doi.org/10.1111/jocs.16223>

Nuevas opciones quirúrgicas para la estenosis aórtica

New Surgical Options for Aortic Stenosis

TOMÁS MUSELI¹

El tratamiento de la enfermedad valvular aórtica cambió radicalmente con el advenimiento del reemplazo valvular transcáteter (TAVI). Forma parte de la práctica diaria de nuestros servicios tener que optar por el tratamiento quirúrgico o hemodinámico de nuestros pacientes. Esta decisión, basada en cada caso particular, contempla scores de riesgo, características anatómicas, costos y cobertura por parte de las entidades aseguradoras, experiencia del centro y preferencias del paciente.

La cirugía cardiovascular comenzó a ofrecer opciones menos invasivas de abordaje y nuevos tipos en prótesis valvulares llamadas “sin sutura”. Al presente, existen dos plataformas de este tipo de válvulas: la totalmente sin sutura, Perceval (Corcym) y la llamada de rápido im-

plante: Intuity (Edwards Lifesciences). Ambas, aprobadas por la FDA en 2016, comparten una tecnología similar a TAVI, Perceval como autoexpandible e Intuity como balón expandible con tres puntos de anclaje al anillo aórtico.

El atractivo del abordaje quirúrgico de las válvulas sin sutura y sus posibles ventajas frente a TAVI se basa en la posibilidad de escisión completa de la válvula nativa, decalcificación del anillo aórtico o debridación de material potencialmente infectado. (1) Otras ventajas del abordaje quirúrgico incluyen la posibilidad de revascularizar anatomías coronarias complejas no aptas para angioplastia o reducir los tiempos quirúrgicos en procedimientos combinados.

A pesar de las ventajas teóricas mencionadas, todavía persiste el debate sobre los beneficios de las válvulas

sin sutura frente al reemplazo valvular aórtico tradicional (RVAt) o el TAVI. Los datos publicados provienen mayormente de trabajos observacionales retrospectivos y no son concluyentes respecto a beneficios en mortalidad con la modalidad quirúrgica menos invasiva. (2-4)

En el trabajo *Válvulas de rápido implante versus válvulas tradicionales en reemplazo valvular aórtico en pacientes de riesgo intermedio*, de Fortunato y cols., publicado en RAC 2024; vol 92, nro 3, (5) se compara en una cohorte retrospectiva pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a RVAt versus reemplazo valvular de rápido implante (RD-V) con válvula Intuity. Los resultados replican, en gran medida, los publicados a nivel internacional: el RD-V presenta mayor proporción de abordaje miniinvasivo, menores tiempos quirúrgicos (CEC y clampeo aórtico), un mejor perfil hemodinámico y una tendencia a mayor implante de marcapasos respecto a RVAt. Se objetivó, además, una tendencia a menor mortalidad a 30 días en RD-V, hallazgo con resultados disímiles en las publicaciones existentes.

La indicación para técnicas quirúrgicas sin sutura parece reservarse para aquellos pacientes que se encuentran en una *zona gris* entre RVAt y TAVI. Determinadas características anatómicas, como la relación del anillo con los ostia coronarios, o la necesidad de un procedimiento combinado, dado por enfermedad coronaria compleja o afección multivalvular, podrían determinar un posible beneficio de técnicas quirúrgicas menos invasivas. (1)

La publicación de los resultados del Hospital Italiano de Buenos Aires con RD-V en pacientes de riesgo intermedio constituye un valioso aporte a la cardiología local. Resta información acerca del comportamiento a largo plazo de estas válvulas, su impacto sobre el sistema de conducción, como así también, estudios de costo-efectividad, tan necesarios para tomar decisiones en nuestro medio.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. Spadaccio C, Nenna A, Pisani A, Laskowski G, Nappi F, Moon MR, et al. Sutureless Valves, a “Wireless” Option for Patients With Aortic Valve Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:382-407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.05.031>
2. Schaff HV. Sutureless prostheses for aortic valve replacement: quicker may not be better. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1429-31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.008>
3. White A, Bozzo SJ, Lakey O, Hong Y, Wang S, Nagendran J, et al. Rapid deployment valves versus conventional tissue valves for aortic

valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163:2036-42. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.06.022>

