

Causa y consecuencia: ¿unidireccional o bidireccional?

Cause and Effect: Unidirectional or Bidirectional?

MARIANO BERGIER¹, MARIA EUGENIA KNORRE², AGUSTÍN VIDAL, BIANCA AMBROSETTI, JUAN MARIA IROULART¹, ARTURO CAGIDE²

En cardiología muchas asociaciones clínicas poseen una direccionalidad difícil de definir. Determinadas variables pueden ser causa y consecuencia a la vez, generando circuitos de retroalimentación positiva que desafían el análisis clásico de causalidad.

Se concluye que una presunta causa está asociada a una probable consecuencia al demostrar que dicha asociación es estadísticamente significativa o, si se prefiere, que hay menos del 5% de probabilidad de que la vinculación resulte del azar ($p < 0,05$). Con esta perspectiva es posible mediante una intervención, accionar sobre la causa para afectar la consecuencia.

En medicina en general, pero en cardiología en particular, este principio fundamenta la toma de decisiones: identificar la causa para luego, intervención mediante, modificar favorablemente la consecuencia, mejorando la calidad de vida y reduciendo la mortalidad.

Dentro de esta perspectiva la asociación es unidireccional, de la causa a la consecuencia.

Pero aquí surge un inconveniente: la asociación estadística no implica dirección y, si bien esta distinción habitualmente es improcedente, puede ser relevante bajo ciertas condiciones.

Se han descrito “leyes de la causalidad” que, en principio, permiten distinguir la dirección de la causa a la consecuencia. Si bien son varios los criterios señalados, tres son los de mayor importancia:

- temporalidad: la causa antecede a la consecuencia
- plausibilidad biológica: evidencia fisiopatológica que sustenta la dirección
- intervención: la remoción de la causa afecta la consecuencia.

Sin embargo, aunque parecen incuestionables, en ocasiones estos tres principios son de difícil traslado a la clínica.

¿UNIDIRECCIONAL O BIDIRECCIONAL?

Si un paciente sin antecedentes de hipertensión experimenta un infarto de miocardio con caída crítica de la fracción de eyección (*causa*), la respuesta neurohormonal (*consecuencia*) es mediada por la activación de receptores circulatorios y por el riñón que, al percibir equivocadamente la falla de bomba como hipovolemia, induce vasoconstricción arterial y retención de sodio y agua, agravando la falla circulatoria. (1) Se trata claramente de una *retroalimentación positiva* o, si se prefiere, de un circuito bidireccional como determinante de la progresión de la insuficiencia cardíaca (IC) (Figura 1).

La Figura 2 ilustra el efecto de variadas intervenciones farmacológicas en pacientes con IC sobre la mortalidad. El bloqueo neurohormonal (inhibición renina-angiotensina-aldosterona y catecolaminas) reduce la mortalidad, los bloqueantes cálcicos son neutros y los vasodilatadores directos o inotrópicos tienen un efecto negativo. (2)

De modo que el beneficio del bloqueo neurohormonal es resultante de una intervención que actúa sobre la consecuencia y no sobre la causa. De hecho, el efecto negativo de los vasodilatadores directos es consecuencia de la activación neurohormonal, lo que refuerza el concepto anterior.

CLÍNICA Y BIDIRECCIONALIDAD

Tal vez algunos ejemplos clínicos permitan profundizar el concepto.

- En la **miocardiopatía inducida por arritmias** una elevada frecuencia cardíaca (FC) secundaria a arritmia supraventricular (*causa*) genera deterioro inotrópico (*consecuencia*). La gravedad del deterioro contráctil se relaciona en forma directa con la FC

REV ARGENT CARDIOL 2025;93:487-492. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.i6.20961>

Dirección para correspondencia: Dr. Arturo Cagide arturo.cagide@hospitalitaliano.org.ar



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Residencia de Cardiología Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

² Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Fig. 1. Diagrama representativo del mecanismo de retroalimentación positiva entre IC y activación neurohormonal. La IC promueve activación y esta induce mayor daño miocárdico, en un circuito bidireccional

