

JORGE THIERER^{MTSAC}

Un metaanálisis confirma los efectos de la caminata sobre el pronóstico cardiovascular

Paluch AE, Bajpai S, Ballin M, Bassett DR, Buford TW, Carnethon MR et al. Prospective Association of Daily Steps With Cardiovascular Disease: A Harmonized Meta-Analysis. *Circulation* 2023;147:122-31. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061288>

Innumerable cantidad de estudios observacionales han asociado la actividad física con mejoría del pronóstico vital, y reducción del riesgo de desarrollar, entre otras, diabetes, cáncer y enfermedad cardiovascular. De hecho, las guías de práctica de prevención cardiovascular recomiendan al menos 75 minutos semanales de actividad física vigorosa o 150 de moderada intensidad. Sin duda, la caminata es la actividad física más accesible, abordable y sencilla. La idea de que 10 000 pasos diarios es el objetivo por alcanzar para mejorar la expectativa de cantidad y calidad de vida forma ya parte del saber colectivo. En 2022 el grupo de Paluch y col. publicó un metaanálisis de 15 estudios observacionales, con 47 471 adultos con una mediana de seguimiento de 7,1 años. La población fue dividida en cuartiles de acuerdo con la cantidad diaria de pasos, con una mediana de 3553 para el cuartilo 1, 5801 para el 2, 7842 para el 3 y 10 901 para el cuartilo 4. En comparación con el cuartilo más bajo, el *hazard ratio* (HR) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%) ajustado para la mortalidad por todas las causas fue de 0,60 (0,51-0,71) para el cuartilo 2, 0,55 (0,49-0,62) para el 3 y 0,47 (0,39-0,57) para el cuartilo 4. Hubo progresiva disminución del riesgo de mortalidad en adultos de ≥ 60 años con un número creciente de pasos de hasta 6000-8000 pasos por día, y en < 60 años hasta 8000-10 000 pasos por día. Al ajustar por el número diario de pasos, la asociación entre frecuencia más alta de pasos y mortalidad se atenuó, aunque siguió siendo significativa para un pico de 30 min y un pico de 60 min diarios de caminata; pero no hubo asociación significativa para el tiempo dedicado a caminar a 40 pasos/min o más rápido, o 100 pasos/min o más rápido.

El mismo grupo de autores publica ahora un metaanálisis centrado en definir la relación entre la caminata diaria y el riesgo cardiovascular, que incluyó 8 estudios, con 20 152 participantes (edad media $63,2 \pm 12,4$ años; el 52% mujeres), seguidos durante una media de 6,2 años (rango, 2,8 a 12,6 años). Siete de estos estudios forman también parte del metaanálisis anterior. En cada estudio prospectivamente se midió la cantidad de pasos diarios con algún dispositivo (pedómetro, acelerómetro) durante 3 a 7 días según el estudio, y se promedió para definir la cantidad diaria de pasos. Se informó en cada caso la incidencia de eventos cardiovasculares fatales o no. Se consideró como evento cardiovascular un episodio coronario, de accidente cerebrovascular (ACV) o de insuficiencia cardíaca (IC).

Entre los participantes ≥ 60 años (7 estudios, 12 741 participantes) la mediana de pasos diarios fue de 4323. Divididos en cuartiles, la mediana de pasos fue de 1811 en el cuartilo más bajo, 3823 en el cuartilo 2, 5520 en el 3 y 9259 en el 4. La incidencia anual de eventos cardiovasculares fue de 1,93%. En un análisis multivariado que incluyó edad, sexo, tiempo de uso del dispositivo, raza/etnia, educación o ingresos, índice de masa corporal, además de variables específicas del estilo de vida (p. ej., tabaquismo, alcohol), hipertensión, diabetes, dislipidemia, afecciones crónicas y estado general de salud, hubo una asociación significativa de mayor cantidad de pasos con mejor pronóstico cardiovascular. El HR (IC95%) para eventos cardiovasculares fue, en relación con el cuartilo 1, de 0,80 (0,69-0,93) para el cuartilo 2, 0,62 (0,52-0,74) para el 3 y 0,51 (0,41-0,63) para el 4. La relación de la cantidad de pasos con la reducción de riesgo fue curvilínea, con una pendiente más pronunciada entre los 2000 y los 6000 pasos, y luego atenuada.

Entre los < 60 años (4 estudios, 7411 participantes), la mediana de pasos diarios fue de 6911, con valores de 3128, 5464, 7857 y 11 463 para los cuartiles 1 a 4 respectivamente. La incidencia anual de eventos cardiovasculares fue de 0,51%. En el modelo multivariado no hubo incidencia significativa de la cantidad de pasos sobre el pronóstico cardiovascular para los cuartiles 2, 3 o 4 respecto del cuartilo más bajo.