4. Santarpino G, Lorusso R, Moscarelli M, Mikus E, Wisniewski K, Dell'Aquila AM, et al. Sutureless versus transcatheter aortic Valve replacement: a multicenter analysis of “real world” data. *J Cardiol* 2022;79:121-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2021.08.022>

5. Fortunato G, D' Angelo T, Busnelli G, Tamara C, Sultano N, Theaux J, et al. Válvulas de rápido implante versus válvulas tradicionales en reemplazo valvular aórtico en pacientes de riesgo intermedio. *Rev Argent Cardiol* 2024;92:202-8. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v92.i3.20784>

RESPUESTA DE LOS AUTORES

Muchas gracias, Dr. Museli, por sus valiosos comentarios y opiniones sobre nuestro trabajo.

En relación con las indicaciones, me gustaría destacar las ventajas que las prótesis de rápido implante (RD-V) ofrecen en anillos aórticos pequeños. Desde que comenzamos a utilizarlas, hemos observado una disminución radical en la necesidad de ampliar el anillo aórtico. Esto no solo evita el *mismatch* protésico-paciente, sino que también mitiga los efectos negativos asociados con la ampliación del anillo, tales como el mayor tiempo de clampeo aórtico, la prolongación de la circulación extracorpórea, la mayor complejidad quirúrgica y el riesgo de sangrado.

El seguimiento a largo plazo de estas válvulas todavía está en desarrollo. Como se menciona en nuestro artículo, el sistema está basado en las válvulas Carpentier-Edwards Perimount. Bourguignon et al. (1) demostraron que, a los 15 años, la libertad de reoperación por daño estructural era de 82,7 % $\pm$ 2,9 % para pacientes mayores de 60 años, y de 98,1 % $\pm$ 0,8 % para pacientes mayores de 70 años. Resultados realmente excelentes para una prótesis valvular aórtica de tejido biológico.

Recientemente, se ha publicado el estudio TRANSFORM, de Malaisrie et al. (2) Este trabajo prospectivo multicéntrico no randomizado mostró una libertad de todo tipo de reintervención para las RD-V en reemplazo valvular aórtico aislado o combinado de 95,5% y 96,1% a los 7 años, respectivamente. Aún queda por demostrar, como menciona el Dr. Museli, los resultados a más largo plazo.

Germán Fortunato 

BIBLIOGRAFÍA

1. Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo AL, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May MA, et al. Very long-term outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount valve in aortic position. *Ann Thorac Surg* 2015;99:831-7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.030>
2. Malaisrie SC, Mumtaz MA, Barnhart GR, Chitwood R, Ryan WH, Accola KD, et al. Midterm outcomes of aortic valve replacement using a rapid-deployment valve for aortic stenosis: TRANSFORM trial. *JTCVS Open*. 2023;17:55-63. <https://doi.org/10.1016/j.xjon.2023.10.034>

Compromiso cardíológico en un modelo experimental de accidente cerebrovascular isquémico reperfundido

Cardiologic Involvement in an Experimental Model of Ischemic Stroke Reperfusion

FERNANDO J. VERDUGO^{1,2} 

Los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico (ACI) presentan una elevada incidencia de complicaciones cardíológicas, que incluyen injuria miocárdica, síndrome coronario agudo, disfunción ventricular izquierda, alteraciones electrocardiográficas, arritmias y muerte súbita. (1) Aunque estas complicaciones son mayoritariamente transitorias, se asocian a peor pronóstico a corto plazo. (1) Es importante implementar modelos experimentales de ACI que reproduzcan complicaciones cardíacas para entender mejor los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y evaluar el potencial impacto de terapias.