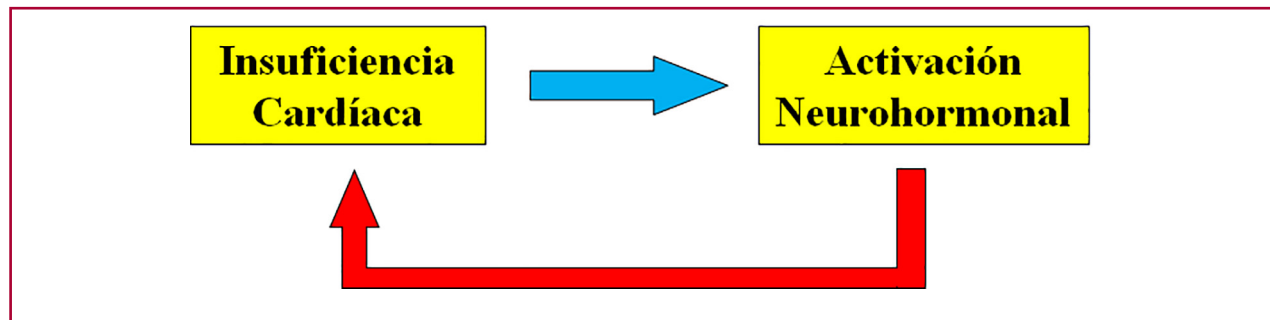
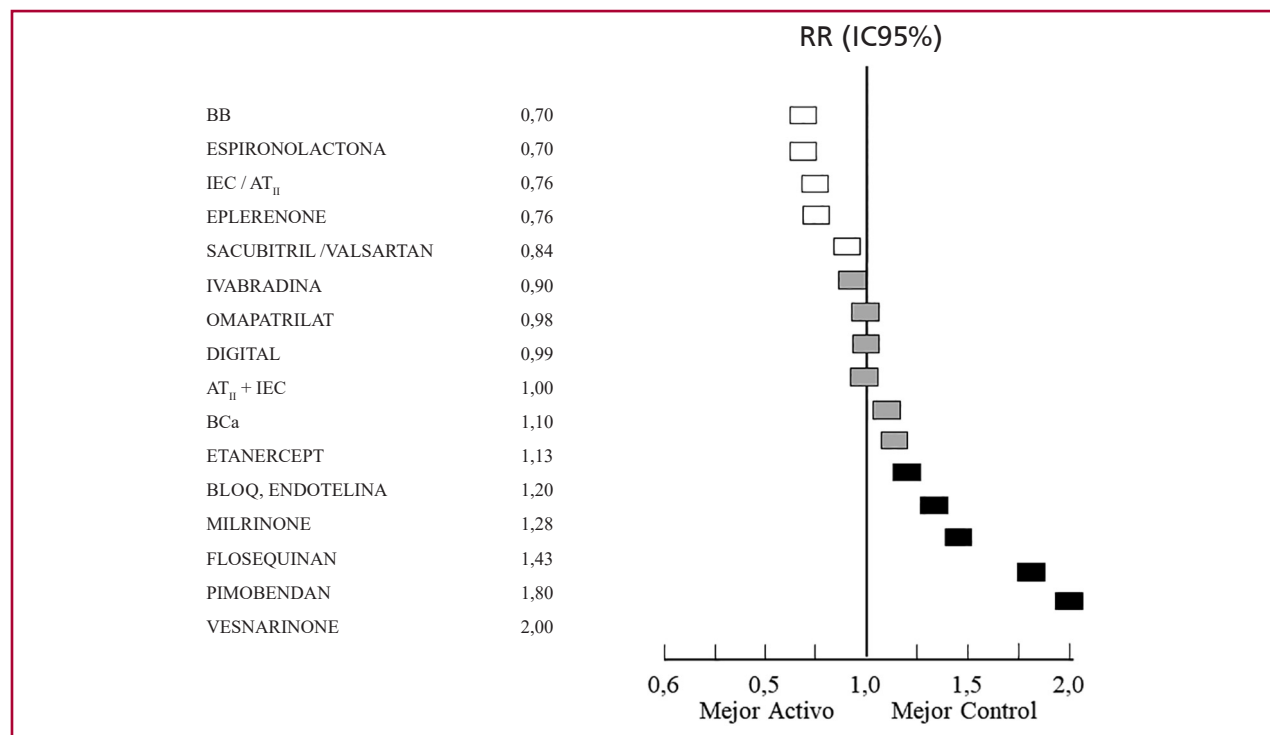