Considerados los pacientes en forma global, el HR (IC95%) en el modelo ajustado final en el caso de las mujeres fue de 0,81 (0,62-1,04) en el segundo cuartilo, 0,68 (0,48-0,97) en el tercero y 0,51 (0,35-0,76) en el cuarto, en comparación con el primero. En el caso de los hombres, los valores respectivos fueron de 0,76 (0,63-0,90), 0,63 (0,52-0,76) y 0,68 (0,51-0,89). Tanto en los hombres como en las mujeres la relación del número de pasos con el pronóstico cardiovascular fue curvilínea, con una pendiente más pronunciada de descenso de riesgo hasta los 8000 pasos y luego atenuada.

Un aspecto para destacar de esta publicación es la demostración de una asociación curvilínea entre el monto de la caminata y el efecto sobre la reducción de eventos. Especialmente, en las personas de 60 años o más, es mucho lo que se gana al pasar de 2000 a 6000 pasos, y una mediana de alrededor de 9000 se traduce en una reducción del riesgo cardiovascular a la mitad. Esto es, se obtiene mucho beneficio con el incremento inicial; persistir y aumentar el ejercicio consolida y mejora los resultados. ¡No es necesario llegar a 10 000 pasos para beneficiarse! ¿Por qué el efecto no es tan evidente en los más jóvenes? Seguramente porque en ellos la incidencia de la enfermedad cardiovascular es mucho menor (4 veces menos la incidencia anual en este metaanálisis), y por ende el tiempo necesario para evidenciar algún efecto debe ser mucho mayor. Una evaluación del



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

efecto sobre el peso corporal, o la aparición de hipertensión o diabetes puede evidenciar el beneficio que todos sospechamos. Es interesante remarcar que el efecto de la caminata es más fuerte en este metaanálisis en que se utilizaron dispositivos para objetivar el esfuerzo, que en aquellos en que el mismo se basó en auto reporte, tal vez por la mayor objetividad de los primeros. Claro que hay limitaciones, como en todo estudio observacional. ¿Es el efecto de la caminata atribuible a la caminata en sí (con todo el cortejo de consecuencias favorables, entre ellas la atenuación de la disfunción endotelial, de la activación neurohormonal e inflamatoria, y la mejoría de la aptitud cardiopulmonar), o más caminata expresa también menos enfermedad basal (cardiovascular o no) y va de la mano de más autocuidado, hábitos de vida más sanos, mejor alimentación, etc.? El riesgo de la confusión residual (a pesar del ajuste del análisis multivariado) está siempre presente. Debemos señalar como otras limitaciones que no es este un metaanálisis de datos individuales, y que no llega a discriminar el efecto sobre cada uno de los componentes del compuesto cardiovascular. De cualquier manera, salir a caminar solo requiere tiempo, vestimenta y calzado adecuados a cada medio, y, sobre todo, voluntad. Pocas veces la ecuación costo beneficio es más clara. Así que, ¡a caminar!

Rehabilitación cardiovascular y su efecto en la prevención secundaria de eventos coronarios. Un metaanálisis.

Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. **Eur Heart J** 2023;44:452-69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac747>

La rehabilitación cardiovascular (RC) tiene en las guías internacionales una indicación clase I en el manejo de la enfermedad coronaria. Acaba de publicarse una actualización de un metaanálisis previo llevado a cabo de acuerdo con las reglas de la colaboración Cochrane, para evaluar el efecto de la RC basada en ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria sobre la mortalidad global y cardiovascular, eventos, calidad de vida y costo-efectividad. El metaanálisis Cochrane, publicado en 2016, había incluido 63 estudios aleatorizados publicados hasta junio de 2014. Esta actualización suma 22 estudios publicados desde entonces hasta septiembre de 2020. Se trata, finalmente de 85 estudios con 23 430 pacientes, con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), revascularización coronaria quirúrgica (CRM) o por angioplastia (ATC), angina de pecho o coronariografía con lesiones significativas, asignados aleatoriamente a RC basada en ejercicio solo (45% de los estudios) o con alguna intervención adicional psicosocial o educativa (el 55% restante), o un control (no ejercicio, o cuidado usual), y seguidos por al menos 6 meses. Los puntos finales explorados fueron mortalidad de todas las causas y cardiovascular, IAM, CRM, ATC, hospitalización de todas las causas y cardiovascular.