En la Revista Argentina de Cardiología, Barbieri y colaboradores reportan la implementación de un modelo de isquemia y reperusión (I/R) cerebral en ratones FVB, constatando un déficit neurológico e histológicamente significativo del hemisferio derecho (con compromiso del territorio insular) y, concomitantemente, alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas. (2)

Los ratones sometidos a I/R fueron evaluados electrocardiográficamente en situación basal, a 60 minutos de isquemia y a 24 horas de reperusión, constatando alteraciones de repolarización relevantes: prolongación del intervalo QT en isquemia, prolongación del intervalo QT en reperusión respecto a isquemia; prolongación del intervalo entre el pico y el final de onda T (Tp-e) solo en reperusión. (2) Las observaciones del modelo experimental resultan interesantes si consideramos antecedentes clínicos. La prolongación del intervalo QT se observa en 20-65% de los pacientes con ACI, y su mayor incidencia ocurre en pacientes con ACI insulares o daño neurológico grave. (1,3) Un estudio prospectivo de pacientes con ACI, que excluyó a aquellos con cardiopatía, reportó prolongación de QT y Tp-e durante las primeras 24 horas de ACI, con descensos a las 72 horas. (3) En pacientes con ACI, la mortalidad se triplica en presencia de QT prolongado versus QT normal. (1) La prolongación del Tp-e se asocia con mayor riesgo de torsión de puntas en pacientes con QT prolongado adquirido. (4)

Se realizó ecocardiografías a las 24 horas postcirugía en el grupo sometido a I/R y un grupo *sham*, y se observaron diferencias estadísticamente significativas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y fracción de acortamiento (FA). (2) Se plantea una disfunción sistólica leve secundaria a I/R, aunque los valores de FEVI y FA en el grupo I/R fueron similares a los reportados como normales para ratones FVB sanos; (5) y el grupo *sham* mostró promedios más elevados, sugiriendo un estado hiperdinámico. Hubiera sido útil comparar estos parámetros de función sistólica en situación basal para establecer causalidad. La prolongación del QT es un criterio en *scores* clínicos de síndrome de Takotsubo, por lo que sería relevante investigar si los ratones sometidos a I/R presentaron trastornos de motilidad segmentaria indicativos de esta condición, aunque la valoración de estos por ecocardiografía en ratones pueda ser técnicamente desafiante.

Resulta meritorio el modelo experimental implementado por Barbieri y colaboradores para el estudio de alteraciones de repolarización secundarias a ACI. Sería interesante evaluar la presencia de alteraciones de repolarización en ACI generado en otros territorios, así como su asociación con biomarcadores mencionados en su discusión. Desde la clínica, parece relevante determinar si el patrón temporal de alteraciones del QT y Tp-e se replican en humanos con ACI derecho sometidos a terapia de reperusión y si estas observaciones modificarían la práctica habitual.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang L, Ma L, Ren C, Zhao W, Ji X, Liu Z, et al. Stroke-heart syndrome: current progress and future outlook. *J Neurol* 2024;271:4813-25. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12480-4>

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:323-325. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20810>

Dirección para correspondencia: Fernando J. Verdugo. Av. Salvador 364, Santiago, Chile. E-mail: fdoverdugo@gmail.com

¹ Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

² Profesor Asistente Adjunto, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile.

2. Barbieri IP, Franco-Riveros VB, Buchholz B. Modificaciones en la función ventricular izquierda y el electrocardiograma en ratones debido a isquemia y reperfusión cerebral. *Rev Argent Cardiol* 2024;92:209-15. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v92.i3.20772>
3. Emehtar E, Çorbacıoğlu ŞK, Korucu O, Ramadan S, Uzunosmanoğlu H, Kan E, et al. The evaluation of a new marker of transmyocardial repolarization parameters in ischemic stroke patients; T (peak)-T (end) (T (p-e)), T (p-e)/QT(c). *Acta Neurol Belg* 2017;117:461-7. <https://doi.org/10.1007/s13760-017-0744-4>
4. Tse G, Gong M, Meng L, Wong CW, Bazoukis G, Chan MT V, et al. Predictive Value of Tpeak - Tend Indices for Adverse Outcomes in Acquired QT Prolongation: A Meta-Analysis. *Front Physiol* 2018;9:1226. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01226>
5. Koch SE, Haworth KJ, Robbins N, Smith MA, Lather N, Anjak A, et al. Age- and gender-related changes in ventricular performance in wild-type FVB/N mice as evaluated by conventional and vector velocity echocardiography imaging: a retrospective study. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39:2034-43. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmed-bio.2013.04.002>