Fig. 2. Reseña histórica de las intervenciones farmacológicas evaluadas en ensayos clínicos controlados (ECC) en insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección reducida. Solo el bloqueo neurohormonal (bloqueo renina angiotensina aldosterona y el betabloqueo) demostraron reducción de la mortalidad. Los bloqueantes cálcicos, los inotrópicos y los vasodilatadores directos no fueron efectivos o aumentaron la muerte. RR (IC95%): riesgo relativo, intervalo de confianza del 95% (comunicación personal, Arturo Cagide: Congreso Argentino de Cardiología 2010)



AT_{II}: antagonistas de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; BCa: bloqueantes cálcicos; ESPI: espirolactona; IEC: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

y el tiempo de evolución. El control de la FC (intervención sobre la causa) se asocia algún tiempo después con recuperación de la función. (3) Pero, por otro lado, la taquicardia es muchas veces la *consecuencia* de un cuadro de IC, de una condición de IC que funciona como *causa*. En este caso, la activación de catecolaminas eleva la FC y el inotropismo, lo que constituye un mecanismo compensador de la falla de bomba, de modo que a mayor deterioro circulatorio más taquicardia. Es claro que en este caso la dirección es inversa a la de la miocardiopatía inducida por arritmias.

Pues bien, el control de la FC o del ritmo es uno de los mecanismos asociados al beneficio del betabloqueo en la IC: a mayor descenso del número de latidos mayor reducción de la mortalidad (Figura 3). (4)

Las **extrasístoles ventriculares** se ubican en el mismo escenario: habitualmente, aunque no siempre, son *consecuencia* del remodelado ventricular (*causa*) pero, cuando alcanzan cierto número (>10%, >20 000 /día) son un determinante de la progresión del daño miocárdico. (5)

- La estrecha relación entre IC e **isquemia miocárdica** no merece profundizar en el análisis ya que

su interrelación es una consideración habitual en la práctica clínica. Profundizar en la fisiopatología no es el propósito de este escrito, pero es evidente que hay una interrelación estrecha y que el tratamiento dirigido a corregir ambas condiciones tiene un impacto definido en el pronóstico, independiente de cuál es la causa y cual la consecuencia.

- El **bloqueo de rama izquierda** (BRI) es una complicación frecuente de la remodelación ventricular en la miocardiopatía. Se comprobó que a mayor duración del QRS, la supervivencia disminuye progresivamente, hallazgo observacional no ajustado (Figura 4). (6) En un ensayo clínico controlado (ECC) se demostró que la resincronización de la activación ventricular mejora la supervivencia, al corregir la disincronía contráctil del BRI (Figura 4). (7) En principio, podría concluirse que el remodelado ventricular (*causa*) conduce al BRI (*consecuencia*) cuya corrección mediada por una intervención mejora la evolución de la IC. Pero también está demostrado

que en ventrículos sin deterioro funcional el BRI (*causa*) es un predictor independiente de dilatación y remodelado ventricular (*consecuencia*).

- En la **insuficiencia mitral secundaria** (IMS), la dilatación del ventrículo izquierdo desplaza los músculos papilares en sentido lateral y apical, comprometiendo la coaptación de ambas valvas mitrales.

La IMS, como bien indica su nombre, es como en el caso del BRI, *consecuencia* de la dilatación y remodelado ventricular (*causa*) (Figura 5). Un ECC (8) demostró que la corrección parcial de la insuficiencia mitral mediante una intervención como el clip mejora la evolución de la IMS. Fundamentado en ese y otros estudios, las guías actuales de valvulopatías recomiendan la intervención sobre la insuficiencia mitral aun cuando sea consecuencia de la falla ventricular. (9)

Un segundo fenotipo de IMS es la que resulta de la dilatación de la aurícula izquierda y del anillo

Fig. 3. Relación entre la reducción absoluta de la frecuencia cardíaca (FC) por betabloqueantes y el efecto clínico expresado por el riesgo relativo (RR) de mortalidad. Al intervenir sobre la taquicardia, consecuencia de la IC, a mayor disminución del número de latidos, mayor reducción de la mortalidad. El hallazgo es un indicativo del circuito bidireccional entre taquicardia y daño contráctil. Adaptado de (4)

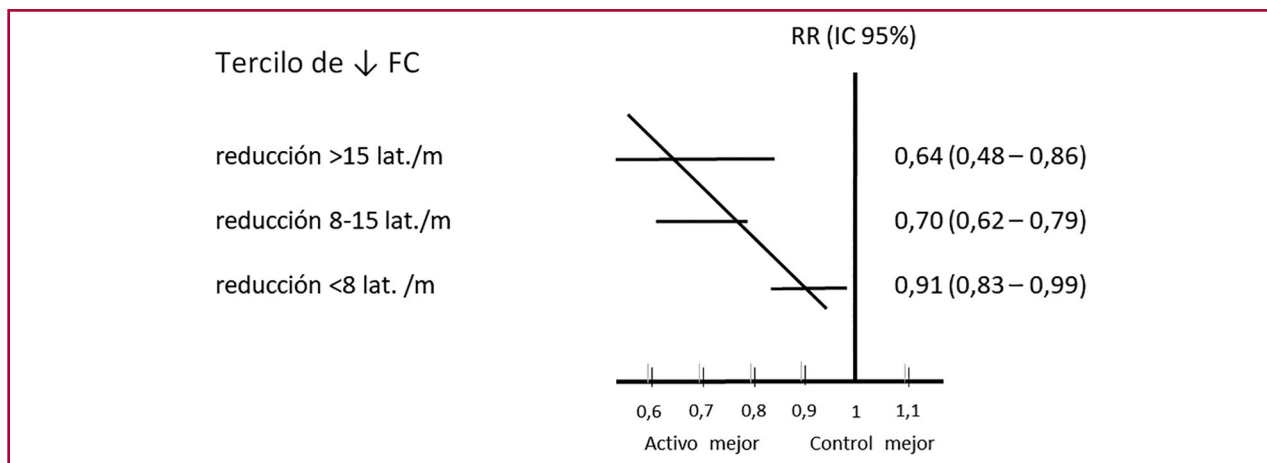
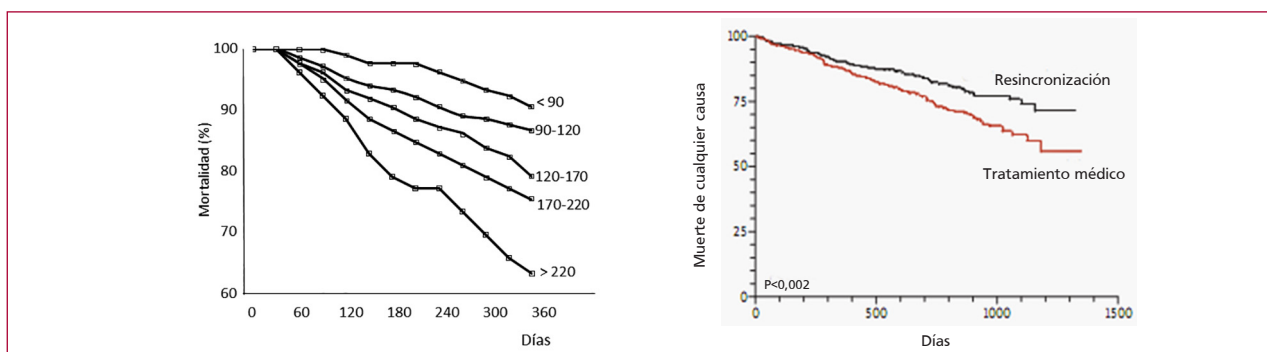


Fig. 4. A la izquierda se ilustra la relación de grados progresivos de ancho del QRS en milisegundos, con morfología de bloqueo de rama izquierda con la supervivencia (datos observacionales no ajustados). Adaptado de (6) A la derecha resultado del CARE-HF que demuestra el efecto de la resincronización en la evolución de la IC con fracción de eyección reducida: la corrección de la disincronía debida al ensanchamiento del QRS izquierda, consecuencia del daño miocárdico, se asocia a disminución de la mortalidad. Adaptado de (7)



auriculoventricular, condición frecuentemente asociada a la FA (*causa*). En este caso, el ventrículo izquierdo es normal en morfología y función siendo el defecto exclusivamente consecuencia de la dilatación auricular (*causa*). La corrección de la IMS demostró asociarse a mejoría de la evolución clínica (Figura 5).

Por supuesto, lo referente a la IMS se extiende a la insuficiencia tricúspide en ausencia de daño valvular.

- Finalmente, en el concepto de bidireccionalidad puede extenderse a tres síndromes clínicos: **diabetes** (con sus entidades asociadas, hipertensión, obesidad e hígado graso), **insuficiencia cardíaca y falla renal**.

Múltiples estudios epidemiológicos demostraron la conexión bidireccional entre la IC y la falla renal y la unidireccional de diabetes hacia esas entidades. (10, 11)

Ahora bien, la posibilidad de que la asociación de diabetes con enfermedad renal y cardíaca se inscriba como una retroalimentación positiva fue fundamentada por diversos autores desde tiempo atrás. El concepto cobra interés en la actualidad por su relevancia clínica (Figura 6).

Múltiples ECC demostraron, independiente del criterio de ingreso al ensayo (diabetes, IC o falla renal) un efecto global y sistemático de las gliflozinas y del bloqueo de aldosterona en la reducción significativa de la mortalidad cardiovascular y de las reinternaciones por falla cardíaca, como así mismo de progresión de la falla renal (Figura 6).

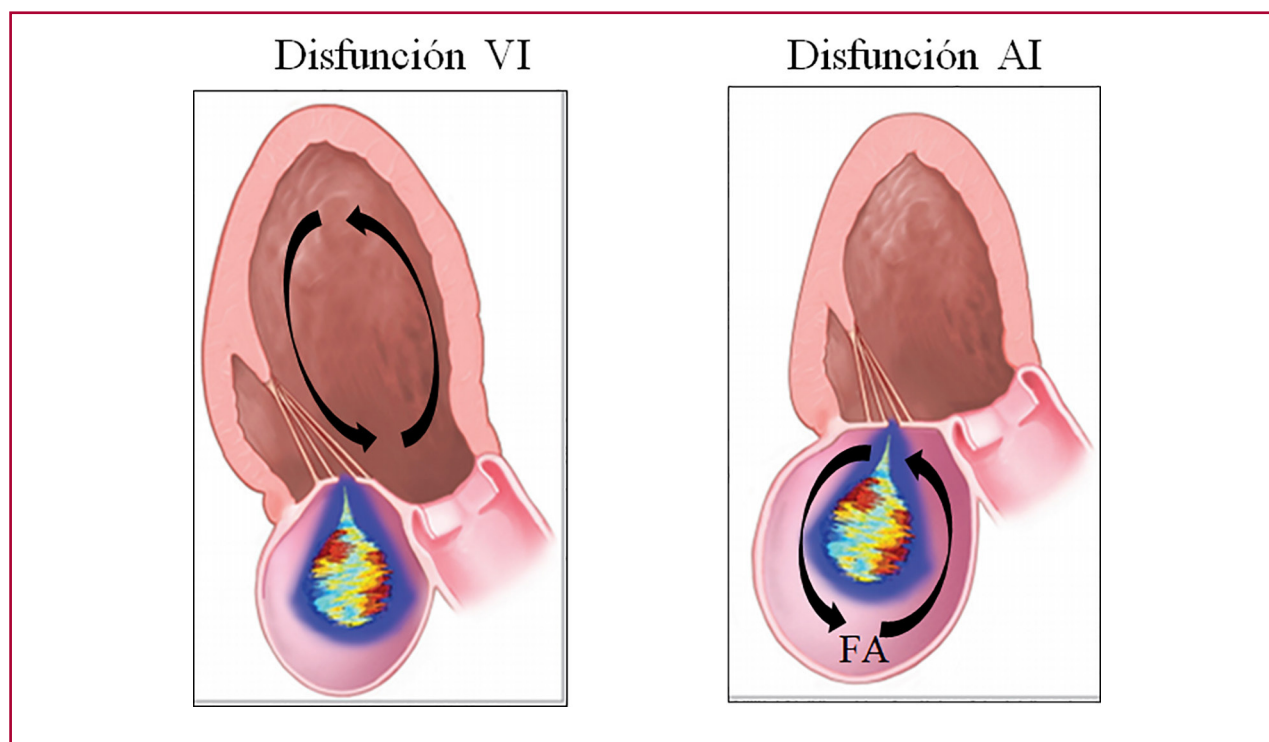
Los mecanismos de acción de estos fármacos pueden interpretarse desde diferentes perspectivas: desde el simple tratamiento y prevención de la hipervolemia hasta la inactivación de variados mecanismos moleculares que interaccionan en esos síndromes clínicos. Además, es evidente que tienen un rol central la participación del sistema renina-angiotensina, la activación inflamatoria, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo, entre otros.

La “efectividad general” de estos fármacos refuerzan el concepto de bidireccionalidad que vincula diabetes, IC y falla renal.

TEMPORALIDAD

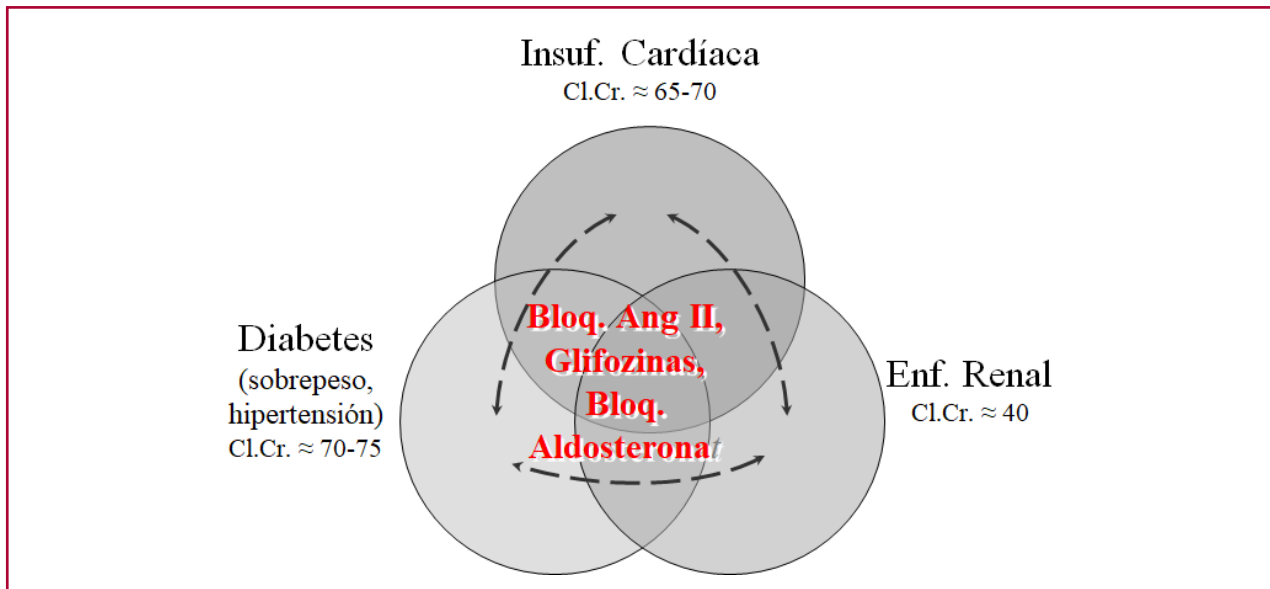
La Figura 7 resume la relación mutua entre causa y consecuencia en algunas de las entidades clínicas que fundamentaron esta presentación.

Fig. 5. Se diagraman dos condiciones asociadas a la insuficiencia mitral secundaria (IMS). A la izquierda IMS debida a dilatación del ventrículo izquierdo, con desplazamiento apical y lateral de los músculos papilares (tethering) y, consecuentemente, déficit de coaptación de ambas valvas. A la derecha IMS por dilatación auricular y del anillo auriculoventricular (mitral o tricúspideo) habitualmente asociado a fibrilación auricular (FA) en ausencia de compromiso ventricular. Las flechas señalan, en ambas condiciones, el mecanismo bidireccional, sustrato de la progresión de los signos de falla cardíaca



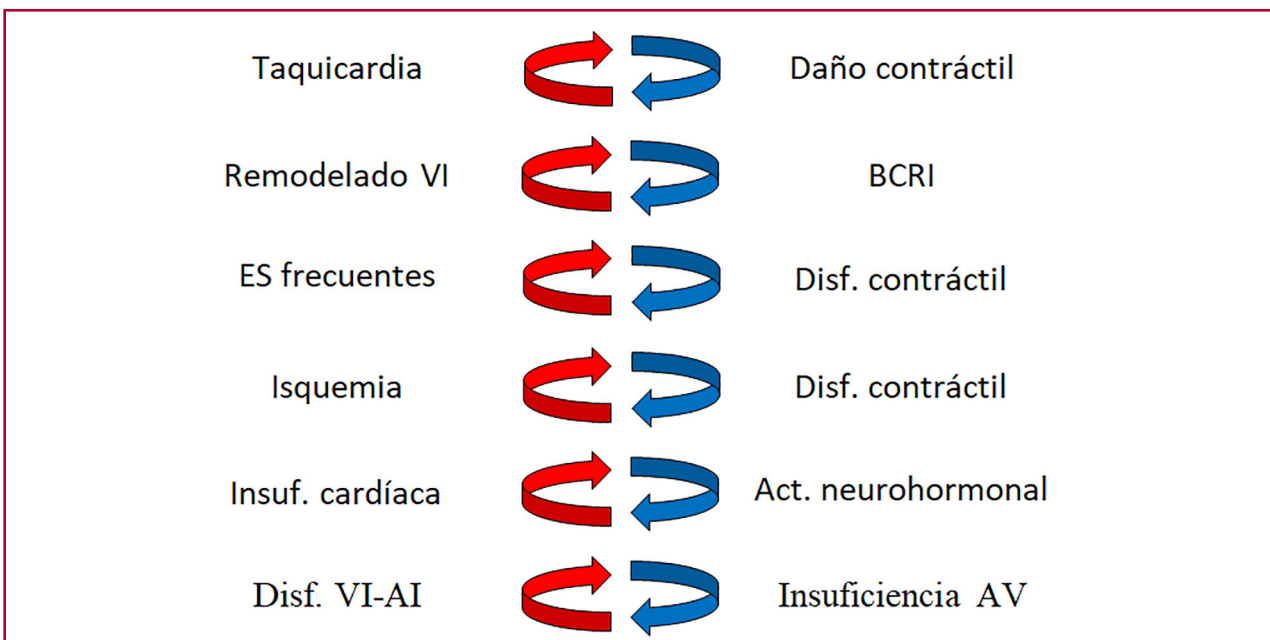
AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo

Fig. 6. Tres condiciones, insuficiencia cardíaca (Insuf. Cardíaca), enfermedad renal (Enf. Renal) y diabetes tipo 2, esta última asociada a hipertensión y obesidad, cuya asociación ha sido demostrada en estudios epidemiológicos. Dos intervenciones, glifozinas y bloqueo de la aldosterona demostraron beneficio simultáneo en los tres síndromes clínicos, sugiriendo un sustrato fisiopatológico común y mecanismos bidireccionales como determinantes de la evolución. Análisis secundario demostró el efecto del bloqueo de la angiotensina II



Bloq. ; bloqueo; Ang II: angiotensina II. Cr: clearance de creatinina promedio

Fig. 7. Se resumen variadas condiciones clínicas con su causa y consecuencia y el sustrato bidireccional condicionante del mecanismo de retroalimentación positiva determinante de la evolución clínica



Act: activación; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; Disf: disfunción; ES: extrasístoles; Insuf: insuficiencia; VI-AI: ventrículo izquierdo-aurícula izquierda

No solo se trata de profundizar en el límite impreciso entre *causa* y *consecuencia* como determinante de la elección por una intervención, sino en avanzar en un concepto, en ocasiones de difícil transferencia a la práctica clínica, el criterio de temporalidad. Un ejemplo es el diagnóstico diferencial entre miocardiopatía inducida por arritmias y arritmia de alta frecuencia secundaria a IC.

CONCLUSIÓN

Las asociaciones consideradas son mucho más complejas para resumirlas exclusivamente en el vínculo entre causa y consecuencia y la probable retroalimentación positiva entre ambas.

La remodelación del ventrículo izquierdo solo en ocasiones se asocia a BRI o extrasístoles ventriculares de alta frecuencia, así como la IM secundaria no ocurre en forma sistemática en la dilatación de la cámara ventricular. La participación de otras condiciones “individuales” condicionan el fenotipo final que adoptará el síndrome clínico.

Esta presentación sólo pretende concluir que, definir en la actualidad una variable como consecuencia no implica su posible tratamiento en un futuro inmediato. En definitiva, en un pasado, también inmediato, se concluía que la IMS no era una condición factible de tratamiento.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 11th ed. Philadelphia: Elsevier;2019.
2. Cagide A. Comunicación personal. Congreso Argentino de Cardiología; 2012.
3. Ermert L, Kreimer F, Quast DR, Pflaumbaum A, Mügge A, Gotzmann M. Rate of atrial fibrillation and flutter induced tachycardiomyopathy in a cohort of hospitalized patients with heart failure and detection of indicators for improved diagnosis. *Front Cardiovasc Med* 2023;9:940060. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.940060>
4. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009;150:784-94. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00006>
5. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, Gupta SK, Liu TY, Alguire C, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010;7:865-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.03.036>
6. Gottipaty V, Krelis S, Lu F, Spencer EP, Shusterman V, et al. Relation of QRS duration to mortality in the Vesnarinone Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:145-50. [Abstr847-4]
7. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
8. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018;379:2307-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806640>
9. Hita A, Stutzbach P, Carosella V, Carrero MC, Parcerisa MG y cols. Consenso de valvulopatías. *Rev Argent Cardiol* 2025;93 (Suplemento 14): 1-136. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.s>
10. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Ashna M, Ross-Comptis J, Ansong SO, et al. Heart failure and diabetes: Understanding the bidirectional relationship. *Medicine* 2023;102:e34906. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034906>
11. Kumar M, Dev S, Khalid MU, Siddenti SM, Noman M, John C, et al. The Bidirectional Link Between Diabetes and Kidney Disease: Mechanisms and Management. *Cureus* 2023;15:e45615. <https://doi.org/10.7759/cureus.45615>