La mediana de edad de los participantes fue 56 años; la mediana de duración de la intervención, 6

meses, y la de seguimiento 12 meses. La frecuencia de la intervención osciló en los estudios entre 1 y 7 por semana; la longitud de las sesiones entre 20 y 90 minutos, la intensidad alcanzada entre el 50 y el 90% de la frecuencia cardíaca máxima y el 50 al 95% de la capacidad aeróbica. En 21 estudios el ejercicio se llevó a cabo en domicilio. El efecto de la intervención fue informado al seguimiento más largo como medida continua, y categorizado en 6-12 meses, 12-36 meses y >36 meses. De acuerdo con la clasificación Cochrane el riesgo de sesgo (cuestiones atinentes a déficits en la asignación aleatoria, seguimiento, adjudicación ciega de eventos, reporte selectivo) fue en general bajo o incierto. De acuerdo con los postulados de GRADE, un marco de referencia para juzgar la calidad de la evidencia, esta fue, en el seguimiento de 6-12 meses (el más frecuentemente reportado), moderada para todos los puntos finales explorados, excepto para la CRM (alta) y para la hospitalización de causa cardiovascular (baja).

No hubo efecto de la RC sobre la mortalidad de todas las causas (informada en 60 estudios) en ninguno de los plazos de seguimiento. De los 33 estudios que informaron mortalidad cardiovascular hubo eventos en 26; en ellos la RC se asoció a un riesgo relativo (RR) de 0,74, con IC95% 0,64-0,86 en el seguimiento más largo, con un número necesario a tratar (NNT) de 37. En cambio, en el seguimiento a 6-12 meses no hubo diferencia significativa.

Respecto del IAM, su incidencia se informó en 42 estudios, y hubo eventos en 39. En ellos la RC se asoció a un RR (IC95%) de 0,82 (0,70-0,96), con un NNT de 100. Esa reducción se debió a la reducción evidente entre 6 y 12 meses (RR 0,72) y a >36 meses (RR 0,67), sin diferencia en cambio entre 12-36 meses. No hubo diferencia en la incidencia de CRM o ATC con o sin RC. En 22 estudios se informó la incidencia de hospitalización de todas las causas, con eventos en 21 de ellos, en los que se demostró con la RC un RR (IC95%) de 0,77(0,67-0,89) con un NNT de 37. No hubo efecto sobre la mortalidad cardiovascular. En 6 estudios que evaluaron el efecto sobre el cuestionario SF-36, y 20 de 32 que consideraron otros instrumentos de medición, se informó mejoría de la calidad de vida. La diferencia de costos respecto de un cuidado tradicional fue heterogénea en 8 estudios que los tomaron en cuenta, con diferencia significativa solo en uno. Solo en 3 estudios se informó un cociente costo efectividad aceptable.

Este metaanálisis destaca por la cantidad de pacientes incluidos y su contemporaneidad, lo cual permite extender la evidencia a la RC en el contexto del tratamiento farmacológico más actual. Otro punto a favor es haber incluido 21 estudios de países de bajos a moderados ingresos, en los que no hubo diferencias en el efecto de la intervención respecto de los países de ingresos altos. Los resultados son en general confiables, y confirman la reducción de la mortalidad cardiovascular y de la incidencia de IAM, así como la hospitalización de todas las causas. En cambio, son algo difusos en lo que refiere a costo efectividad, y el efecto sobre los puntajes de calidad de vida, aunque significativo en muchos estudios, no es

siempre clínicamente relevante. Conspira contra la idea de un resultado uniforme la heterogeneidad de pacientes incluidos, de la patología coronaria de base, esquemas, dosis de ejercicio, etc. De igual modo, debe señalarse que en la mitad de los casos el seguimiento no superó los 12 meses. Tal como señalamos en el comentario anterior, es difícil atribuir los efectos de la RC solo a la actividad física que la misma entraña, excepto que entendamos que participar de un programa de RC entraña también un contacto más estrecho con el sistema de salud, mayor posibilidad de que se detecten alteraciones que pueden ser atendidas, y que en más de la mitad de los estudios la RC implicó también soporte psicosocial o educación. Sea como sea, la RC aparece como una intervención positiva en la prevención secundaria de la enfermedad coronaria, y parece cada vez menos atinado dejarla de lado, al menos en la consideración del tratamiento a implementar en muchos de nuestros pacientes.

Troponina T ultrasensible y NT-proBNP en SPRINT: no siempre es como suponemos

Berry JD, Chen H, Nambi V, Ambrosius WT, Ascher SB, Shlipak MG et al. Effect of Intensive Blood Pressure Control on Troponin and Natriuretic Peptide Levels: Findings From SPRINT. *Circulation* 2023;147:310-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059960>