RESPUESTA DE LOS AUTORES

En primer lugar, expresamos nuestro agradecimiento al Dr. Fernando J. Verdugo por la lectura crítica y el minucioso análisis de los resultados presentados en nuestro trabajo titulado “Modificaciones en la función ventricular izquierda y el electrocardiograma en ratones debido a isquemia y reperfusión cerebral”, recientemente publicado en la Revista Argentina de Cardiología. (1) Asimismo, valoramos su dedicación en la elaboración de un comentario que enriquece y realza el valor de nuestra investigación. Su reflexión sobre la importancia de contar con modelos experimentales preclínicos bien definidos, que permitan una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes a las complicaciones cardíacas que empeoran el pronóstico en pacientes con accidentes cerebrovasculares, ha captado plenamente la esencia de nuestro trabajo.

Tras haber establecido este modelo experimental y obtenido resultados de relevancia, nuestro objetivo es continuar profundizando en el estudio de los diversos mecanismos de daño cardíaco en el contexto de isquemia y reperfusión cerebral. En este sentido, las sugerencias del Dr. Verdugo resultan valiosas para fortalecer la importancia de nuestras actuales hipótesis de trabajo, especialmente en lo referente a la regionalidad de la lesión cardíaca, la topografía anatómica cerebral y su relación con el daño cardiovascular, el empleo de biomarcadores, entre otros aspectos.

No coincidimos con la afirmación del Dr. Verdugo respecto a que los ratones del grupo *sham* presentan datos ecocardiográficos que sugieren un estado hiperdinámico. Estudios previos en ratones conscientes han demostrado que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en condiciones normales oscila entre 80 % y 85%. (2). Al mismo tiempo, estos valores pueden reducirse de manera diferencial según el tipo de anestesia utilizado durante el estudio. (2) En nuestro caso, el grupo *sham* mostró una fracción de eyección de $74,3 \pm 0,9 \%$, (1) un valor inferior al de un animal consciente, (2) pero consistente con lo que se observa en ratones

anestesiados con el mismo tipo y dosis de anestesia que empleamos en nuestro estudio. (2) Aunque algunos trabajos han reportado valores inferiores, (3) y otros incluso superiores, (4, 5) a los que nosotros presentamos, la mayoría ha mostrado valores similares. (2, 6) Un patrón comparable se observó en la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. (7)

Por tanto, aunque es importante tener en cuenta los valores de referencia reportados por otros autores, es fundamental comparar los resultados obtenidos en el grupo con la intervención de la variable de estudio frente a su propio grupo *sham*. Este enfoque minimiza la posibilidad de introducir errores metodológicos derivados de diferencias potenciales en el control de variables como la temperatura, el tipo, la dosis y la forma de administración de la anestesia, la duración del estudio, la cepa, la edad y el sexo de los animales, la experiencia del operador y el tipo de equipo utilizado, entre otros factores.

Entre los comentarios del Dr. Verdugo, un aspecto particularmente relevante que enriquece la discusión y el intercambio de ideas es la consideración del uso de grupos control y *sham*. Estudios previos en ratones anestesiados, pero no sometidos a cirugía, han demostrado que los valores de función ventricular evaluados mediante ecocardiografía son similares a los que encontramos en nuestros ratones sometidos a cirugía *sham*. (2, 6) Además, en investigaciones anteriores realizadas en nuestro laboratorio con ratones control sin intervención quirúrgica, o *sham* con larga evolución, obtuvimos resultados comparables a los del grupo *sham* del estudio actual. (8, 9) Por lo tanto, carecemos de argumentos biológicos suficientes para justificar éticamente el sacrificio de animales con el fin de crear un grupo control adicional. De hecho, un protocolo de este tipo tendría muy baja probabilidad de ser aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio de nuestra institución, dado que no cumpliría con los estándares éticos de reducción del uso de animales en investigación científica.

Por otro lado, el objetivo de nuestro estudio no fue evaluar el impacto de la cirugía sobre la función cardíaca. Al contrario, aunque nuestra propia evidencia previa sugiere que esto no ocurre, (9) cualquier alteración que la intervención quirúrgica pudiera generar en el corazón representaría una variable de confusión, introduciendo posibles sesgos en la interpretación de los resultados sobre el impacto de la isquemia cerebral en la función cardíaca. Esto adquiere particular relevancia dado que se trata de protocolos agudos en los que se manipula y ocluye una arteria carótida. Por ello, consideramos fundamental la utilización de un grupo *sham* en lugar de un grupo control.

En resumen, razones metodológicas, científicas y éticas sustentan la decisión de emplear un grupo *sham* y, a su vez, no incluir un grupo control sin cirugía.

Nuevamente, subrayamos la relevancia de estos puntos y agradecemos sinceramente al Dr. Verdugo por tomarse el tiempo de escribir esta carta de lectores, la

cual contribuye al intercambio de ideas y enriquece la discusión científica.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

Ignacio P. Barbieri¹, Verena B Franco Riveros²,
Bruno Buchholz²

BIBLIOGRAFÍA

1. Barbieri IP, Franco-Riveros VB, Buchholz B. Modificaciones en la función ventricular izquierda y el electrocardiograma en ratones debido a isquemia y reperfusión cerebral. *Rev Argent Cardiol*. 2024;92:209-15. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v92.i3.20772>
2. Pachon RE, Scharf BA, Vatner DE, Vatner SF. Best anesthetics for assessing left ventricular systolic function by echocardiography in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308:H1525-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00890.2014>
3. Koch SE, Haworth KJ, Robbins N, Smith MA, Lather N, Anjak A, et al. Age- and gender-related changes in ventricular performance in wild-type FVB/N mice as evaluated by conventional and vector velocity echocardiography imaging: a retrospective study. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39:2034-43.
4. Schiattarella GG, Altamirano F, Tong D, French KM, Villalobos E, Kim SY, et al. Nitrosative stress drives heart failure with preserved ejection fraction. *Nature* 2019;568(7752):351-6. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.04.002>
5. Whitehurst KS, Chan VA, Estes HK, Valsaraj S, Kent S, Sharma UM, et al. EphrinA1-Fc Attenuates Ventricular Remodeling and Dysfunction in Chronically Nonreperfused WT but not EphA2-R-M mice. *Int J Mol Sci* 2020;21:5811. <https://doi.org/10.3390/ijms21165811>
6. Stypmann J, Engelen MA, Troatz C, Rothenburger M, Eckardt L, Tiemann K. Echocardiographic assessment of global left ventricular function in mice. *Lab Anim*. 2009;43:127-37. <https://doi.org/10.1258/la.2007.06001e>
7. Roth DM, Swaney JS, Dalton ND, Gilpin EA, Ross J Jr. Impact of anesthesia on cardiac function during echocardiography in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:H2134-40. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00845.2001>
8. Cevay AC, Mirkin GA, Donato M, Rada MJ, Penas FN, Gelpi RJ, et al. Treatment with Fenofibrate plus a low dose of Benznidazole attenuates cardiac dysfunction in experimental Chagas disease. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. 2017;7:378-87. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2017.10.003>
9. Donato M, Buchholz B, Morales C, Valdez L, Zaobornyj T, Baratta S, et al. Loss of dystrophin is associated with increased myocardial stiffness in a model of left ventricular hypertrophy. *Mol Cell Biochem*. 2017;432:169-78. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3007-z>

Respuesta en la terapia de resincronización cardíaca: ¿continúa siendo incierta?

Response in Cardiac Resynchronization Therapy: Still Uncertain?