El empleo de biomarcadores en el contexto de la enfermedad cardiovascular llegó para quedarse. Sin duda, los dos más empleados en la práctica cotidiana, y en el contexto de estudios de intervención, son la troponina ultrasensible, T o I, y los péptidos natriuréticos, BNP o NT-proBNP. La troponina expresa injuria miocárdica; es parte esencial del diagnóstico de los síndromes coronarios agudos, pero, además, su elevación aguda o crónica señala peor pronóstico en cuadros variados, desde la enfermedad arterial periférica hasta la fibrilación auricular, el posoperatorio de cirugía no cardíaca o cuadros respiratorios. Los péptidos natriuréticos se elevan como expresión de aumento del estrés parietal en ambos ventrículos; suelen asociarse a elevación de las presiones de lleno, pero además aumentan en el contexto de la disfunción renal, del compromiso cardiovascular en general y de la activación de fenómenos inflamatorios. Se los emplea en el diagnóstico diferencial de la disnea de origen cardíaco vs respiratorio en cuadros agudos, en la caracterización y seguimiento de la respuesta al tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica, en la discriminación de la gravedad de la enfermedad valvular, etc. Un concepto generalizado es que el aumento de cualquiera de ambos biomarcadores trasunta mayor compromiso cardiovascular, y se asocia a peor evolución. Otro es que los tratamientos que mejoran el pronóstico cardiovascular deben generar reducción de los valores de ambos biomarcadores, o, al menos, no aumentarlos.

Pese a todos los usos mencionados, el empleo de la troponina o los péptidos natriuréticos en el contexto de la hipertensión arterial es poco frecuente, y es escasa la información acerca de su utilidad en la patología.

Conocemos ahora un subanálisis del estudio SPRINT que viene a desafiar algunos de los supuestos planteados. Como recordaremos, el estudio SPRINT fue un estudio aleatorizado, abierto y controlado que comparó, en pacientes hipertensos, dos estrategias: alcanzar una tensión arterial sistólica (TAS) <140 mm Hg (tratamiento estándar, TE), o una TAS <120 mm Hg, (tratamiento intensivo, TI). Incluyó pacientes con TAS entre 130 y 180 mm Hg, >50 años y con al menos un criterio de riesgo cardiovascular: patología cardiovascular clínica o subclínica previa, exceptuando ACV; riesgo de eventos a 10 años según el puntaje de Framingham de al menos 15%; filtrado glomerular entre 20 y 59 ml/min/1,73 m²; edad de 75 años o más. Se excluyó a pacientes con diabetes. El punto final primario fue un compuesto de IAM, otros síndromes coronarios agudos, ACV, IC aguda descompensada y muerte cardiovascular. Fueron enrolados 9361 pacientes, con un seguimiento promedio de 3,26 años. La incidencia anual del PF1 fue 1,65% en la rama TI y 2,19% en la rama TE (HR 0,75, IC 95% 0,64-0,89), sin diferencia significativa en la incidencia de IAM o ACV, pero sí en la de IC aguda (HR 0,62, IC 95% 0,45-0,84), en la de muerte cardiovascular (HR 0,57, IC 95% 0,38-0,85) y en la de muerte de cualquier causa (1,03% vs. 1,40% anual, HR 0,73, IC 95% 0,60-0,90).

Acaba de publicarse un subestudio de SPRINT que incluye a todos los pacientes que tuvieron determinación basal y al año de los valores de troponina T ultrasensible (TnT-us) y NT-proBNP. El objetivo del estudio fue evaluar la relación del cambio en la concentración de ambos biomarcadores (al año – la basal) con un punto final primario de muerte de todas las causas e incidencia de IC, y secundariamente con los otros eventos cardiovasculares mencionados. Dicho cambio fue analizado como variable continua y como variable categórica. En cada caso se estratificó el análisis base en el valor basal. El valor mínimo de detección de la TnT-us fue 6 ng/L. Para los participantes con TnT-us indetectable al inicio (<6 ng/L), en el seguimiento se los clasificó como elevación incidente de la TnT-us (≥6 ng/L al año) o sin cambios (<6 ng/L). Para los participantes valores iniciales ≥6 ng/L, los valores de seguimiento se clasificaron en 3 categorías mutuamente excluyentes: disminución (disminución ≥50%), aumento (aumento ≥50%) o ningún cambio (variación <50% desde el inicio). El valor mínimo de detección del NT-proBNP fue 5 pg./mL, pero el valor de corte para el análisis fue 125 pg./mL, por ser considerado el que en la práctica clínica divide valores normales de elevados. Para los pacientes con NT-proBNP inicial <125 pg./mL, los cambios fueron categorizados como aumento (≥50% de aumento a un valor ≥125 pg./ml), disminución (≥50% de disminución) o sin cambios (cambio <50 % en cualquier dirección). Para aquellos con NT-proBNP inicial ≥125 pg./mL, se consideró también aumento (≥50 % de incremento), disminución (≥50% de caída, a un valor <125 pg./mL), o ningún cambio (variación <50%).

Respecto de la TnT-us, de los 9361 pacientes, 8828 y 8027 tuvieron medición basal (mediana de 9,4 ng/L y percentilo 99 48,6 ng/L) y al año (mediana de 9,5 ng/L

y percentilo 99 53 ng/L) respectivamente. El 21,2% de los pacientes tuvo inicialmente un valor de TnT-us indetectable; de ellos el 20,3% tenía un valor ≥ 6 ng/L al año. Entre el 78,8% de pacientes con TnT-us ≥ 6 ng/L al inicio, no hubo cambios significativos en el 89,4%, disminución en el 6,1% y aumento en el 4,5%. El aumento de la TnT-us se asoció con sexo masculino, mayor edad, mayor TAS basal y peor función renal. En los pacientes con aumento de la TnT-us, la variación media anual del filtrado glomerular fue $-8,9$ mL/min/1,73m², frente a un aumento de $1,7$ mL/min/1,73m² en aquellos en los que la TnT-us disminuyó. No hubo variación en el uso de diuréticos a lo largo del seguimiento en aquellos en los que la TnT-us disminuyó. La pertenencia a la rama TI fue mayor entre aquellos en los que se verificó un aumento de la TnT-us (60,8%) que entre aquellos en los que hubo disminución (43,7%). En análisis multivariado, al considerar las características clínicas y el valor inicial de la TnT-us, el TI apareció asociado a un incremento significativo del 3% en los valores del biomarcador, pero al incorporar el cambio en el filtrado glomerular, la diferencia entre TI y TE desapareció. En análisis de mediación, el 96% del efecto del TI sobre el aumento de la TnT-us se explicó por el cambio en el filtrado glomerular.

Respecto del NT-proBNP, 8836 tuvieron medición basal (mediana de 86 pg./mL, el 38,2% con valores ≥ 125 pg./mL) y 8040 medición al año (mediana de 82 pg./mL, el 37,4% con valores ≥ 125 pg./mL). El 62,6% tenía inicialmente un valor < 125 pg./mL; de ellos el 11% aumentó, el 17,7% disminuyó y el 71,3% no tuvo cambios significativos. Entre el 37,4% de pacientes con NT-proBNP ≥ 125 pg./mL, el 16,7% aumentó, el 12,9% disminuyó y el 70,3% no tuvo cambios significativos. El aumento del NT-proBNP se asoció con mayor edad, peor función renal y menor TAS. El filtrado glomerular cayó en todos los grupos, con solo pequeñas diferencias según el valor basal y la dirección del cambio del NT-proBNP; pero hubo mayor reducción de la TAS entre aquellos con disminución del NT-proBNP (más de 20 mm Hg), que en aquellos con aumento (alrededor de 11 mm Hg). En los pacientes con disminución del NT-proBNP el uso de diuréticos se incrementó a lo largo del año. A diferencia de la TnT-us, el TI se asoció a un descenso significativo del orden del 10% en los valores de NT-proBNP, incluso al ajustar por los cambios en el filtrado glomerular. Al ajustar por el cambio en la TAS, la diferencia de efecto entre TI y TE sobre el NT-proBNP desapareció.

Tanto el aumento de la TnT-us como el del NT-proBNP se asociaron a mayor incidencia de muerte de todas las causas e incidencia de IC. En análisis de mediación formal los cambios en el NT-proBNP explicaron un 15,4% del efecto del tratamiento sobre la incidencia de IC, y un 10,4% del efecto sobre el punto final compuesto. En cambio, los cambios en la TnT-us no contribuyeron a explicar el efecto del tratamiento.

El subestudio que consideramos arroja conclusiones muy interesantes. Confirma que en el seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial el tratamiento tiene cierto efecto sobre los dos biomarcadores de uso más frecuente, pero no siempre el esperado. Ambos

aparecen inicialmente vinculados fuertemente con el pronóstico. Pero notemos que el TI, asociado en el estudio a mejor evolución, tiene un efecto contraintuitivo sobre la TnT-us: en más del 80% de los casos no hay variación significativa (cuando se hubiera esperado que la mejoría del pronóstico se asociara a reducción de los valores), y, de hecho, considerada la TnT-us como variable continua, sus valores aumentan. Es cierto que el incremento es de escasa magnitud (un 3% en forma global), y que se diluye al considerar las variaciones del filtrado glomerular. Podría también pensarse en el efecto del TI al reducir la TA diastólica (TAD) y generar entonces hipoperfusión coronaria, como hipótesis alternativa para el incremento de la troponina. Pero en el análisis multivariado los cambios en la TAD no explican los cambios en la TnT-us. El aumento es entonces fruto del efecto del tratamiento sobre la función renal. Esto va de la mano con que, finalmente, no se pueda verificar una influencia independiente del biomarcador sobre el pronóstico en el tratamiento de la hipertensión arterial. ¿Sirve entonces la TnT-us para monitorizar el efecto del tratamiento antihipertensivo?

En cambio, el efecto del TI sobre los valores de NT-proBNP es más notable (descenso del 10%), independiente de los cambios de filtrado glomerular, y vinculado claramente con el efecto sobre la TA. Acá no encontramos discrepancia entre lo esperado y lo hallado. Dicho descenso genera caída del estrés parietal y de las presiones de lleno. Y, además, en el análisis de mediación, los cambios en el biomarcador conservan cierta influencia en el curso vital de los pacientes.

Este análisis, entonces, arroja luz sobre un fenómeno no muy frecuente, pero que no es la primera vez que vemos: la falta de correspondencia absoluta entre los efectos del tratamiento sobre puntos finales subrogantes y los fenómenos clínicos a los que dicho tratamiento apunta y genera. Una llamada de atención para evitar el pensamiento automático, que no toma en cuenta los matices y el interjuego entre los distintos factores que condicionan el pronóstico.

Síndrome de QT largo congénito: cómo evitar el sobrediagnóstico. Un reporte de la Clínica Mayo

Bains S, Neves R, Bos JM, Giudicessi JR, MacIntyre C, Ackerman MJ. Phenotypes of Overdiagnosed Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:477-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.036>

El síndrome de QT largo congénito (LQTS por su sigla en inglés) se caracteriza por un intervalo QT prolongado y arritmia ventricular principalmente provocada por la activación adrenérgica. La edad media de presentación es 14 años. La tasa anual de muerte súbita cardíaca (MSC) en pacientes con LQTS asintomáticos no tratados es inferior al 0,5%, cifra que se eleva al 5% en aquellos con antecedentes de síncope. Hay 3 genes indiscutiblemente ligados al LQTS, que causan las formas LQT1, LQT2 y LQTS3: KCNQ1, KCNH2 y SCN5A, respectivamente, que se activan específicamente ante el ejercicio (LQTS1), el estrés emocional (LQTS2) y dormir (LQTS3). El diagnóstico

reposa en el ECG, donde un QTc ≥ 480 mseg fundamentalmente, y en menor medida también un QTc de 460 a 479 mseg en presencia de síncope arritmico o paro cardíaco o una torsión de puntas, y luego un QTc de 450-459 mseg en hombres, o alteraciones de la onda T, y menos aún bradicardia acorde a la edad son todos elementos para tener en cuenta. Hallazgos clínicos (antecedente de síncope con o sin estrés), familiares (miembros de la familia con diagnóstico definido de LQTS o antecedente de MSC en familiar en primer grado < 30 años), y genéticos (mutación patogénica demostrable) contribuyen al diagnóstico. Toda esta información se condensa en el puntaje de Schwartz, y un puntaje > 3 (el QTc ≥ 480 mseg por sí solo suma ya 3,5 puntos, lo mismo que una mutación patogénica; un síncope inexplicado, la torsión de puntas o un QTc de 460-479 mseg en presencia de síncope suman 2 puntos) hace diagnóstico de LQTS. No equivocarse en el diagnóstico es fundamental, porque el mismo implica según el caso y el tipo, usar drogas antiarrítmicas, el implante de un cardiodefibrilador (CDI) o la denervación simpática cardíaca. Por ello es que resulta tan interesante la publicación que comentamos.

Los autores, de la Clínica Mayo, exploraron los registros de la base de datos de la clínica de arritmias desde julio de 2000 hasta octubre de 2021, y, de todos los pacientes admitidos con diagnóstico de LQTS, identificaron a aquellos en los que finalmente dicho diagnóstico fue desechado. De 1841 pacientes, ello sucedió en 290 (16%), el 60% mujeres y con una edad media de 22 ± 14 años. El 20% de estos pacientes se había auto referido a la Clínica, el resto había sido referido por algún médico. El QTc inicial era de 504 ± 39 mseg. El 80% estaba recibiendo betabloqueantes, y un 8% tenía colocado un CDI. En el 67% de los casos se había diagnosticado el LQTS por una razón única, en el resto por más de una razón.

¿Cuáles fueron las razones que llevaron a un sobrediagnóstico de LQTS? Los autores las dividieron de acuerdo a los criterios diagnósticos que citamos. Causas clínicas estuvieron presentes en el 38% de los casos. Como causa única o asociada a otras, el síncope vasovagal fue la más frecuente. Como dato llamativo, el QTc medio en el ECG luego del síncope fue de 487 mseg; el medido en la consulta en la Clínica fue de 422 mseg. Otra causa clínica frecuente fue una prolongación que luego se interpretó como aislada o transitoria, por diferentes razones: ataque de pánico, hipokalemia, hipoglucemia, acción de drogas, etc. En un 29% de los casos el error fue diagnóstico, sobre todo por incluir a la onda U en el intervalo QT, o por una medición errónea en casos de intervalos limítrofes. También hubo casos de sobreestimación de la prolongación del QT en una prueba de epinefrina, o en un tilt test (pruebas que se hacen en algunos casos para desenmascarar un LQTS oculto). El error diagnóstico fue genético en el 17% de los casos. De 290 pacientes, en 196 se había hecho test genético, que resultó inicialmente positivo en 68 (en dos tercios de los casos para variantes de significado incierto, presuntamente ligadas al LQTS, y en el resto para variables "posiblemente patogénicas"). Tras el análisis de los autores, los 68 casos fueron descartados,

por juzgarse que eran irrelevantes, que la relación con el LQTS era muy dudosa, y se daba en presencia de un cuadro clínico no compatible. Por último, en el 16% de los casos el error radicó en una mala interpretación de la historia familiar; por ejemplo MSC pero en el contexto de un infarto agudo de miocardio, o falso diagnóstico de LQTS en el familiar cercano.

¿Y cómo repercutió el desechar el diagnóstico en la suerte de los pacientes? De los que estaban con betabloqueantes el 84% dejó de recibirlos; de los que tenían un CDI, el 45% se lo extrajo. Una búsqueda de todos los pacientes y sus registros vitales luego de pasar por la Clínica Mayo arrojó solo 2 muertes por causas no relacionadas con LQTS.

El diagnóstico del LQTS es de vital importancia. Esta publicación hace hincapié en los falsos positivos del diagnóstico. Son causas frecuentes errores diagnósticos clínicos y del ECG, y en menor medida una interpretación errónea de la historia familiar o una lectura equivocada de los resultados de la prueba genética. Algunas claves para evitar equívocos son: a) distinguir adecuadamente el síncope vasovagal (en general precedido por los pródromos característicos) del arritmico, y tener en cuenta que en un síncope vasovagal puede haber inmediatamente prolongación del QT, por lo que el examen de ECG ulteriores es fundamental; b) estar seguro de no incluir la onda U en la medición del QT; c) tener en cuenta alteraciones electrolíticas, uso de drogas, condiciones clínicas, que pueden asociarse a prolongación del QT; d) Interpretar los cambios ECG en un contexto clínico; e) ser bien preciso con la historia familiar para evitar adjudicaciones erróneas; f) fundamental, dejar el diagnóstico genético en manos de expertos que sepan lidiar con las variantes de significado incierto y las vinculadas con patogenia dudosa.

Los autores remarcan que el sobrediagnóstico generó en su población no menos de 500 años de tratamiento farmacológico innecesario, y por lo menos (corroborado por la evolución posterior) la mitad de los implantes de CDI sin sentido. Y es claro que todo esto es cierto. Por supuesto, también, debemos recordar que acá se está hablando de los falsos positivos. Por desgracia, no hay reporte de los falsos negativos, aquellos portadores de LQTS que nunca llegaron al diagnóstico. Y ese error es tan gravoso como el que acá se analiza. En conclusión, recordar la existencia del síndrome, estar atentos a la posibilidad de hallarlo, y al mismo tiempo, listos para evitar el diagnóstico erróneo, parece ser el mejor consejo.

Microvoltajes de los complejos QRS: un hallazgo con peso propio en el contexto de la amiloidosis cardíaca

Cipriani A, De Michieli L, Porcari A, Licchelli L, Sinigiani G, Tini G et al. Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value. *JACC CardioOncol* 2022;4:458-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.007>

El diagnóstico de amiloidosis cardíaca (AC) reposa hoy esencialmente en métodos de imágenes y dosajes de laboratorio, que permiten confirmar o descartar

según sus resultados la presencia de amiloidosis de cadenas livianas (AL) o amiloidosis por transtiretina (ATTR). Sin embargo, el ECG sigue siendo una puerta de entrada al diagnóstico, y puede entregar información útil. Se ha señalado en el ECG una serie de “banderas rojas” que deben hacernos sospechar la patología: fibrilación auricular, trastornos de conducción auriculoventricular, alteraciones de la onda P, pero fundamentalmente la patente de pseudoinfarto y la presencia de microvoltajes, complejos QRS de bajo voltaje (QRSBV) coexistentes con espesor parietal incrementado en el ecocardiograma. Y es cierto que cuando, en un paciente con insuficiencia cardíaca y espesores aumentados en el ecocardiograma, el ECG señala la presencia de QRSBV, el diagnóstico presuntivo de AC surge inmediatamente. Ahora bien, ¿cuál es la prevalencia del hallazgo en los pacientes con AC?, ¿cuál su trascendencia más allá de orientarnos en el diagnóstico? Una publicación reciente trae la respuesta a estos interrogantes.

Se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo en 6 centros italianos de derivación de pacientes con AC, que incluyó 411 pacientes (120 con AL, 291 con ATTR) diagnosticados entre inicios de 2017 y fines de 2020. En todos ellos se realizaron ECG, ecocardiograma, dosajes de laboratorio que incluían la medición de péptidos natriuréticos, y estudios de medicina nuclear. Se definió QRSBV como complejos QRS de amplitud ≤ 5 mm en todas las derivaciones periféricas, incluyendo en cada complejo el componente positivo y negativo. Se consideró además un puntaje de QRS sumando la amplitud de los componentes Q, R y S, en las derivaciones de los miembros y las precordiales.

El 74% de los pacientes estaba en ritmo sinusal. La mayoría se encontraba en CF I-II (65% en la amiloidosis AL y 78% en la ATTR). Presentaron QRSBV 169 pacientes, el 41% (55% con AL, 35% con ATTR, $p < 0,001$). La relación voltaje masa fue algo más baja en la ATTR que en la AL, pero sin diferencia significativa. La prevalencia de QRSBV fue mayor en pacientes jóvenes, en CF III, con valores más altos de péptidos natriuréticos, volumen ventricular menor y más derrame pericárdico. En pacientes con AC AL, además, se asociaron a patrón de pseudoinfarto y mayor espesor parietal en el ecocardiograma. En pacientes con AC ATTR fueron menos comunes en el estadio I de la clasificación del Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido (NAC), que se define como NT-proBNP ≤ 3000 pg./mL y filtrado glomerular ≥ 45 mL/min (el estadio III corresponde a NT-proBNP > 3000 pg./mL y filtrado glomerular < 45 mL/min, el estadio II a los valores intermedios). En análisis multivariado los QRSBV se asociaron de forma independiente con menor edad, CF más avanzada y péptidos natriuréticos más elevados en la AC AL, y con derrame pericárdico y menor excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) en la AC ATTR.

La mediana de seguimiento fue de 33 meses. En la AC AL, a 40 meses la probabilidad de supervivencia fue

de 90% en el grupo sin QRSBV, y de 60% en el grupo con el hallazgo ($p=0,003$). En análisis multivariado los QRSBV fueron predictores independientes de muerte cardiovascular (HR 1,76; IC 95% 2,41-10,18; $p = 0,031$). En la AC ATTR, a 40 meses la probabilidad de supervivencia fue de 95% en el grupo sin QRSBV, y de 80% en el grupo con el hallazgo ($p=0,003$). En análisis multivariado los QRSBV fueron predictores independientes de muerte cardiovascular (HR 2,64; IC 95% 1,82-20,17; $p = 0,005$). En este tipo de AC, el hallazgo de QRSBV sumó valor pronóstico a la clasificación NAC solo en el estadio II, no en el I ni en el III.

El refinamiento de los métodos diagnósticos y la aparición de tratamientos que pueden modificar la evolución de la AC (una entidad que hasta hace unos años era siempre de pronóstico ominoso), ha hecho que haya mayor conciencia acerca de su presencia. Hay, indudablemente, más AC de la que sospechamos; muchos casos de enfermedad hematológica, de estenosis aórtica, de miocardiopatía hipertrófica, de IC con fracción de eyección ventricular izquierda preservada cursan con amiloidosis. Y, en este contexto, como decíamos, el ECG no confirma ni descarta la AC, pero puede obrar como “despertador” que lleve a recorrer un camino diagnóstico. La publicación que comentamos pone en valor el hallazgo de los QRSBV, al demostrar su capacidad pronóstica. Es cierto que los QRSBV no son un hallazgo específico de la AC: los podemos encontrar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en la obesidad marcada, en el derrame pericárdico de magnitud, en la miocardiopatía arritmogénica. Por ello es fundamental interpretar su presencia en el contexto clínico y a la luz de los otros estudios complementarios.

Los QRSBV son más prevalentes en la AC AL que en la ATTR. Pueden plantearse diferentes explicaciones. Los mecanismos involucrados en la gestación de los QRSBV pueden tener que ver con disminución de la masa de miocitos (por necrosis debida a un efecto tóxico directo de las miofibrillas, o por acción de inmunoglobulinas circulantes) o a un fenómeno de infiltración que reduce la señal eléctrica. En la AC AL hay más edema e inflamación miocárdica en etapas más tempranas, y ello puede explicar la alta prevalencia de QRSBV. La AC ATTR ocurre en pacientes más añosos, con mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda asociada a la edad, la presencia de hipertensión arterial o enfermedad valvular, todas razones atendibles para justificar menor presencia de bajos voltajes. Sin duda, la realización sistemática de resonancia magnética cardíaca hubiera contribuido a explicar las diferencias entre ambas entidades. Lo que es claro, es que, presentes en la mitad de los pacientes con AC AL, y en un tercio de aquellos con AC ATTR, en ambos casos los QRSBV señalan pacientes más enfermos y tienen valor pronóstico independiente, por lo que deberían ser tenidos en cuenta, más allá de lo anecdótico, como un indicador de mayor gravedad y por ello de necesidad de terapia más avanzada.