DANIELA M. RUBIRA¹, ALEJANDRA FERRO¹, FEDERICO SALAZAR²

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) es un tratamiento eléctrico que se aplicó inicialmente como última opción terapéutica para pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) avanzada asociada a bloqueo de rama izquierda (BCRI). (1)

Es un tratamiento eficaz si se dirige adecuadamente. Sin embargo, traducir las directrices de consenso a la práctica del “mundo real” suele resultar incompleto. La TRC está infrautilizada y existe una gran heterogeneidad en su implementación y respuesta; por lo tanto, estimar asertivamente el beneficio concreto de este uso, continúa siendo un gran desafío. (2)

La definición de respuesta a la TRC varía a través de los ensayos clínicos. Hay dos definiciones principales: la respuesta ecocardiográfica y la funcional. La primera, definida como la reducción del volumen telesistólico

del ventrículo izquierdo (VI) mayor o igual al 15% o una mejoría en la fracción de eyección del VI mayor o igual al 5%. La respuesta funcional se refiere a una mejora de al menos una categoría de clase de disnea en la clasificación de NYHA. (3) En un estudio de Nakai et al., en 260 pacientes se evaluó la respuesta a la TRC a 6 meses tras el implante, con base en cada definición, y se investigó la relación entre la respuesta y los resultados clínicos. La condición de no respondedor, se asoció con mayor mortalidad por todas las causas. (4)

Esta diferencia en la respuesta a una terapia ampliamente validada, fue analizada en un extenso trabajo por María E. Santillán y cols., (5) con 343 pacientes con insuficiencia cardíaca y TRC. Se analizaron estas dos respuestas, utilizando parámetros clínicos y ecocardiográficos, y se identificó una predominante

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:325-326. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i4.20812>

Dirección para correspondencia: Daniela Magali Rubira, E-mail: magalidrubira@gmail.com

¹ Insuficiencia Cardíaca, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata. Provincia de Buenos Aires.

² Servicio de Cardiología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata. Provincia de Buenos Aires.

respuesta positiva a la TRC en un seguimiento de 24 meses, por primera vez en Argentina, con significancia estadística en lo referido a eventos de hospitalización, trasplante cardíaco y terapias apropiadas y en límite de significancia en muerte de todas las causas. En este modelo, destaca entre los posibles predictores positivos la presencia de BCRI y una mayor duración del QRS, como también así la etiología no isquémica. A diferencia de lo presentado en otros ensayos, el sexo femenino predominó en el grupo de no respondedores.

La similitud en el tratamiento médico estándar de ambos grupos y la menor incidencia de eventos adversos entre los respondedores resalta la importancia de la sincronización electromecánica, indirectamente, y el remodelado reverso como principal fenómeno observable en la práctica clínica diaria.

El aporte del presente trabajo, al identificar factores relacionados con la respuesta subóptima a la TRC y los tiempos de espera necesarios para su detección, nos anima a una implementación más amplia y dirigida de este tipo de herramienta terapéutica.

Si bien se trata de un análisis retrospectivo y sensible a potenciales confundidores no identificados, este trabajo, como tantos otros, remarca la importancia de no demorar la indicación de TRC en un grupo sustancial de pacientes con un pronóstico desfavorable librados al solo tratamiento médico estándar.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Ver formularios de conflicto de intereses de los autores en la web)

BIBLIOGRAFÍA

1. Chung MK, Patton KK, Lau CP, Dal Forno ARJ, Al-Khatib SM, Arora V, et al. 2023 HRS/APHS/LAHS guideline on cardiac physiologic pacing for the avoidance and mitigation of heart failure. *J Arrhythm* 2023;39:681-756. <https://doi.org/10.1002/joa3.12872>
2. Boriani G, Nesti M, Ziacchi M, Padeletti L. Cardiac Resynchronization Therapy: An Overview on Guidelines. *Heart Fail Clin* 2017;13:117-37. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.07.010>
3. Tomassoni G. How to define cardiac resynchronization therapy response. *J Innov Card Rhythm Manag* 2016;7:S1-S7. <https://doi.org/10.19102/icrm.2016.070003>
4. Nakai T, Ikeya Y, Kogawa R, Otsuka N, Wakamatsu Y, Kurokawa S, et al. What Are the Expectations for Cardiac Resynchronization Therapy? A Validation of Two Response Definitions. *J Clin Med* 2021;10:514. <https://doi.org/10.3390/jcm10030514>
5. Santillan ME, Galizio NO, Amrein ME, Favaloro LE, Renedo MF, Carnero GA, et al. Resincronización cardíaca, respondedores y no respondedores. *Rev Argent Cardiol* 2024;92:217-21. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v92.i3.20771>

RESPUESTA DE LOS AUTORES

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) está indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)

y QRS >120ms, quienes a pesar de recibir tratamiento médico óptimo persisten en clase funcional II-IV y fracción de eyección < 35%. (1) Es un tratamiento eficaz, que ha demostrado mejorar el pronóstico a largo plazo de este subgrupo de pacientes. Sin embargo, hay un porcentaje, que varía entre el 20-40% según el estudio analizado, que no responde a la terapia.

A lo largo del tiempo se han identificado factores relacionados con la falta de respuesta y existen lineamientos claros para que la terapia sea eficaz, entre los que podemos destacar: 1) correcta indicación del dispositivo; 2) colocación del catéter en seno coronario, rama lateral; 3) evitar estimulación en zonas de necrosis o uso de catéteres cuadripolares para eludir la escara mediante distintos vectores de estimulación; 4) programación de los intervalos AV y V-V óptimos para obtener el mejor VTI; 5) estimulación biventricular > 95-97 %.

Teniendo en cuenta todos estos criterios, nuestra división ha creado una sistemática de trabajo para mantener un seguimiento estricto de todos los pacientes portadores de TRC. Se realizan controles semestrales que incluyen evaluación clínica, electrocardiográfica y control del dispositivo, incluyendo el seguimiento con monitoreo remoto de pacientes seleccionados

Esto nos ha permitido realizar un amplio análisis de la respuesta según parámetros clínicos y ecocardiográficos, identificando que el número de pacientes respondedores en nuestra población ha sido elevado comparado con otras series publicadas, y que la respuesta tiene efecto sobre la reducción de la insuficiencia mitral funcional moderada/grave (2) y también sobre la reducción de la mortalidad total, terapias apropiadas, trasplante cardíaco y hospitalización por IC. (3)

Gracias a estos resultados, enfatizamos la importancia de una indicación oportuna de la TRC en pacientes seleccionados, así como también lo fundamental de un estricto control y seguimiento que nos permita identificar potenciales factores predictores de no respuesta y peor pronóstico a largo plazo.

María Eugenia Santillán

BIBLIOGRAFÍA

1. Dan GA. 2021 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronisation Therapy. *Eur Cardiol* 2021;16:e55. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.51>
2. Galizio NO, Amrein ME, González JL, Carnero GA, Mysuta MA, Guevara E, et al. Terapia de resincronización cardíaca. Incidencia y mecanismos involucrados en la reducción de la insuficiencia mitral funcional. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:31-5. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i1.20477>
3. Santillán ME, Galizio NO, Amrein ME, Favaloro LE, Renedo MF, Carnero GA, et al. Terapia de resincronización cardíaca. Evolución a largo plazo de los pacientes respondedores y no respondedores". *Rev Argent Cardiol* 2024;92:216-21. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v92.i3.20771>

Entre la alegría y el espanto....

Between Joy and Horror....

Es maravillosa la actividad generada por las áreas y consejos de nuestra SAC. Quiero mencionar solo algunas de ellas ya que sería imposible (y pido disculpas) referir la enorme labor realizada por todos nuestros miembros en esta carta.

Luego del exitoso evento del Congreso de Imágenes, se llevó a cabo durante la primera semana de junio el Primer Congreso Argentino de Prevención, Cardiometabolismo e Hipertensión Arterial con más de 800 asistentes y un programa científico de excelencia. Fueron llevadas a cabo las Jornadas del Conurbano Norte, Bahía Blanca y San Luis donde firmamos un convenio de colaboración académico y científico con la Universidad Nacional de Villa Mercedes y el hospital Ramón Carrillo de San Luis. Seis residentes de nuestro Curso Bianual elegidos por mejores promedios, pertenecientes a diferentes provincias de nuestro país, se hallan realizando rotaciones en centros de Buenos Aires, como así también, durante el mes de setiembre, un cardiólogo joven elegido por mérito rotará en el Hospital Mount Sinai durante 2 semanas, y otro como parte de un convenio entre el Capítulo Argentino del ACC junto con el de Nueva York que compartimos con el ACC, todo ello con financiamiento de SAC.

Hemos estrenado un nuevo logo junto con su manual de marcas, el cual ha renovado nuestra imagen en todos los medios de difusión dándonos mucha mayor visibilidad. Nuestra nueva página web, más dinámica y amigable abre las puertas virtuales de nuestra SAC de una manera más integral, gracias al enorme trabajo realizado durante meses por el Área de recursos instruccionales (ARI).

Además, hemos estrenado nuestro Instituto Educativo SAC, el cual planificará y sincronizará toda nuestra actividad educativa, con el objetivo de brindar y asegurar a nuestros miembros, colegas y a todos los profesionales de la salud una educación de calidad. Webinars, cursos, jornadas presenciales y virtuales potencian toda la actividad científica.

Fueron publicados el Consenso de Shock Cardiogénico, el Latin-Shock, primer registro Latinoamericano de shock cardiogénico en infarto agudo de miocardio que contó con la participación de varios países de Latinoamérica, y 2 documentos de posición

sobre Emergencias Hipertensivas del adulto mayor y Manejo del estrés. Nuestros cardiólogos jóvenes participarán en el *Young Corner* del Congreso Europeo, intercambiando experiencias y conocimientos con el resto del mundo.

Nuestra Revista Argentina de Cardiología cumple 90 años. Estamos trabajando fuertemente (y estamos muy confiados en que vamos a lograrlo) en su indexación el año próximo.

Está por llegar nuestro 50 Congreso Argentino de Cardiología, un evento que nos unirá a todos y cuya historia será una inspiración para continuar siendo cada día mejores. Es un momento de reconocimiento hacia los que fueron protagonistas de la escritura de nuestra historia y del profundo respeto a los que nos precedieron y construyeron nuestra actual SAC. Compartirán ese momento con nosotros los presidentes de nuestras sociedades hermanas de Latinoamérica, de la Sociedad Europea de Cardiología, el ACC y la AHA. Además, tendremos el honor de tener la presencia del Dr. Valentín Fuster dictando la conferencia de apertura.

Estamos muy contentos por todo ello... pero también muy preocupados....

Estamos preocupados por tener un sistema de salud desfinanciado, fragmentado y desigual.

Estamos preocupados por el recorte arbitrario de fondos universitarios, habida cuenta que el 80 por ciento de nuestros cardiólogos se forman en la universidad pública

Estamos preocupados porque el 80 % de nuestros residentes y el 60 % de nuestros cardiólogos, con un promedio de 7 años de especialización luego de la residencia, están pensando en emigrar. Asimismo, el 40 % de los especialistas considera abandonar la medicina por el estado del sistema de salud

Estamos preocupados porque el 52 % de los cardiólogos trabaja bajo condiciones precarias de contratación y el 82 % está insatisfecho por su remuneración en relación con su carga laboral.

Estamos preocupados porque el 76 % de los cardiólogos ha observado menor frecuencia de controles ambulatorios de sus pacientes

Estamos preocupados porque el 75 % de los cardiólogos y médicos de otras especialidades están quemados,



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

tienen síndrome de desgaste profesional o agotamiento laboral.

Los pacientes y los médicos estamos mal.

Cincuenta y seis sociedades científicas y toda la cardiología unida (sociedades, federaciones y colegios) queremos tener un lugar en la mesa de discusión acerca de la reorganización del sistema de salud y de la negociación de los honorarios de nuestro trabajo. Es una difícil tarea cuando existen interlocutores que oyen pero no escuchan o solo defienden sus intereses sectoriales. Pero tenemos ese objetivo y continuaremos trabajando en ello. Tendremos un espacio en horario central en

nuestro Congreso para tratar estos temas y los invitamos a participar y comprometernos a cambiar esta realidad.

Finalmente quiero alentarlos a que a pesar de todas las adversidades continuemos alimentando nuestro espíritu. La resiliencia es el antídoto de la depresión y la única forma de cambio es querer que lo haya, para lo cual tenemos que estar todos unidos por el bien común. Todo este trabajo realizado por ustedes desde la SAC es un ejemplo de ello. Gracias a todos.

Víctor Mauro^{MTSAC, }

Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología