



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

AGOSTO 2026 | Vol. 94 N° 4

ISSN 0034-7000

www.rac.sac.org.ar

EDITORIALES

Más allá de las guías: cuando la reserva biológica desbanca a la edad cronológica

Alberto Barón Castañeda

El rostro como ventana a la circulación: termografía facial, inteligencia artificial y la búsqueda del monitoreo hemodinámico no invasivo

Diego Delgado

ARTÍCULOS ORIGINALES

Brechas en la evidencia cardiovascular en adultos mayores de 80 años. Parte 2. Resultados de la *roundtable*: fibrilación auricular y síndromes coronarios agudos

Patricia Blanco, María Soledad Palacio, Guillermo Suárez y cols.

Evaluación del manejo clínico y seguimiento de pacientes con isquemia miocárdica grave detectada mediante SPECT gatillado

Jessica A. Herrero, Laura D. Brodsky, Jorge F. Casuscelli y cols.

Reemplazo valvular aórtico por miniesternotomía y válvulas de rápido implante, ¿vamos en el camino correcto?

Tomás I. D'Angelo, Germán Fortunato, Martín Chrabalowski y cols.

Prevalencia de hipotensión arterial en hipertensos añosos bajo tratamiento antihipertensivo

Roberto A. Ingaramo, Carolina L. Ingaramo, Miriam P. Herrera y cols.

Análisis de termografía de infrarrojos mediante inteligencia artificial para diagnóstico no invasivo de bajo gasto cardíaco en pacientes críticos

Andrés N. Atamañuk, Ignacio J. Gandino, Horacio E. Fernández y cols.

Evidencia actual sobre la eficacia hipolipemiente y seguridad de los inhibidores orales de PCSK9: revisión sistemática y metaanálisis

Walter Masson, Martín Lobo, Gustavo Giunta y cols.

Brecha terapéutica en pacientes de muy alto riesgo con enfermedad cardiorrenal: análisis de la implementación de terapias basadas en la evidencia

Ezequiel H. Forte, Carina Adjiman, Cecilia Araya y cols.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Efectos metabólicos y cardiovasculares del tratamiento combinado de dapagliflozina y suplementación de zinc en el síndrome metabólico

Analia L. Tomat, Rosana Elesgaray, Carolina C. Caniffi y cols.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

La genética y el cardiólogo clínico

Arturo Cagide, Mariano Bergier, Rodolfo Pizarro

Alopurinol y su potencial efecto cardioprotector: una revisión narrativa

Carlos Manuel Restrepo-Guette, Juan Camilo García-Domínguez, Gabriela Fernández y cols.

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Caracterización angiográfica del tronco coronario izquierdo tras corrección quirúrgica de ALCAPA

Carlos Vargas Echeverría, Rafael Echeverría, Luisa Vargas Echeverría

CARTAS CIENTÍFICAS

Insuficiencia cardíaca en paciente con bloqueo auriculoventricular completo congénito. Detrás de una arritmia, una metabolopatía

Priscila J. Hidalgo, María G. Majdalani, María C. Castellanos y cols.

Estenosis carotídea severa asociada a persistencia de arteria hipoglosa: resolución endovascular con doble protección embólica

Daniel H. Avayú, Karina Palacios, Marcos Tomasella y cols.

Cetoacidosis euglucémica por iSGLT2 en el postoperatorio cardiovascular: serie de casos

Noel Cergneux

Pseudoaneurisma del tronco coronario izquierdo en endocarditis infecciosa post-angioplastia. Desafío diagnóstico y terapéutico desde la multi-imagen

Yanina Castillo Costa, Juan Pablo González, Nicole Gould y cols.

CARTAS DE LECTORES

El ecocardiograma en la miocardiopatía diabética

María Eugenia Delle Donne

Unidades especializadas de insuficiencia cardíaca

Mariangel Sánchez

¿Existen realmente diferencias de sexo en la cardiopatía amiloidótica por transtiretina?

Josefina Parodi

CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC

Cardiología y humanismo en tiempos de la inteligencia artificial. Un desafío para ser más humano

Sergio Baratta



VOL 94 N° 4
AGOSTO 2026

Sumario

EDITORIALES	259	Más allá de las guías: cuando la reserva biológica desbanca a la edad cronológica Alberto Barón Castañeda
	261	El rostro como ventana a la circulación: termografía facial, inteligencia artificial y la búsqueda del monitoreo hemodinámico no invasivo Diego Delgado
ARTÍCULOS ORIGINALES	263	Brechas en la evidencia cardiovascular en adultos mayores de 80 años. Parte 2. Resultados de la roundtable: fibrilación auricular y síndromes coronarios agudos Patricia Blanco, María Soledad Palacio, Guillermo Suárez, Pablo Schygiel, Federico Achilli, Mayra Villalba Nuñez, María Laura Flor, Fernando Sokn, Andrés Ahuad Guerrero, Ricardo Iglesias, Jorge Trongé
	273	Evaluación del manejo clínico y seguimiento de pacientes con isquemia miocárdica grave detectada mediante SPECT gatillado Jessica A. Herrero, Laura D. Brodsky, Jorge F. Casuscelli, Neiva R. Maciel, Rafael B. Rojas Valera, Juan Gagliardi, Sonia S. Traverso, Osvaldo H. Masoli
	280	Reemplazo valvular aórtico por miniesternotomía y válvulas de rápido implante, ¿vamos en el camino correcto? Tomás I. D'Angelo, Germán Fortunato, Martín Chrabalowski, Nicolás Feijóo, Pablo Raffaelli, Ricardo Posatini, Vadim Kotowicz
	287	Prevalencia de hipotensión arterial en hipertensos añosos bajo tratamiento antihipertensivo Roberto A Ingaramo, Carolina L Ingaramo, Miriam P Herrera, Eduardo D Lombardo, Noelia Ramírez Saucedo, Verónica Barrientos
	295	Análisis de termografía de infrarrojos mediante inteligencia artificial para diagnóstico no invasivo de bajo gasto cardíaco en pacientes críticos Andrés N. Atamañuk, Ignacio J. Gandino, Horacio E. Fernández, Renzo E. Melchiori, Luis E. Gómez, Jorge Bilbao, Nicolás A. Torres, Gustavo Ross Quaas, Sergio J. Baratta
	302	Evidencia actual sobre la eficacia hipolipemiente y seguridad de los inhibidores orales de PCSK9: revisión sistemática y metaanálisis Walter Masson, Martín Lobo, Gustavo Giunta, Leandro Barbagelata, Juan P. Nogueira
	314	Brecha terapéutica en pacientes de muy alto riesgo con enfermedad cardiorenal: análisis de la implementación de terapias basadas en la evidencia Ezequiel H. Forte, Carina Adjiman, Cecilia Araya, Yanina M.N. Castaño, María J. Conforti, Guillermo De'marzian, Alicia Elbert, Gustavo M.M. Lavenia, Martín A. Maraschio, Diego Novielli, Fabiana P. Vázquez, María F. Aranguren
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	323	Efectos metabólicos y cardiovasculares del tratamiento combinado de dapagliflozina y suplementación de zinc en el síndrome metabólico Analia L. Tomat, Rosana Elesgaray, Carolina C. Caniffi, Mariana Romero, Tamara Zaobornyj, Cristina Arranz
ARTÍCULOS DE REVISIÓN	329	La genética y el cardiólogo clínico Arturo Cagide, Mariano Bergier, Rodolfo Pizarro
	336	Alopurinol y su potencial efecto cardioprotector: una revisión narrativa Carlos Manuel Restrepo-Guette, Juan Camilo García-Domínguez, Gabriela Fernández, Elías Forero, Frank Baldovino, Katherin Pertuz
IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA	348	Caracterización angiográfica del tronco coronario izquierdo tras corrección quirúrgica de ALCAPA Carlos Vargas Echeverría, Rafael Echeverría, Luisa Vargas Echeverría
CARTAS CIENTÍFICAS	350	Insuficiencia cardíaca en paciente con bloqueo auriculoventricular completo congénito. Detrás de una arritmia, una metabolopatía Priscila J. Hidalgo, María G. Majdalani, María C. Castellanos, Gabriela R. Dal Fabbro, Patricia B. Kazelián

	353	Estenosis carotídea severa asociada a persistencia de arteria hipoglosa: resolución endovascular con doble protección embólica Daniel H. Avayú, Karina Palacios, Marcos Tomasella, Jorge Goral, Janhet Ovando, Leonel Dzembrowski
	357	Cetoacidosis euglucémica por iSGLT2 en el postoperatorio cardiovascular: serie de casos Noel Cergneux
	360	Pseudoaneurisma del tronco coronario izquierdo en endocarditis infecciosa post-angioplastia. Desafío diagnóstico y terapéutico desde la multi-imagen Yanina Castillo Costa, Juan Pablo González, Nicole Gould, Camila Forclaz, Gustavo Federico Andersen, Víctor Mauro
CARTAS DE LECTORES	363	El ecocardiograma en la miocardiopatía diabética María Eugenia Delle Donne
	364	Unidades especializadas de insuficiencia cardíaca Mariangel Sánchez
	366	¿Existen realmente diferencias de sexo en la cardiopatía amiloidótica por transtiretina? Josefina Parodi
CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC	369	Cardiología y humanismo en tiempos de la inteligencia artificial. Un desafío para ser más humano Sergio Baratta



VOL 94 N° 3
JUNE 2026

Summary

EDITORIALS	259	Beyond the Guidelines: When Biological Reserve Outweighs Chronological Age Alberto Barón Castañeda
	261	The Face as a Window into Blood Flow: Facial Thermography, Artificial Intelligence, and the Quest for Noninvasive Hemodynamic Monitoring Diego Delgado
ORIGINAL ARTICLES	263	Cardiovascular Evidence Gaps in Adults Over 80 Years of Age. Part 2. Roundtable Results: Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes Patricia Blanco, María Soledad Palacio, Guillermo Suárez, Pablo Schygiel, Federico Achilli, Mayra Villalba Nuñez, María Laura Flor, Fernando Sokn, Andrés Ahuad Guerrero, Ricardo Iglesias, Jorge Trongé
	273	Evaluation of Clinical Management and Follow-up of Patients with Severe Myocardial Ischemia Detected by Gated-SPECT Jessica A. Herrero, Laura D. Brodksy, Jorge F. Casuscelli, Neiva R. Maciel, Rafael B. Rojas Valera, Juan Gagliardi, Sonia S. Traverso, Osvaldo H. Masoli
	280	Aortic Valve Replacement via Mini-Sternotomy and Rapid Deployment Valves: Are We on the Right Track? Tomás I. D'Angelo, Germán Fortunato, Martín Chrabalowski, Nicolás Feijóo, Pablo Raffaelli, Ricardo Posatini, Vadim Kotowicz
	287	Prevalence of Hypotension in Elderly Patients with Hypertension Undergoing Antihypertensive Treatment Roberto A. Ingaramo, Carolina L. Ingaramo, Miriam P. Herrera, Eduardo D. Lombardo, Noelia Ramírez Saucedo, Verónica Barrientos
	295	Artificial Intelligence–Driven Analysis of Infrared Thermography for Noninvasive Diagnosis of Low Cardiac Output in Critically Ill Patients Andrés N. Atamañuk, Ignacio J. Gandino, Horacio E. Fernández, Renzo E. Melchiori, Luis E. Gómez, Jorge Bilbao, Nicolás A. Torres, Gustavo Ross Quaas, Sergio J. Baratta
	302	Current Evidence on the Lipid-Lowering Efficacy and Safety of Oral PCSK9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis Walter Masson, Martín Lobo, Gustavo Giunta, Leandro Barbagelata, Juan P. Nogueira
	314	Treatment Gap in Very High-Risk Patients with Cardiorenal Disease: An Analysis of the Implementation of Evidence-Based Therapies Ezequiel H. Forte, Carina Adjiman, Cecilia Araya, Yanina M.N. Castaño, María J. Conforti, Guillermo De'marzian, Alicia Elbert, Gustavo M.M. Lavenia, Martín A. Maraschio, Diego Novielli, Fabiana P. Vázquez, María F. Aranguren
RESEARCH HYPOTHESIS	323	Metabolic and Cardiovascular Effects of Combined Treatment with Dapagliflozin and Zinc Supplementation in Metabolic Syndrome Analia L. Tomat, Rosana Elesgaray, Carolina C. Caniffi, Mariana Romero, Tamara Zaobornyj, Cristina Arranz
REVIEW ARTICLE	329	Genetics and Clinical Cardiologist Arturo Cagide, Mariano Bergier, Rodolfo Pizarro
	336	Allopurinol and Its Potential Cardioprotective Effect: A Narrative Review Carlos Manuel Restrepo-Guette, Juan Camilo García-Domínguez, Gabriela Fernández, Elías Forero, Frank Baldovino, Katherin Pertuz
IMAGES IN CARDIOLOGY	348	Angiographic Characterization of the Left Main Coronary Artery Following Surgical Repair of ALCAPA Carlos Vargas Echeverría, Rafael Echeverría, Luisa Vargas Echeverría
SCIENTIFIC LETTERS	350	Heart Failure in a Patient with Congenital Complete Atrioventricular Block. A Metabolic Disorder Presenting as an Arrhythmia Priscila J. Hidalgo, María G. Majdalani, María C. Castellanos, Gabriela R. Dal Fabbro, Patricia B. Kazelián

	353	Severe Carotid Stenosis Associated with a Persistent Hypoglossal Artery: Endovascular Treatment with Double Embolic Protection Daniel H. Avayú, Karina Palacios, Marcos Tomasella, Jorge Goral, Janhet Ovando, Leonel Dzembrowski
	357	Postoperative Euglycemic Ketoacidosis Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Following Cardiovascular Surgery: A Case Series Noel Cergneux
	360	Left Main Coronary Artery Pseudoaneurysm in Infective Endocarditis Following Percutaneous Coronary Intervention: A Diagnostic and Therapeutic Challenge Addressed by Multimodality Imaging Yanina Castillo Costa, Juan Pablo González, Nicole Gould, Camila Forclaz, Gustavo Federico Andersen, Víctor Mauro
LETTERS FROM READERS	363	Echocardiography in Diabetic Cardiomyopathy María Eugenia Delle Donne
IN MEMORIAM	364	Are There Really Sex-Related Differences in Transthyretin Amyloidosis? Josefina Parodi
	366	Specialized Heart Failure Units Mariangel Sánchez
SAC PRESIDENT'S LETTER	369	Cardiology and Humanism in the Age of Artificial Intelligence: A Challenge to Become More Human Sergio Baratta

Más allá de las guías: cuando la reserva biológica desbanca a la edad cronológica

Beyond the Guidelines: When Biological Reserve Outweighs Chronological Age

ALBERTO BARÓN CASTAÑEDA^{1,2,3,4}

La longevidad individual y el envejecimiento poblacional se han hecho cada vez más evidentes durante la segunda mitad del siglo XX y en lo transcurrido del actual. Esta transición demográfica es consecuencia de una mejor comprensión de la fisiopatología celular y sistémica, la optimización en el tratamiento de las enfermedades crónicas, el impacto de los programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad y un control más eficaz de las afecciones infecciosas gracias a la disponibilidad de vacunas y antimicrobianos de última generación.

Una de las repercusiones directas de este fenómeno es el incremento progresivo en la incidencia y prevalencia de patologías cardiovasculares de naturaleza degenerativa. Entre ellas, destacan la insuficiencia cardíaca, la estenosis valvular aórtica calcificada, la enfermedad coronaria, la hipertensión arterial y arritmias de alto impacto clínico como la fibrilación auricular. (1,2)

Ante este panorama se configuran nuevos y complejos retos. En el paciente de edad avanzada es habitual la coexistencia de multimorbilidad, donde sobresalen la enfermedad renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la anemia, así como la aparición de síndromes geriátricos, entre ellos la fragilidad, la sarcopenia y el deterioro cognitivo. Estas condiciones ensombrecen el pronóstico y obligan a reconfigurar los enfoques terapéuticos tradicionales. Factores como la polifarmacia y las alteraciones farmacocinéticas propias de la senescencia exigen una prescripción médica mucho más rigurosa y personalizada.

Las personas mayores de 80 años continúan significativamente subrepresentadas en los ensayos clínicos que fundamentan las guías de práctica clínica, a pesar de ser los usuarios predominantes de los servicios de salud y de la terapia farmacológica. (3) Esta exclusión es aún más pronunciada en los extremos de la vida, se evidencia a partir de los 75 años en patologías como la

diabetes tipo 2 y el cáncer de pulmón y se vuelve crítica hacia la novena década (≥ 80 años) en escenarios como la fibrilación auricular, la insuficiencia cardíaca y la osteoporosis. (4) Las causas de esta brecha metodológica son múltiples: abarcan desde criterios de exclusión restrictivos basados en la edad cronológica o la multimorbilidad, hasta barreras logísticas de movilidad, fragilidad del soporte social y el temor o desconfianza del paciente frente al entorno de investigación.

Frente a este persistente vacío de evidencia, el consenso de expertos liderado por la Dra. Patricia Blanco y colaboradores (5) aborda estas brechas mediante la aplicación de una metodología estructurada. El panel resalta la importancia de evaluar el nivel de fragilidad en los longevos con enfermedad cardiovascular, estableciendo esta valoración como directriz fundamental para el manejo, y recomienda que la toma de decisiones terapéuticas sea guiada primordialmente por el fenotipo funcional (robusto, frágil leve o frágil moderado).

La prevalencia y la incidencia de la fibrilación auricular aumentan en forma exponencial con la edad, convirtiéndola en una auténtica epidemia en el siglo XXI. Se debe estimular su búsqueda activa, ya que su presentación clínica suele ser atípica o incluso asintomática. En este contexto, la presencia de comorbilidades y déficit cognitivo se relaciona con una mayor discapacidad y mortalidad. (6) Quizá el reto más grande que se presenta es la necesidad del tratamiento antitrombótico en una población con un riesgo hemorrágico inherentemente elevado. El consenso realizado en Argentina confirma una menor inclinación hacia el control del ritmo y una menor aceptación de la anticoagulación en pacientes frágiles. Asimismo, el panel manifestó baja confianza en la aplicabilidad de las escalas tradicionales HAS-BLED y CHA₂DS₂-VASc en este grupo de pacientes.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:259-260. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21023>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2026;94:253-272. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21014>

Dirección para correspondencia: Alberto Barón Castañeda. Correo electrónico: dr.albertobaron@gmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Clínica de Marly

² Miembro Honorario y expresidente, Capítulo de Cardiología Geriátrica

³ Asociación Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

⁴ Miembro correspondiente, Academia Nacional de Medicina Bogotá D. C., Colombia

Los síndromes coronarios agudos representan una causa importante de hospitalización y su mortalidad es particularmente elevada en los octogenarios. A pesar del elevado riesgo basal, se observa una clara tendencia a recomendar la estrategia invasiva precoz en los pacientes robustos; sin embargo, este enfoque no ha demostrado beneficio neto en los pacientes frágiles con infarto sin elevación del segmento ST (SCASEST). La perfusión mediante fibrinólisis para el manejo del infarto con elevación del segmento ST (SCACEST) dista de ser inocua en esta población, dado que el riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores es considerable. (7) El panel reconoce con cautela que el beneficio miocárdico de la trombólisis no siempre compensa el elevado riesgo de hemorragia intracraneana.

De acuerdo con las consideraciones anteriores, resulta evidente que el abordaje del paciente mayor con enfermedad cardiovascular constituye un proceso complejo que no puede reducirse a la aplicación algorítmica de las guías de manejo. Los pacientes más ancianos están subrepresentados en la evidencia y presentan una realidad clínica sustancialmente distinta. Antes de definir cualquier estrategia terapéutica es indispensable evaluar la fragilidad, la función cognitiva, el estado nutricional, la masa muscular y el equilibrio, entre otros factores. El escenario ideal requiere una valoración geriátrica integral, en la que cardiólogos y geriatras trabajen de manera conjunta para establecer la estrategia óptima, centrada en la funcionalidad y la dignidad del paciente.

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. Ko D, Chung MK, Evans PT, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: A Review. *JAMA* 2025;333:329–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.22451>.
2. Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. *JAMA* 2022;327:662–75. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0358>.
3. Coley N, Andrieu S. Participation of older people in clinical trials. In: Sinclair AJ, Morley JE, Vellas B, Cesari M, Munshi M, editors. *Pathy's Principles and Practice of Geriatric Medicine*. 6th ed. John Wiley & Sons; 2022. <https://doi.org/10.1002/9781119484288.ch117>.
4. Lau SWJ, Huang Y, Hsieh J, Wang S, Liu Q, Slattum PW, et al. Participation of Older Adults in Clinical Trials for New Drug Applications and Biologics License Applications From 2010 Through 2019. *JAMA Netw Open* 2022;5:e2236149.
5. Blanco P, Palacio MS, Suárez G, Schygiel P, Achilli F, Villalba Nuñez M y cols. Consejo de Cardiogeriatría de la Sociedad Argentina de Cardiología. Brechas en la evidencia cardiovascular en adultos mayores de 80 años. Parte 2. Resultados del roundtable: fibrilación auricular y síndromes coronarios agudos. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:263–72. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21014>.
6. Romiti GF, Corica B, Mei DA, Bisson A, Boriani G, Olshansky B, et al; GLORIA-AF Investigators. Patterns of comorbidities in patients with atrial fibrillation and impact on management and long-term prognosis: an analysis from the Prospective Global GLORIA-AF Registry. *BMC Med* 2024;22:151. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03373-4>.
7. Reddy RK, Koeckerling D, Eichhorn C, et al. Early Invasive or Conservative Strategies for Older Patients With Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis. *JAMA Intern Med* 2025;185:966–75. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.2058>.

El rostro como ventana a la circulación: termografía facial, inteligencia artificial y la búsqueda del monitoreo hemodinámico no invasivo

The Face as a Window into Blood Flow: Facial Thermography, Artificial Intelligence, and the Quest for Noninvasive Hemodynamic Monitoring

DIEGO DELGADO¹

Medir el gasto cardíaco sigue siendo central en el manejo del paciente crítico. Durante décadas ese lugar lo ocupó el catéter de arteria pulmonar (CAP), a la vez estándar de referencia y fuente de arritmias, infecciones y complicaciones mecánicas, con un impacto sobre la mortalidad que nunca terminó de demostrarse. De ahí la búsqueda, larga y todavía inconclusa, de alternativas menos invasivas. En paralelo, la cardiología crítica volvió a mirar hacia la periferia. El moteado cutáneo y el tiempo de relleno capilar recuperaron protagonismo como marcadores de perfusión, y los estudios ANDROMEDA-SHOCK y su continuación mostraron que incluso pueden guiar la reanimación, con buena parte del trabajo firmado por grupos latinoamericanos. (1-4) La piel, otra vez, como espejo de la circulación.

En esa línea se ubica el trabajo de Atamanuk y colaboradores, con una pregunta tan simple que sorprende que no se hubiera formulado antes: ¿puede el rostro anticipar el bajo gasto cuando se lo interroga con una cámara infrarroja y algo de inteligencia artificial (IA)? La fisiología acompaña. Cuando cae el volumen minuto, la descarga simpática desvía sangre hacia los órganos nobles y sacrifica el lecho cutáneo; la temperatura de la piel baja, y lo hace temprano. La idea no es nueva. En 1969, Joly y Weil ya habían mostrado que la temperatura del hallux delataba la gravedad del shock. (5) Lo que aquí cambia es el territorio elegido: la cara, siempre visible en el paciente internado, bien irrigada y cómoda de fotografiar.

El diseño tiene aciertos que vale la pena reconocer. Las imágenes térmicas se tomaron en simultáneo con las mediciones por CAP, es decir contra el patrón de referencia y en tiempo real, con un protocolo estandarizado, lectura regional del rostro a cargo de evaluadores ciegos y procesamiento por aprendizaje automático. No conozco un reporte previo que combine estas tres

cosas a la vez: termografía facial, monitoreo invasivo concurrente e IA. Los números son consistentes con la hipótesis. Varias regiones y gradientes se correlacionaron de manera significativa con el índice cardíaco, con el mejor desempeño para el gradiente térmico ($r = -0,45$), y una red neuronal alcanzó un área bajo la curva (AUC) de 0,75 para detectar bajo gasto. Hay señal.

Dicho esto, un editorial que solo elogie no sirve de mucho. Conviene detenerse en las limitaciones, varias de ellas admitidas por los autores. La muestra es pequeña: 35 monitoreos sobre 18 pacientes, y nueve de ellos aportaron mediciones repetidas. Esa dependencia entre observaciones, si no se maneja con modelos de efectos mixtos, infla la significación estadística. Más de fondo es el problema farmacológico. Casi todos los pacientes recibían drogas vasoactivas y más de la mitad, dos o más. La noradrenalina cierra el lecho cutáneo y la dobutamina lo abre; a eso se agregan la fiebre, la sedación, la ventilación mecánica y la temperatura de la sala. La cara termina reflejando esa mezcla, no solo el gasto cardíaco. Separar la señal hemodinámica del ruido va a ser lo verdaderamente difícil. (6)

La discriminación, además, es todavía modesta. Un AUC de 0,75 alienta, pero un valor predictivo negativo del 50 % significa que, hoy por hoy, el método no permite descartar el bajo gasto con tranquilidad, que es justamente lo que uno le pediría a un monitor no invasivo. Y entrenar una red neuronal con unas pocas decenas de casos invita al sobreajuste: el resultado vale lo que valga su validación, primero interna y después, sobre todo, externa. Las guías TRIPOD+AI son una buena referencia para reportar estos modelos con transparencia. (7) La cámara, de grado hogareño y baja resolución, alcanza para una prueba de concepto pero no para un producto clínico.

Nada de esto invalida la propuesta; más bien ordena lo que falta (Tabla 1). El estudio se inscribe en

Rev Argent Cardiol 2026;26:261-262. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21040>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2026;26:295-301. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21036>

Dirección para correspondencia: Diego Delgado: diego.delgado@uhn.ca



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ División de Cardiología, University Health Network, Universidad de Toronto, Toronto, Ontario, Canadá.

Tabla 1. Consideraciones metodológicas y lo que resta por hacer

Dimensión	Situación en el estudio actual	Qué haría falta
Tamaño y estructura de los datos	18 pacientes, 35 monitoreos; mediciones repetidas en 9 pacientes.	Cohortes multicéntricas más amplias; modelos de efectos mixtos que respeten la no independencia.
Confundidores fisiológicos y farmacológicos	≥90 % con drogas vasoactivas; fiebre, sedación, ventilación y temperatura ambiente no controladas.	Ajuste o estratificación por vasoactivos y temperatura; protocolos de captura controlados.
Desempeño del modelo de IA	AUC 0,75; VPN 50 %; entrenamiento sobre pocas observaciones (riesgo de sobreajuste).	Validación cruzada y externa independiente; reporte según TRIPOD+AI.
Tecnología de adquisición	Cámara de grado hogareño, resolución 160 ≥ 120 px.	Cámaras de grado clínico y estandarización de la adquisición.
Aplicación clínica	Prueba de concepto transversal, diagnóstico puntual.	Diseños prospectivos y dinámicos; evaluar la termografía como monitor de tendencias.

AUC: área bajo la curva; IA: inteligencia artificial; VPN: valor predictivo negativo

una corriente entusiasmante, la de los biomarcadores digitales y el monitoreo sin contacto, donde la IA promete rescatar información útil de datos ruidosos, con aplicaciones que van desde la telemedicina hasta el seguimiento remoto de la insuficiencia cardíaca. La misma termografía, sumada a la IA, ya logró distinguir la insuficiencia cardíaca aguda descompensada de otros cuadros. (8) Y hay un detalle que me quedó dando vueltas: en algunos pacientes, la mejoría térmica acompañó a la del índice cardíaco a lo largo del tiempo. Si eso se confirma, la termografía dejaría de ser una foto para volverse una película, un monitor de tendencias.

Ahora bien, conviene no confundir promesa con prueba. La IA médica acumula modelos brillantes en un solo centro que después no resisten la validación externa. Para llegar a la cabecera del paciente hará falta lo de siempre, que también es lo más costoso: cohortes multicéntricas, más grandes y menos heterogéneas; diseños prospectivos que sigan el patrón térmico cuando uno interviene; una estadística que respete la estructura de los datos; y un reporte estandarizado. La termografía no va a reemplazar al ecocardiograma ni al cateterismo. Su lugar, si lo tiene, será el de un complemento fisiológico, barato y no invasivo.

Los autores se animaron a una hipótesis arriesgada y la pusieron a prueba con honestidad, sin esconder los límites. Mostraron que en el rostro del paciente en shock hay algo para leer. Falta saber si ese algo puede convertirse en una decisión clínica, y ese es un trabajo colectivo, del tipo que la cardiología de la región sabe hacer cuando se organiza. Por ahora, la cara del enfermo apenas insinúa cómo late su corazón. No es poco, y merece que sigamos mirando.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.
(Ver formulario de conflicto de intereses del autor en la web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Atamañuk AN, Gandino IJ, Fernández HE, Melchiori RE, Gómez LE, Bilbao J, y col. Análisis de termografía de infrarrojos mediante inteligencia artificial para diagnóstico no invasivo de bajo gasto cardíaco en pacientes críticos. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:295-301. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21036>

2. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 2011;37:801-7. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2163-y>

3. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:654-64. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071>

4. ANDROMEDA-SHOCK-2 Investigators for the ANDROMEDA Research Network, Spanish Society of Anesthesiology, Reanimation and Pain Therapy (SEDAR), and Latin American Intensive Care Network (LIVEN); Hernandez G, Ospina-Tascón GA, Kattan E, Ibarra-Estrada M, Ramasco F, Orozco N, Ramos K, et al. Personalized hemodynamic resuscitation targeting capillary refill time in early septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2025;334:1988-99.

5. Joly HR, Weil MH. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation* 1969;39:131-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.39.1.131>

6. De Backer D, Ospina-Tascón G, Salgado D, Favory R, Creteur J, Vincent JL. Monitoring the microcirculation in the critically ill patient: current methods and future approaches. *Intensive Care Med* 2010;36:1813-25. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2005-3>

7. Collins GS, Moons KGM, Dhiman P, Riley RD, Beam AL, Van Calster B, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. *BMJ* 2024;385:e078378. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078378>

8. Atamañuk AN, Gandino IJ, Miranda MN, Cardozo LM, Escalante SE, Villalba C, et al. Artificial intelligence-enabled analysis of thermography to diagnose acute decompensated heart failure. *JACC Adv* 2025;4:101888. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101888>

Brechas en la evidencia cardiovascular en adultos mayores de 80 años. Parte 2. Resultados de la *roundtable*: fibrilación auricular y síndromes coronarios agudos*

Gaps in Cardiovascular Evidence in Adults Over 80 Years of Age. Part 2. Roundtable Results: Atrial Fibrillation and Acute Coronary Syndromes

PATRICIA BLANCO¹, MTSAC, , MARÍA SOLEDAD PALACIO¹, MTSAC, , GUILLERMO SUÁREZ¹, MTSAC, , PABLO SCHYGIEL¹, MTSAC, , FEDERICO ACHILLI¹, , MAYRA VILLALBA NÚÑEZ¹, , MARÍA LAURA FLOR¹, , FERNANDO SOKN¹, MTSAC, , ANDRÉS AHUAD GUERRERO¹, MTSAC, , RICARDO IGLESIAS¹, MTSAC, , JORGE TRONGÉ¹, MTSAC

RESUMEN

Introducción: Las guías de práctica clínica muestran limitaciones cuando se aplican a pacientes mayores de 80 años con fibrilación auricular (FA) o síndrome coronario agudo (SCA), por su baja representación en ensayos clínicos y por la interacción entre fragilidad, multimorbilidad, polifarmacia, funcionalidad y deterioro cognitivo, factores que condicionan la proporcionalidad de las intervenciones.

Objetivos: Discutir brechas en el manejo y describir estrategias terapéuticas consensuadas para pacientes mayores de 80 años con FA o SCA mediante una metodología estructurada de consenso.

Material y métodos: Se realizó una *roundtable* presencial con 34 cardiólogos y 6 geriatras. Se analizaron escenarios clínicos de FA y SCA estratificados en tres categorías funcionales: robusto, fragilidad leve y fragilidad moderada, con discusión estructurada y votación anónima.

Resultados: Las decisiones terapéuticas variaron de manera consistente según el grado de fragilidad. En FA, la aceptación del control del ritmo en escenarios de reciente diagnóstico disminuyó con la fragilidad (66,5 % en robustos frente a 15,4 % en fragilidad moderada), incluso en presencia de deterioro cognitivo. Los betabloqueantes fueron la opción farmacológica más respaldada, con bajo apoyo para digoxina y amiodarona crónica. La confianza en los scores CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED fue baja y decreciente con la fragilidad. Los anticoagulantes orales directos fueron la opción preferida, aunque con menor aceptación en fragilidad moderada; el ácido acetilsalicílico no fue respaldado como alternativa. En síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST), la aceptación de una estrategia invasiva precoz disminuyó con la fragilidad, al igual que el uso de ticagrelor. En síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) sin disponibilidad de hemodinamia, la fibrinólisis fue considerada una alternativa, con mayor respaldo en infartos más extensos, y menor aceptación en fragilidad moderada.

Conclusiones: La fragilidad condicionó de manera consistente las decisiones terapéuticas consensuadas en pacientes mayores de 80 años con FA o SCA, con menor aceptación de estrategias intensivas a medida que aumentó su grado. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incorporar la valoración integral en la toma de decisiones cardiovasculares.

Palabras clave: Fragilidad - Valoración integral en cardiología - Medicina basada en la evidencia - Fibrilación auricular - Síndromes coronarios agudos - Adultos mayores

ABSTRACT

Background: Clinical practice guidelines have limitations when applied to patients > 80 years with atrial fibrillation (AF) or acute coronary syndrome (ACS), due to their underrepresentation in clinical trials and the interplay between frailty, multimorbidity, polypharmacy, functional status, and cognitive decline—factors that influence the appropriateness of interventions.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:263-272. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21014>

Ver artículo relacionado: Rev Argent Cardiol 2026;94:259-260. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21023>

Recibido: 16/04/2026 - Aceptado: 28/05/2026

Dirección para correspondencia: Patricia Blanco. Correo electrónico: patryblanco.c@gmail.com

*Esta publicación constituye la segunda parte de los resultados de la *roundtable* nacional. Para contexto completo sobre metodología y resultados de los rounds 1-4, ver Parte 1: Rev Argent Cardiol 2025;93(3):192-201. doi: 10.7775/rac.es.v93.i3.20897



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹Consejo de Cardiogeriatría de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Objectives: The aim of this paper is to discuss gaps in management and to describe consensus-based therapeutic strategies for patients > 80 years with AF or ACS using a structured consensus methodology.

Methods: An in-person roundtable was held with 34 cardiologists and 6 geriatricians. Clinical scenarios for AF and ACS were analyzed and stratified into three functional categories: robust, mild frailty, and moderate frailty, with structured discussion and anonymous voting.

Results: Therapeutic decisions varied consistently with frailty category. In AF, the acceptance rate of rhythm control in newly diagnosed cases decreased with frailty (66.5% in the robust group versus 15.4% in the moderate frail group), even in the presence of cognitive decline. Beta-blockers were the most widely accepted pharmacologic option, with low support for digoxin and chronic amiodarone. Confidence in the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores was low and decreased with frailty. Direct oral anticoagulants were the preferred option, although they were less widely accepted in cases of moderate frailty; acetylsalicylic acid was not supported as an alternative. In non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS), acceptance of an early invasive strategy and the use of ticagrelor decreased with frailty. In ST-segment elevation ACS (STEMI-ACS) without access to cardiac catheterization laboratory, fibrinolytic therapy was considered an alternative, with greater support for more extensive infarcts and lower acceptance in cases of moderate frailty.

Conclusions: Frailty consistently influenced the treatment decisions reached by consensus in patients > 80 years with AF or ACS, with less acceptance of intensive strategies with higher levels of frailty. These findings underscore the need to incorporate a comprehensive assessment into cardiovascular decision-making.

Key words: Frailty - Comprehensive assessment in cardiology - Evidence-based medicine - Atrial fibrillation - Acute coronary syndromes - Older adults

INTRODUCCIÓN

En personas mayores de 80 años, la edad cronológica por sí sola no describe la reserva biológica ni anticipa la tolerancia a las intervenciones. En la práctica conviven perfiles muy heterogéneos a lo largo de un continuo clínico-funcional que incluye desde la robustez hasta escenarios de fragilidad, discapacidad y enfermedad avanzada, con impacto directo en el pronóstico y en la adecuación terapéutica. (1-4)

En este marco, la fibrilación auricular (FA) y los síndromes coronarios agudos (SCA) representan escenarios frecuentes y de alta complejidad. La extrapolación de las guías a este grupo etario es limitada por la escasa representación de pacientes frágiles en los ensayos clínicos y por la frecuente coexistencia de multimorbilidad, polifarmacia, deterioro cognitivo, caídas y dependencia, variables que condicionan el balance entre beneficio isquémico, seguridad hemorrágica y preservación funcional. (3-5)

En continuidad con la primera publicación de este método de consenso, el presente trabajo comunica los resultados correspondientes a los escenarios de FA y SCA obtenidos mediante metodología estructurada de mesas redondas (*roundtables*). (6)

OBJETIVOS

Identificar y consensuar estrategias terapéuticas para pacientes mayores de 80 años con FA o SCA, estratificados según robustez, fragilidad leve y fragilidad moderada.

MATERIAL Y MÉTODOS

La *roundtable* se llevó a cabo de forma presencial en el mes de junio de 2024 en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, y convocó a 40 médicos referentes con reconocida trayectoria clínica y académica, 34 cardiólogos y 6 geriatras.

El proceso metodológico se estructuró en tres etapas para abordar de manera sistemática las brechas en el conocimiento. (Figura 1)

- **Identificación de brechas:** En esta fase inicial, el equipo organizador de la mesa directiva del Consejo de Cardiogeriatría llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura reciente y las guías de práctica clínica. Este análisis permitió identificar áreas con insuficiente evidencia en el manejo de patologías cardiovasculares en adultos mayores y elaborar una lista preliminar de lagunas en el conocimiento.

- **Diseño de escenarios:** En esta etapa se discutieron y analizaron la utilidad de diversas herramientas de fragilidad y las estrategias diagnósticas y terapéuticas en pacientes de más de 80 años. En los escenarios con comorbilidades se planteó que la condición era estable, sin patología terminal. Se decidió dividir a esta población en robusto, frágil leve y frágil moderado, debido a que son condiciones diferentes en cuanto a pronóstico y tratamiento. En base a los escenarios clínicos propuestos se diseñaron los diferentes *rounds*. Se envió a los médicos participantes literatura seleccionada y se diseñaron planillas de votación para registro que serían utilizadas durante la discusión.

- **Mesa de discusión y consenso:** Finalmente, se llevó a cabo la reunión mediante una metodología estructurada que combinó discusión abierta y luego votación anónima.

Los votos se registraron en formulario electrónico (Google Forms®) con tres opciones (Sí / Dudo / No) y se analizaron mediante planilla de cálculo, sin uso de paquetes estadísticos. Los resultados se presentan en el Anexo 1. La fuerza de cada recomendación se clasificó en cinco categorías según la distribución de porcentajes obtenida. (Tabla 1)

Todas estas etapas buscaron garantizar un enfoque integral y sistemático, orientado a generar recomendaciones prácticas para optimizar el manejo cardiovascular en personas mayores.

En cada caso el grado de recomendación se presenta en una escala, de recomendable a no recomendable (Figura 2)

RESULTADOS (Figura central)

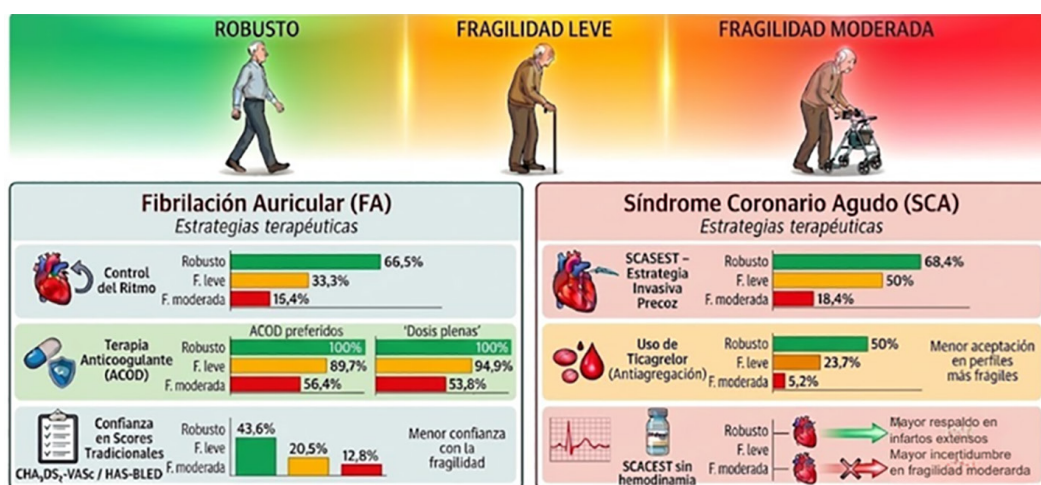
Escenarios de discusión

Round 1: Fibrilación auricular

La FA es la arritmia sostenida más frecuente en la práctica clínica y su prevalencia aumenta en forma marcada con la edad. En mayores de 80 años, la de-

Tabla 1. Categorías de fuerza de recomendación según la distribución de votos del panel

Categoría	Regla de clasificación
Recomendable	≥75 % de votos "Sí"
Podría recomendarse	50-74 % de votos "Sí" y <25 % de votos "No"
Evaluar	Ninguna opción supera el 50 %, o predomina la respuesta "Dudo"
Poco recomendable	50-74 % de votos "No" y <25 % de votos "Sí"
No recomendable	≥75 % de votos "No"

Fig. 1. Metodología de la roundtable**Fig. 2.** Grado de recomendación**Figura central.** Mayores de 80 años: la fragilidad modula la aceptación de estrategias terapéuticas en fibrilación auricular y síndrome coronario agudo

cisión entre control de frecuencia, control del ritmo y estrategia de anticoagulación debe integrar no solo los riesgos tromboembólico y hemorrágico, sino también funcionalidad, cognición, comorbilidades, carga terapéutica y objetivos de cuidado. (5)

a. Control de frecuencia vs control del ritmo (Figura 3)
En pacientes sin enfermedad cardiovascular (ECV), con fracción de eyección preservada y aurícula izquierda normal o levemente dilatada, la aceptación del control del ritmo fue del 66,5 % en pacientes robustos, del

Fig. 3. FA: Control de frecuencia vs. control del ritmo

BB: betabloqueantes; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca

33,3% en fragilidad leve (28,2% de duda) y del 15,4% en fragilidad moderada (20,5% de duda).

En el mismo escenario, pero con deterioro cognitivo, la aceptación del control del ritmo mostró un patrón escalonado: 64% en pacientes robustos (30,8% de duda), 41% en fragilidad leve (36,9% de duda) y 30,8% en fragilidad moderada (17,9% de duda).

Los betabloqueantes como primera elección mostraron una aceptación del 94,9% en pacientes robustos, 92,3% en fragilidad leve y 59% en fragilidad moderada, con 28,2% de duda en este último grupo.

La digoxina como primera elección mostró baja aceptación en todos los perfiles: 7,7% en pacientes robustos, 2,5% en fragilidad leve y 5,1% en fragilidad moderada.

El uso de amiodarona en una estrategia de control del ritmo por tiempo indefinido fue aceptado por el 30,8% de los participantes para pacientes robustos, 12,8% para fragilidad leve y 7,7% para fragilidad moderada, con rechazo creciente a medida que aumentó la fragilidad. (Anexo 1)

Opinión: La mayor aceptación del control del ritmo en robustos y su marcado descenso con la fragilidad resultan concordantes con la evidencia disponible y con sus límites de aplicabilidad. El estudio EAST-AFNET 4 mostró beneficio clínico del control precoz del ritmo en pacientes con FA de reciente diagnóstico, pero con una población más joven y escasa representación de pacientes frágiles, por lo que la extrapolación al octogenario debe ser cautelosa. (5,7,8) La menor aceptación en presencia de deterioro cognitivo y el nivel de incertidumbre observado sugieren que los participantes incorporaron objetivos más amplios que el mero control sintomático, en un contexto en el que la FA se ha asociado con mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia aun tras ajustar por eventos cerebrovasculares manifiestos. (9) En cuanto al control de frecuencia, la alta aceptación de los betabloqueantes en robustos y frágiles leves resulta congruente con las guías, mientras que el menor

respaldo en fragilidad moderada probablemente refleja preocupación por hipotensión, bradicardia y caídas. En este subgrupo, una estrategia de control laxo de la frecuencia podría resultar una opción particularmente pertinente. (5,10) El escaso apoyo a la digoxina y el rechazo creciente a la amiodarona crónica también pueden interpretarse como una postura prudente, dado su margen terapéutico estrecho, la variabilidad en la función renal y el riesgo de toxicidad acumulativa en personas muy añosas. (5)

b. Anticoagulación (Figura 4)

La confianza en los *scores* CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED fue del 43,6% en pacientes robustos, 20,5% en fragilidad leve y 12,8% en fragilidad moderada, con predominio de respuestas negativas en todos los grupos.

En la elección del anticoagulante, los anticoagulantes orales directos (ACOD) mostraron una aceptación del 100% en pacientes robustos, del 89,7% en fragilidad leve y del 56,4% en fragilidad moderada. El apixabán fue la opción preferida, seguido por el rivaroxabán.

El uso de dosis plenas mostró una aceptación del 100% en robustos, 94,9% en fragilidad leve y 53,8% en fragilidad moderada; en este último grupo hubo 30,8% de duda y 15,4% de rechazo.

En estrategias de transición, la rotación desde antagonistas de la vitamina K (AVK) hacia ACOD ante tiempo en rango terapéutico (TTR) subóptimo (<70%) mostró una aceptación del 94,9% en robustos, 79,5% en fragilidad leve y 66,7% en fragilidad moderada.

El uso de ácido acetilsalicílico (AAS) como alternativa en pacientes con riesgo de caídas o sangrado mostró una aceptación muy baja en todos los grupos: 15,4% en robustos, 12,8% en fragilidad leve y 12,8% en fragilidad moderada.

Opinión: La disminución de la confianza en los *scores* CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED a medida que aumenta la fragilidad es esperable en este contexto,

Fig. 4. Anticoagulación

	ROBUSTO	FRÁGIL LEVE	FRÁGIL MODERADO
Los scores estiman el riesgo en pacientes con multimorbilidad y polifarmacia			
1° línea anticoagulantes directos			
Dosis plena según criterios de ajuste por drogas			
Rotar si TTR < 70 a Directos			
Aspirina como alternativa			

TTR: tiempo en rango terapéutico

ya que ambas herramientas estiman riesgo tromboembólico y hemorrágico, pero no incorporan de forma explícita variables frecuentes en el octogenario, como funcionalidad, deterioro cognitivo, carga farmacológica, dependencia o vulnerabilidad social. Sin embargo, su utilidad no desaparece en este grupo: siguen siendo un punto de partida para ordenar el riesgo y, en el caso de HAS-BLED, para identificar factores corregibles más que para contraindicar la anticoagulación. (5,8) La preferencia por ACOD, con apixaban como la opción más elegida, es consistente con la evidencia disponible y con los análisis por edad avanzada de los ensayos pivotaes, que mostraron al menos eficacia similar y un perfil de seguridad favorable frente a AVK. (5,11) La menor aceptación en fragilidad moderada podría reflejar una prudencia razonable más que un rechazo a la anticoagulación en sí misma. En pacientes ≥ 80 años considerados no elegibles para anticoagulación estándar, en el estudio ELDERCARE-AF el edoxabán 15 mg redujo los eventos tromboembólicos frente a placebo. No obstante, se trató de una población muy seleccionada, por lo que estos resultados no deben interpretarse como respaldo para reducir empíricamente la dosis de los ACOD fuera de los criterios de ajuste establecidos para cada droga. (12) En esa línea, la evidencia disponible deja dos mensajes prácticos: en pacientes no anticoagulados o con indicación de inicio, los ACOD suelen ser la estrategia preferida; en cambio, en personas frágiles estables bajo AVK con buen control, el cambio sistemático a ACOD no debe asumirse como necesariamente más seguro, como mostró el ensayo FRAIL-AF. (13,14) El escaso respaldo al AAS como alternativa fue consistente con la evidencia disponible: no constituye un sustituto eficaz de la anticoagulación para prevenir embolia en FA y expone a sangrado sin un beneficio comparable. (5,15)

Round 2: Síndrome coronario agudo

La cardiopatía isquémica sigue siendo una de las principales causas de morbilidad cardiovascular

en personas mayores. En este grupo, los SCA, tanto con elevación del segmento ST (SCACEST) como sin elevación del ST (SCASEST), suelen presentarse con mayor carga de comorbilidades, síntomas menos típicos y coexistencia frecuente de fragilidad, deterioro cognitivo y polifarmacia, factores que complejizan tanto la estratificación pronóstica como la elección entre estrategias invasivas y conservadoras. (16,17)

a. Estrategia en el SCASEST (Figura 5)

El 68,4 % estuvo a favor de realizar una estrategia invasiva precoz en pacientes robustos, el 50 % en fragilidad leve y el 18,4 % en fragilidad moderada, con 39,5 % de duda en este último grupo.

En el mismo escenario, ante la presencia de anemia leve crónica, el 73,7 % estuvo de acuerdo con la estrategia invasiva precoz en robustos, el 57,9 % en fragilidad leve y el 23,7 % en fragilidad moderada, con 44,7 % de duda en este último grupo. En presencia de insuficiencia renal crónica (*clearance* 30-45 mL/min), la aceptación fue de 71,1 %, 55,3 % y 21,1 %, respectivamente.

Con respecto al uso de ticagrelor, la aceptación fue del 50 % en pacientes robustos, 23,7 % en fragilidad leve y 5,2 % en fragilidad moderada.

Opinión: La menor aceptación de una estrategia invasiva precoz a medida que aumenta la fragilidad es concordante con la evidencia contemporánea y con las recomendaciones actuales de individualización. En SENIOR-RITA, realizado en pacientes de 75 años o más con SCASEST, una estrategia invasiva rutinaria no redujo el desenlace primario combinado de muerte cardiovascular o infarto no fatal a 4,1 años, aunque sí mostró una menor tasa de infarto no fatal; el beneficio global, por lo tanto, no fue concluyente y debe sopesarse frente a comorbilidad, expectativa funcional y objetivos de cuidado. (18) El metaanálisis de datos individuales de Kotanidis et al. tampoco mostró reducción de mortalidad con una estrategia invasiva en pacientes añosos, aun cuando se observó menos reinfarcto y revascularización urgente. (19) En pacientes específicamente frágiles, los datos del estudio MOSCA-FRAIL y sus

Fig. 5. Estrategia en el SCASEST

análisis posteriores refuerzan que la Clinical Frailty Scale puede modificar el balance riesgo-beneficio y que la utilidad de una estrategia invasiva disminuye a medida que aumenta la fragilidad. (20) Por eso, la menor aceptación en fragilidad moderada podría interpretarse no como una omisión injustificada, sino como una lectura prudente de un beneficio más incierto. La persistencia del mismo patrón en presencia de anemia leve o deterioro renal sugiere que, en la toma de decisiones del panel, la fragilidad pesó al menos tanto como esas comorbilidades. La escasa preferencia por ticagrelor en fragilidad leve y moderada es consistente con POPular AGE, donde el clopidogrel redujo el sangrado y fue no inferior para el desenlace clínico neto en pacientes de 70 años o más con SCASEST. (21)

b. Estrategia en el SCACEST (Figuras 6 y 7)

En ausencia de disponibilidad de Hemodinamia, el uso de fibrinolíticos en el infarto de localización inferior fue respaldado por el 81,6% en pacientes robustos, 65,8% en fragilidad leve y 23,7% en fragilidad moderada, con 39,5% de duda en este último grupo.

Los infartos inferoposterolaterales mostraron una aceptación de terapia fibrinolítica del 97,4% en robustos, 84,2% en fragilidad leve y 57,9% en fragilidad moderada. En los infartos anteriores, el 97,4% respaldó el uso de fibrinolíticos en robustos, el 94,7% en fragilidad leve y el 65,8% en fragilidad moderada.

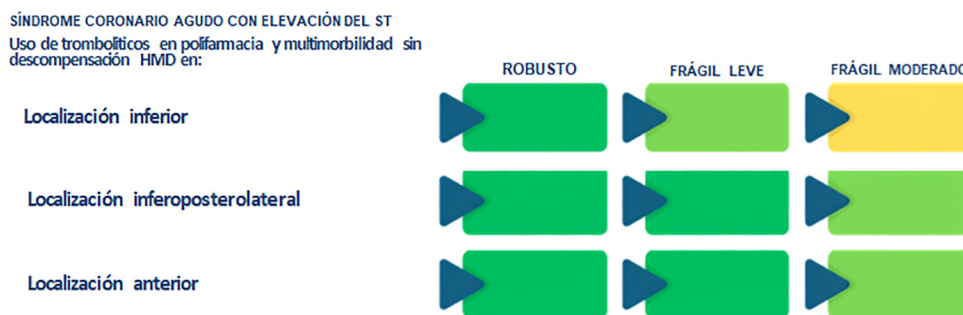
Opinión: La mayor aceptación de la fibrinólisis en los infartos con más territorio en riesgo resulta clínicamente consistente con una mayor disposición a indicar reperusión farmacoinvasiva cuando la angioplastia primaria no está disponible en tiempo adecuado. De todos modos, la angioplastia primaria continúa siendo la estrategia preferida siempre que sea factible dentro de los tiempos recomendados. (16) En adultos mayores, la fibrinólisis exige una pesquisa estricta de contraindicaciones y una valoración especialmente cuidadosa del riesgo hemorrágico. El estudio STREAM-2 mostró que una estrategia farmacoinvasiva con media dosis de tenecteplase en pacientes de 60 años o más sin acceso oportuno a angioplastia logró una eficacia clínica

comparable a la angioplastia primaria, pero a costa de una mayor tasa de hemorragia intracraneana. (22) En consecuencia, el respaldo observado en robustos y en fragilidad leve puede interpretarse como razonable cuando no hay Hemodinamia disponible, mientras que la mayor incertidumbre en fragilidad moderada refleja adecuadamente ese costo hemorrágico potencial.

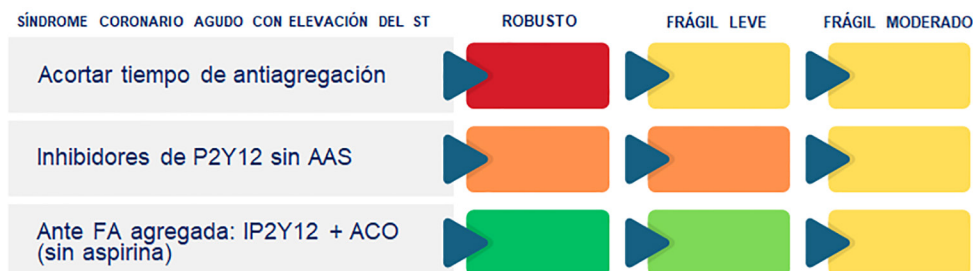
En cuanto a las estrategias antitrombóticas y al acortamiento de los tiempos de antiagregación dual, el 10,5% estuvo de acuerdo en robustos, el 18,4% en fragilidad leve y el 44,7% en fragilidad moderada.

El uso de un inhibidor del receptor P2Y₁₂ (iP2Y₁₂) sin AAS mostró una aceptación de 26,3% en robustos, 18,4% en fragilidad leve y 23,7% en fragilidad moderada. Ante la presencia de FA en este escenario, el uso de iP2Y₁₂ junto a anticoagulación y sin AAS tuvo una aceptación del 78,9% en robustos, 65,8% en fragilidad leve y 31,6% en fragilidad moderada, con 42,1% de duda en esta última situación.

Opinión: El mayor acuerdo con el acortamiento de la doble antiagregación plaquetaria (DAPT) en fragilidad moderada es coherente con la creciente relevancia del riesgo hemorrágico en este subgrupo, pero requiere una formulación prudente. El ensayo MASTER DAPT demostró en pacientes con alto riesgo de sangrado que un esquema abreviado luego del primer mes post-PCI fue no inferior en eventos clínicos netos y redujo sangrado, lo que respalda estrategias más cortas en pacientes seleccionados. (23) Sin embargo, la extrapolación no debe ser automática a todo octogenario frágil con SCA: en STOPDAPT-2 ACS, específico de SCA, la estrategia de 1-2 meses de DAPT seguida de clopidogrel no alcanzó no inferioridad para el beneficio clínico neto y mostró un aumento numérico de eventos cardiovasculares, pese a reducir el sangrado. (24) Por lo tanto, los resultados del panel pueden interpretarse como consistentes con una estrategia selectiva en pacientes con alto riesgo hemorrágico y no como una regla general. La baja aceptación de monoterapia con iP2Y₁₂ sin AAS como estrategia aislada también es consistente con que la evidencia en SCA en pacientes muy añosos sigue siendo limitada. En presencia de FA

Fig. 6. Trombolíticos en el SCACEST

HMD: hemodinámica

Fig. 7. Estrategias antitrombóticas en SCACEST

AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; FA: fibrilación auricular; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST

concomitante, la preferencia por anticoagulación oral asociada a un único inhibidor P2Y12 y sin AAS va en línea con los estudios AUGUSTUS, ENTRUST-AF PCI y PIONEER AF-PCI, que mostraron menos sangrado con esquemas duales que con triple terapia, sin una señal consistente de pérdida de eficacia isquémica. (25-27)

LIMITACIONES

Las principales limitaciones se derivan de la metodología utilizada, basada en el consenso de expertos, lo que implica que las recomendaciones reflejan la experiencia y el juicio clínico de los participantes. Aunque el grupo estuvo conformado por referentes en cardiología y geriatría, la mayoría no se dedica exclusivamente a la cardiogeriatría. Por ello, resulta necesario validar estas recomendaciones en estudios futuros que permitan confirmar y ajustar estos hallazgos en la práctica clínica. El abordaje de múltiples escenarios también limitó el tiempo de discusión.

CONCLUSIONES

En mayores de 80 años, la FA y los SCA concentran decisiones terapéuticas en las que la edad por sí sola resulta insuficiente para orientar la conducta. A lo largo de los escenarios analizados, la fragilidad emergió como un modulador consistente de la aceptación de

estrategias invasivas, del uso de antiarrítmicos y de la intensidad del tratamiento antitrombótico.

En FA, el consenso respaldó de manera sostenida a los betabloqueantes y a los ACOD, con menor apoyo al control del ritmo y a las estrategias más intensivas cuando aumentaron la fragilidad o el deterioro cognitivo. En SCA, la aceptación de la estrategia invasiva precoz y de los antiagregantes más potentes descendió con la fragilidad, mientras que la fibrinólisis fue considerada una alternativa cuando no existía acceso oportuno a Hemodinamia, con mayor respaldo en infartos de mayor territorio.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incorporar la valoración integral, junto con el riesgo isquémico y hemorrágico, en la toma de decisiones cardiovasculares de las personas muy añosas. Más que reemplazar a las guías, esta *roundtable* propone un marco práctico para individualizar conductas en escenarios frecuentes en los que la evidencia sigue siendo insuficiente.

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).

Participantes del *roundtable* por orden alfabético:

Achilli Federico (Sanatorio Privado de Río Cuarto), Ahuad Guerrero Andrés, (Corporación Médica San Martín) Barbagelata Leandro (Hospital Italiano Buenos Aires), Barrero

Carlos (Clínica Bazterrica, Santa Isabel y ex presidente SAC), Belziti César (Hospital Italiano Buenos Aires, ex presidente de la SAC), Blanco Patricia (Hospital Naval Buenos Aires y Secretaria Científica del Consejo de Cardiogeriatría), Brenzoni Noelia (Hospital Austral), Duroto Enrique (Fundación Favalaro), Fernández Alberto (Sanatorio Modelo de Quilmes), Flor Laura (Instituto Cardiovascular del Buen Pastor), Forcada Pedro (Cardioarenales. Hospital Austral), Grancelli Hugo (Sanatorio Trinidad Palermo y ex presidente SAC), Guardiani Fernando (Clínica Olivos), Guetta Javier (CEMIC), Hershson Alejandro (Fundación Favalaro EX presidente SAC), Hidalgo Anfossi Jaime (Presidente de la SGGCH Chile), Higa Claudio (Hospital Alemán), Iglesias Ricardo (ex presidente SAC), Jara Rafael (Ex presidente SGGCH, Chile), Jauregui José Ricardo (Presidente de la Asociación Internacional de Gerontología y Geriatria (IAGG), López Adriana (Universidad de Santiago de Chile); Manzotti Matías (Hospital Alemán y presidente de SAGG), Nani Sebastián (Clínica Sagrada Familia), Nauhm Yalile (Clínica Alemana, Chile), Palacio María Soledad (Directora del Consejo de Cardiogeriatría), Pomes Iparraguirre Horacio (Director del Área de políticas de salud SAC), Pulido Juan (Hospital Gandulfo), Salvati Ana (Hospital de Clínicas y presidenta de fundación Cardiológica Argentina, ex presidenta SAC), Salzberg Simón (Hospital Fernández), Schygiel Pablo (Clínica Bessone), Sokn Fernando (Instituto Médico Adrogué), Spennato Mario (Director del Área de Consejos y normas SAC), Suarez Guillermo (Secretario Técnico del Consejo de Cardiogeriatría SAC), Swieszkowski Sandra (Hospital de Clínicas, Sanatorio Otamendi), Thierer Jorge (CEMIC y Director de la Revista Argentina de Cardiología), Trivi Marcelo (ICBA), Trongé Jorge (Miembro asesor del consejo de Cardiogeriatría y ex presidente SAC), Trossero Romina (ICBA), Villalba Núñez Mayra (CEMAR 1), Villarreal Ricardo (Sanatorio Güemes)

Agradecimientos: Laboratorio Baliarda por el apoyo logístico sin participación en el diseño, análisis ni redacción del manuscrito

BIBLIOGRAFÍA

1. Lettino M, Mascherbauer J, Nordaby M, Ziegler A, Collet JP, De-rumeaux G, et al. Cardiovascular disease in the elderly: proceedings of the European Society of Cardiology-Cardiovascular Round Table. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:1412-1424. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac033>.
2. Goyal P, Kwak MJ, Al Malouf C, Kumar M, Rohant N, Damluji AA, et al. Geriatric Cardiology: Coming of Age. *JACC Adv.* 2022;1:100070. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2022.100070>.
3. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, Alexander KP, Forman DE, Kitzman DW, et al. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *Circulation.* 2016;133:2103-2122. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000380>.
4. Palacio MS, Blanco P, Suárez G, Villalba Núñez M, Schygiel P, Tavella MJ, et al. Documento de posición sobre fragilidad y valoración integral en Cardiología. *Rev Argent Cardiol.* 2025;93(Suplemento 2):1-87. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.s2>
5. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2024;45:3314-3414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>.
6. Suárez G, Blanco P, Palacio MS, Schygiel P, Villalba Núñez M, Flor ML, et al. Brechas en la evidencia cardiovascular en adultos mayores de 80 años. *Rev Argent Cardiol.* 2025;93:192-201. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.i3.20897>.
7. Willems S, Borof K, Brandes A, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJGM, et al. Systematic, early rhythm control strategy for atrial fibrillation in patients with or without symptoms: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J.* 2022;43:1219-1230. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab593>.
8. Labadet C, Hadid C, Celano L, Militello C, Di Tommaso F, Perez Valega L y cols. Consensos de Fibrilación Auricular 2025. *Rev Argent Cardiol* 2026;94(Suplemento 3):1-128. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.s3>
9. Saglietto A, Matta M, Gaita F, Jacobs V, Bunch TJ, Anselmino M. Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: a meta-analysis. *Open Heart.* 2019;6:e000984. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000984>
10. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2010;362:1363-1373. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001337>.
11. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1864-1872. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu046>.
12. Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S, et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383:1735-1745. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012973>
13. Nicolau AM, Giugliano RP, Zimmerman A, Afilalo J, Gencer B, Steffel J, et al. Outcomes in Older Patients After Switching to a Newer Anticoagulant or Remaining on Warfarin: The COMBINE-AF Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2025;86:426-439. doi: 10.1016/j.jacc.2025.05.060.
14. Joosten LPT, van Doorn S, van de Ven PM, Köhler BTG, Nierman MCN, Koek HL, et al. Safety of switching from a vitamin K antagonist to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant in frail older patients with atrial fibrillation: results of the FRAIL-AF randomized controlled trial. *Circulation.* 2024;149:279-289. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066485>.
15. Mitchell A, Elmasry Y, van Poelgeest E, Welsh TJ. Anticoagulant use in older persons at risk for falls: therapeutic dilemmas-a clinical review. *Eur Geriatr Med.* 2023;14:683-696. <https://doi.org/10.1007/s41999-023-00811-z>.
16. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44:3720-3826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>.
17. Abdulla AD, Forman DE, Wang TY, Chikwe J, Kunadian V, Rich MW, et al. Management of acute coronary syndrome in the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2023;147:e32-e62. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001112>.
18. Kunadian V, Mossop H, Shields C, Bardgett M, Watts P, Teare MD, et al. Invasive treatment strategy for older patients with myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2024;391:1673-1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407791>.
19. Kotanidis CP, Mills G, Bebb O, Hildick-Smith D, Hirlekar G, Milasinovic D, et al. Invasive vs conservative management of older patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2024;45:2052-2062. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae151>.
20. Sanchis J, Ariza-Solé A, Abu-Assi E, Alegre O, Alfonso F, Barabés JA, et al. Geriatric conditions and invasive management in frail patients with NSTEMI. A subgroup analysis of a randomized clinical trial. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2025;78:319-326. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2024.08.006>.
21. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, Hermanides R, Bergmeijer T, de Vrey E, et al. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome

(POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;395:1374-1381. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30325-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30325-1).

22. Van de Werf F, Ristić AD, Averkov OV, Arias-Mendoza A, Lambert Y, Kerr Saraiva JF, et al. STREAM-2: half-dose tenecteplase or primary percutaneous coronary intervention in older patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, open-label trial. *Circulation*. 2023;148:753-764. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064521>.

23. Valgimigli M, Frigoli E, Heg D, Tijssen J, Jüni P, Vranckx P, et al. Dual antiplatelet therapy after PCI in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med*. 2021;385:1643-1655. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108749>.

24. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, Yamamoto K, Obayashi Y, Ogita M, et al. Comparison of clopidogrel monotherapy after 1 to 2 months of dual antiplatelet therapy with 12 months of dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome: the STOP-

DAPT-2 ACS randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:407-417. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5244>.

25. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>.

26. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335-1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0).

27. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FWA, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI (PIONEER AF-PCI). *N Engl J Med*. 2016;375:2423-2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>.

ANEXO 1.

Los resultados se expresan en porcentajes (%)

FIBRILACIÓN AURICULAR									
	SI	Robusto DUDO	NO	SI	Frágil leve DUDO	NO	SI	Frágil moderado DUDO	NO
Multimorbilidad controlada, sin ECV, FVI P con AI normal a leve. FA de reciente diagnóstico. ¿Realiza control de la FC?	25,6	7,7	66,7	38,5	28,2	33,3	64,1	20,5	15,4
Ante deterioro Cognitivo ¿Realiza control del ritmo?	61,5	30,8	7,7	41	35,9	23,1	30,8	17,9	51,3
Control de FC: BB como primera elección	94,9	0	5,1	92,3	5,1	2,6	59	28,2	12,8
Control de FC: Digoxina como primera elección	7,7	25,6	66,7	2,6	15,4	82,1	5,1	20,5	74,4
Si optamos por control de RITMO: ¿utiliza amiodarona por tiempo indefinido?	30,8	25,6	43,6	12,8	41	46,2	7,7	28,2	64,1
Multimorbilidad y polifarmacia ¿Los scores estiman el riesgo de estos grupos?	43,6	20,5	35,9	20,5	28,2	51,3	12,8	30,8	56,4
¿Indica de primera línea Anti-coagulantes Directos?	100	0	0	89,7	10,3	0	56,4	30,8	12,8
¿Indica dosis plena según los criterios de ajuste de cada droga?	100	0	0	94,9	5,1	0	53,8	30,8	15,4
¿Rota con TTR < 70 AVK a directos?	94,9	0	5,1	79,5	12,8	7,7	66,7	12,8	20,5
Ante múltiples caídas ¿Considera AAS 100 mg como alternativa?	12,8	5,1	82,1	12,8	7,7	79,5	15,4	2,6	82,1
SINDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL ST									
	SI	Robusto DUDO	NO	SI	Frágil leve DUDO	NO	SI	Frágil moderado DUDO	NO
Multimorbilidad, en guardia con diagnóstico de SCASEST, estable clínicamente ¿Realiza estrategia invasiva antes de 12 horas del ingreso?	68,4	15,8	15,8	50	28,9	21,1	18,4	39,5	42,1
En contexto de anemia leve crónica, ¿realiza estrategia invasiva?	73	13,2	13,2	57,9	23,7	18,4	23,7	44,7	31,6
Con Clearance de 30 a 45 ¿realizaría estrategia invasiva?	71,1	23,7	5,3	55,3	31,6	13,2	21,1	36,8	42,1
En paciente con alta carga trombótica, ¿indicaría ticagrelor?	50	15,8	3,2	23,7	28,9	47,4	5,3	23,7	71,1
SINDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL ST									
	SI	Robusto DUDO	NO	SI	Frágil leve DUDO	NO	SI	Frágil moderado DUDO	NO
Multimorbilidad y polifarmacia, sin alteración hemodinámica, ¿indica trombolítico en un infarto inferior?	81,6	13,2	5,3	65,8	23,7	10,5	23,7	39,5	36,8
¿y si la localización es IPL?	97,4	2,6	0	84,2	15,8	0	57,9	28,9	13,2
¿Ante una localización anterior?	97,4	0	2,6	94,7	5,3	0	65,8	28,9	5,3
¿Acorta el tiempo de antiagregación?	10,5	10,5	78,9	18,4	36,8	44,7	44,7	47,4	7,9
En cualquiera de los casos ¿Usaría inhibidores de P2Y12 sin AAS?	26,3	7,9	65,8	18,4	26,3	55,3	23,7	36,8	39,5
Y si le agregamos FA: ¿inhibidores de P2Y12 únicamente + ACO?	78,9	2,6	18,4	65,8	21,1	13,2	31,6	42,1	26,3

ACO: anticoagulación; AAS: ácido acetilsalicílico; AI: aurícula izquierda; AVK: antivitaminas K; BB: betabloqueantes; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; FC: frecuencia cardíaca; FVI P: función ventricular izquierda preservada; IPL: inferoposterolateral; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; TTR: tiempo de rango terapéutico.

Evaluación del manejo clínico y seguimiento de pacientes con isquemia miocárdica grave detectada mediante SPECT gatillado

Evaluation of Clinical Management and Follow-up of Patients with Severe Myocardial Ischemia Detected by Gated-SPECT

JESSICA A. HERRERO¹, LAURA D. BRODSKY¹, JORGE F. CASUSCELLI¹, NEIVA R. MACIEL¹, RAFAEL B. ROJAS VALERA¹, JUAN GAGLIARDI¹, SONIA S. TRAVERSO¹, OSVALDO H. MASOLI¹

RESUMEN

Introducción: La cardiopatía isquémica (CI) es una de las principales causas de muerte y discapacidad. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con angina e isquemia miocárdica grave evidenciada mediante estudios funcionales presentan una evolución clínica desfavorable, con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Objetivos: Analizar la conducta adoptada por los médicos tratantes (invasiva vs conservadora) en pacientes con un monto isquémico (MI) igual o superior al 10% de la masa del ventrículo izquierdo en un estudio de perfusión miocárdica (PM) con SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) gatillado, así como explorar si valores de isquemia mayores (punto de corte en 15%) influyen significativamente en esta decisión.

Identificar variables clínicas y/o funcionales que se asocian con la decisión de adoptar una estrategia invasiva inicial.

Comparar la incidencia de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, angina inestable, reinternación por causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte de causa cardiovascular) en el seguimiento a largo plazo en los pacientes tratados médicamente y aquellos sometidos a revascularización.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico. Se seleccionaron pacientes consecutivos entre enero de 2021 y diciembre de 2024 derivados para la realización de estudio de PM con SPECT gatillado, con MI mayor o igual a 10% (n=142), dividiéndolos en dos cohortes: 1) MI $\geq 16\%$ (n=50, el 35,2%) y 2) MI 10-15% (n=92, el 64,8%).

Resultados: La proporción de pacientes estudiados con estrategia invasiva inicial fue mayor en el grupo con MI $\geq 16\%$ (84 % vs 68,4 %, p= 0,044). Se registraron eventos cardiovasculares mayores en 16 pacientes (11,4 %), 9 (9,7%) en el grupo con MI entre 10–15 % y 7 (14%) en el grupo con MI $\geq 16\%$; p= 0,476. Del total de pacientes con eventos, 11 (68,5 %) habían sido revascularizados previamente: 9 mediante angioplastia y 2 mediante cirugía. El tiempo medio entre la revascularización y el evento fue de 8,3 meses (rango: 1 día–21 meses), con 5 eventos dentro del primer mes posterior a la intervención.

Conclusión: la presencia de isquemia miocárdica grave con un monto isquémico $\geq 16\%$ de la masa del VI se asoció a mayor indicación de cinecoronariografía y revascularización. La incidencia de eventos mayores durante el seguimiento fue baja, lo que limita la posibilidad de establecer conclusiones pronósticas y resalta la necesidad de estudios adicionales con mayor número de pacientes y seguimiento prolongado.

Palabras clave: Perfusión miocárdica - SPECT gatillado - Monto isquémico - Enfermedad coronaria

ABSTRACT

Background: Ischemic heart disease (IHD) is one of the leading causes of death and disability. Many studies have shown that patients with angina and severe myocardial ischemia, as evidenced by functional studies, have an unfavorable clinical course, with a higher risk of cardiovascular events and mortality.

Objectives: The primary aim of this study was to analyze the management adopted by treating physicians (invasive vs. conservative) in patients with a left ventricular mass ischemic burden (IB) $\geq 10\%$ on a gated-SPECT (single-photon emission computed tomography) myocardial perfusion study, and to explore whether higher ischemia values (15% cutoff point) significantly influence this decision. The secondary goal was to identify clinical and/or functional variables associated with the decision to implement an initial invasive strategy and to compare the incidence of cardiovascular events (acute myocardial infarction, unstable angina, rehospitalization due to cardiovascular causes, heart failure, arrhythmias, and cardiovascular death) between patients treated medically and those undergoing revascularization during long-term follow-up.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:273-279. <https://doi.org/rac.es.v94.i4.21025>

Recibido: 06/11/2025 - Aceptado: 11/03/2026

Dirección para correspondencia: Jessica Anahí Herrero. Correo electrónico: herrerojessica@live.com

Financiamiento: El presente trabajo no contó con financiamiento alguno.



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Hospital General de Agudos Cosme Argerich. Departamento de medicina interna. Unidad de medicina nuclear. Sección cardiología nuclear. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Methods: A retrospective, observational, single-center study was conducted including consecutive patients referred for a gated-SPECT myocardial perfusion study ($n=142$) between January 2021 and December 2024. Patients with an IB $\geq 10\%$ were selected and divided into two cohorts: 1) IB $\geq 16\%$ ($n=50$, 32.2%) and 2) IB between 10 to 15% ($n=92$, 64.8%)

Results: The proportion of patients managed with an initial invasive strategy was higher in the group with IB $\geq 16\%$ (84% vs. 68.4%, $p=0.044$). Major cardiovascular events occurred in 16 patients (11.4%); 9 (9.8%) had an IB between 10–15% and 7 (14%) in the group with IB $\geq 16\%$. Among all patients who experienced events, 11 (68.5%) had previously undergone revascularization: 9 via PCI (81%) and 2 via CABG (18%). The mean time between revascularization and the event was 8.3 months (range: 1 day–21 months), with 5 events occurring within the first month after the procedure.

Conclusion: The presence of severe myocardial ischemia with a left ventricular mass IB $\geq 16\%$ was associated with a higher indication for coronary angiography and revascularization. The incidence of major events during follow-up was low, limiting the ability to draw prognostic conclusions and highlighting the need for additional studies with a larger number of patients and longer follow-up.

Key words: Myocardial perfusion - Gated-SPECT - Ischemic burden - Coronary artery disease

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica (CI) es una de las principales causas de muerte y discapacidad. (1) Según datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se registran aproximadamente 73,6 muertes por cada 100 000 habitantes anualmente. (2)

El tratamiento de la CI persigue como objetivos fundamentales la mejoría de los síntomas, la calidad de vida y el pronóstico. Además del tratamiento médico óptimo (TMO) y el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), la revascularización miocárdica, ya sea mediante angioplastia transluminal coronaria (ATC) o cirugía de revascularización miocárdica (CRM) representa otra estrategia terapéutica en pacientes seleccionados. (3,4)

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con angina e isquemia miocárdica grave evidenciada mediante pruebas funcionales, presentan una evolución clínica desfavorable, con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad. (5,6) Por ello en la práctica se toman como pacientes de “alto riesgo clínico” inclinando la decisión médica hacia una estrategia invasiva inicial en muchos casos.

Los estudios clásicos como el de Hachamovitch et al. (7) mostraron beneficio con la revascularización en pacientes con monto isquémico (MI) mayor o igual a 10%. Sin embargo, otros estudios clínicos, el más contemporáneo de ellos el ISCHEMIA trial (8) no demostraron reducción significativa de eventos en pacientes con isquemia moderada a grave, comparando una estrategia invasiva inicial vs. TMO. Estos hallazgos implican un cambio en la interpretación del monto isquémico, y en la práctica clínica se replantea su valor dentro del proceso de toma de decisiones.

En paralelo, registros contemporáneos han evidenciado que el umbral clásico de isquemia considerado de alto riesgo puede desplazarse hacia valores de aproximadamente 14-15% en poblaciones tratadas con terapias médicas actuales. (9)

En este contexto, el presente estudio tiene como objetivos:

Objetivo primario

Analizar la conducta adoptada por los médicos tratantes (invasiva vs conservadora) en pacientes con un MI igual o superior al 10% de la masa del ventrículo izquierdo en un estudio de perfusión miocárdica (PM) con SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único) gatillado, así como determinar si valores de isquemia mayores (punto de corte en 15%) influyen significativamente en esta decisión.

Objetivos secundarios

Identificar variables clínicas y/o funcionales que se asocien con la decisión de realizar una estrategia invasiva inicial.

Comparar la incidencia de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, angina inestable, reintervención por causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte de causa cardiovascular) en el seguimiento a largo plazo entre los pacientes tratados médicamente y aquellos sometidos a revascularización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada

Estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico que incluyó a pacientes consecutivos derivados para la realización de un estudio de PM con SPECT gatillado entre enero de 2021 y diciembre de 2024.

Criterios de inclusión: MI $\geq 10\%$ evidenciado en el estudio SPECT

Criterios de exclusión: Imposibilidad de seguimiento a largo plazo por pérdida de contacto mediante llamada telefónica o registros electrónicos mediante el sistema de gestión hospitalaria de la Ciudad de Buenos Aires (SIGEHOS).

Para el análisis se estratificó la cohorte en dos subgrupos según el MI:

- Isquemia 10-15 %
- Isquemia $\geq 16\%$

El seguimiento se realizó mediante contacto telefónico y revisión de historias clínicas electrónicas a través del SIGEHOS, con una mediana de seguimiento de 18 meses. Se evaluaron síntomas y se registraron eventos cardiovasculares, según la interpretación del médico tratante en la historia

clínica, incluyendo infarto agudo de miocardio, angina inestable, reinternación por causa cardiovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias y muerte de causa cardiovascular. Se registró si los pacientes fueron derivados a estudio invasivo con cinecoronariografía (CCG) o si continuaron con tratamiento médico exclusivamente. En aquellos que realizaron CCG, se documentó si fueron sometidos a revascularización (ATC o CRM) o no. Se definió como CCG sin lesiones a aquellos estudios informados como “sin lesiones angiográficamente significativas” o con vasos previamente tratados que se encontraban permeables.

Protocolo de adquisición PM con SPECT gatillado

Se realizó protocolo de 1 solo día con tecnecio-99m metoxii-sobutilisonitrilo (99mTc-MIBI) en estrés y reposo con una cámara gamma Philips Brightview XCT 882482. Las imágenes se adquirieron entre 30 y 45 minutos después de una inyección endovenosa en reposo, y entre 15 y 20 minutos después del ejercicio máximo. La actividad administrada fue de 8-12 mCi en la primera inyección (reposo o estrés) y de 24-36 mCi en la segunda inyección (estrés o reposo), según las pautas de la American Society of Nuclear Cardiology (ASNC). (10) Los pacientes que realizaron ejercicio lo hicieron hasta el límite de los síntomas, según el protocolo de Astrand en cicloergómetro. (11) En los pacientes que recibieron apremio farmacológico se utilizó dipiridamol administrado por vía endovenosa, a razón de 0,56 mg/kg en un lapso de 4 minutos con inyección del radiofármaco al tercer minuto pos inyección, de acuerdo con pautas citadas de la ASCN.

Análisis y cuantificación de las imágenes

El análisis del SPECT se realizó según el modelo de 17 segmentos del ventrículo izquierdo de la *American Heart Association* (12). Los segmentos se puntuaron de 0 a 4 según la actividad del trazador en cada segmento. Se realizó la cuantificación de la perfusión mediante los scores de suma de esfuerzo (SSE), de reposo (SSR) y el score diferencial (SD). Los montos isquémico y necrótico se estimaron a partir de la división del score diferencial y de reposo respectivamente por 68 para el modelo de 17 segmentos. La isquemia miocárdica grave se definió como un monto isquémico igual o superior al 10% de la masa del ventrículo izquierdo (VI). (7,9) El análisis fue hecho en forma visual por tres observadores independientes (OM / JH / LB) y de no haber coincidencia se resolvió por consenso.

Según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) la disfunción ventricular fue clasificada como leve (49-54%), moderada (35-48%) y grave (<35%). Se consideró dilatación ventricular la presencia de un volumen de fin de sístole (VFS) >45 mL/m² y/o un volumen de fin de diástole (VFD) >70 mL/m². (13) Se analizaron también los valores de TID (*transient ischemic dilation*), definido como una relación volumen de esfuerzo/reposo $\geq 1,22$. (14)

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, y se compararon entre grupos mediante la prueba de Chi cuadrado y prueba de diferencia de proporciones. Cuando el valor esperado en alguna de las celdas fue menor a 5, se utilizó la corrección de continuidad o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC), según la distribución de los datos. Para la comparación de variables continuas se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney, según correspondiera.

Para la búsqueda de variables independientes asociadas con la conducta adoptada por los médicos tratantes se realizó

análisis multivariado por regresión logística que incluyó las variables asociadas en el análisis univariado.

Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los cálculos estadísticos fueron realizados con Epi Info™.

Consideraciones éticas

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional y se protegieron los datos personales de los pacientes.

Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. (15)

RESULTADOS

Se analizaron un total de 3051 pacientes, de los cuales 177 (5,8 %) presentaron isquemia miocárdica grave. De estos, 142 (80 %) cumplieron con los criterios de inclusión para el análisis final. La mediana del MI fue 14 % (RIC: 11,5-17 %). Tenían MI entre 10-15 % 92 pacientes (64,8 %) y MI ≥ 16 % 50 pacientes (35,2 %).

Las características clínicas basales y de la prueba de estrés se presentan en las Tablas 1 y 2. En el estudio de PM con SPECT gatillado, 6 pacientes (4,2 %) mostraron VFS aumentado y 7 (5 %) VFD aumentado. La disminución de la FEVI fue leve en 28 pacientes (20,1 %), moderada en 28 (20,1%) y grave en 10 (7,1 %). Se detectó dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo (TID) en 14 pacientes (10 %) y caída de la FEVI posestrés en 22 (15,7 %). La comparación entre ambos grupos de MI no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Un total de 105 pacientes de los 142 analizados (73,9 %) fueron evaluados mediante CCG por indicación del médico tratante. La proporción de pacientes estudiados fue mayor en el grupo con MI ≥ 16 % que en el grupo con MI 10-15 % (84 % vs 68,4 %, $p = 0,044$). (Figura 1). No se identificaron asociaciones estadísticamente significativas predictoras de indicación de CCG. No obstante, se observó tendencia a una mayor indicación en pacientes sintomáticos (OR 2,18; IC 95 % 0,98 -4,86; $p = 0,056$). (Figura 2)

En el análisis angiográfico 19 pacientes (18,1%) no presentaron lesiones significativas.

Fueron revascularizados mediante ATC o CRM 56 pacientes (53,3 % de los estudiados con CCG). La tasa de revascularización fue significativamente mayor en el grupo con MI ≥ 16 % que en el grupo con MI 10-15% (65 % vs 32,6 %, $p = 0,001$).

De los 142 pacientes, 80 (56,3%) se encontraban inicialmente sintomáticos; de ellos 65 (81,2%) fueron referidos a estrategia invasiva inicial, OR 2,22; IC 95% 1,03 a 4,79; $p = 0,004$. De los 65, 34 (52,3%) fueron revascularizados y 21 quedaron asintomáticos luego de la revascularización (OR 2,24; IC 95% 0,83-6,03; $p = 0,282$).

En una mediana de seguimiento de 18 meses se registraron eventos cardiovasculares mayores en 16 pacientes, el 11,4 %; 9 de los 92 pacientes con MI entre 10-15 % (9,8 %) y 7 de los 50 con MI ≥ 16 % (14 %), $p = 0,476$. Los pacientes revascularizados presentaron mayor tasa de eventos en comparación con la rama no invasiva (19,6% vs 4,3%; OR 5,43; IC 95% 1,75-16,8; $p = 0,015$). Los eventos se presentaron con un tiempo

Tabla 1. Características poblacionales

	MI ≤15 % n=92	MI ≥ 16% n=50	p
Variables basales	n (%)	n (%)	
Sexo masculino	78 (84,8)	44 (88)	0,784
Tabaquismo	25 (27,2)	8 (16)	0,194
Extabaquismo	37 (40,2)	29 (58)	0,064
Hipertensión arterial	69 (75)	35 (70)	0,656
Diabetes mellitus	32 (34,8)	17 (34)	1
Dislipidemia	48 (52,2)	32 (64)	0,237
Antecedentes heredofamiliares	6 (6,5)	2 (4)	0,809
Insuficiencia renal	1 (1,1)	1 (2)	1
HIV	6 (6,5)	3 (6)	1
Enfermedad autoinmune	4 (4,3)	1 (2)	0,803
IAM previo	41 (44,6)	17 (34)	0,296
ATC previa	35 (38)	14 (28)	0,308
CRM previa	15 (16,3)	6 (12)	0,658
IECA	35 (38)	21 (42)	0,778
Betabloqueantes	72 (78,3)	39 (78)	1
Bloqueantes cálcicos	9 (9,7)	4 (8)	0,962
Aspirina	70 (76,1)	42 (84)	0,374
Inh. IIB IIIA	20 (21,7)	13 (26)	0,714
Estatinas	66 (71,7)	34 (68)	0,784
Nitritos	8 (8,6)	2 (4)	0,483

ATC: angioplastia transluminal coronaria; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; HIV: virus de inmunodeficiencia humana; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; Inh: inhibidores; MI: monto isquémico

Tabla 2. Datos del estudio de perfusión miocárdica

	MI ≤15 % n=92	MI ≥ 16% n=50	p
Características del apremio	n, (%)	n, (%)	n, (%)
Tipo de apremio físico	68 (73,9)	44 (88)	0,080
Angor en el apremio	12 (13)	11 (22)	0,252
Disnea en el apremio	11 (11,9)	3 (6)	0,399
Infradesnivel del segmento ST	12 (13)	12 (24)	0,152
Infradesnivel del segmento ST y angor	4 (4,3)	7 (14)	0,084
Arritmias	12 (13)	7 (14)	1

MI: monto isquémico

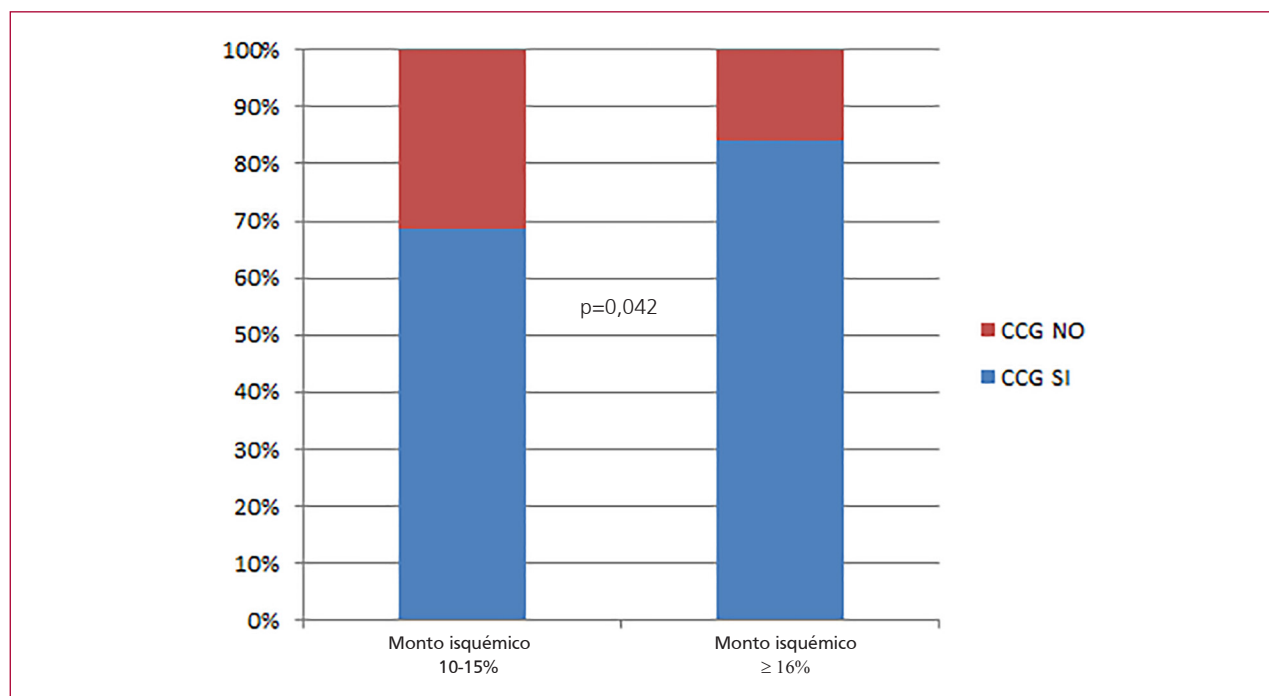
medio entre la revascularización y el evento de 8,3 meses (rango: 1 día-21 meses), casi la mitad de las veces (5/11 eventos) dentro del primer mes posterior a la intervención, lo que podría estar vinculado a complicaciones periprocedimiento.

DISCUSIÓN

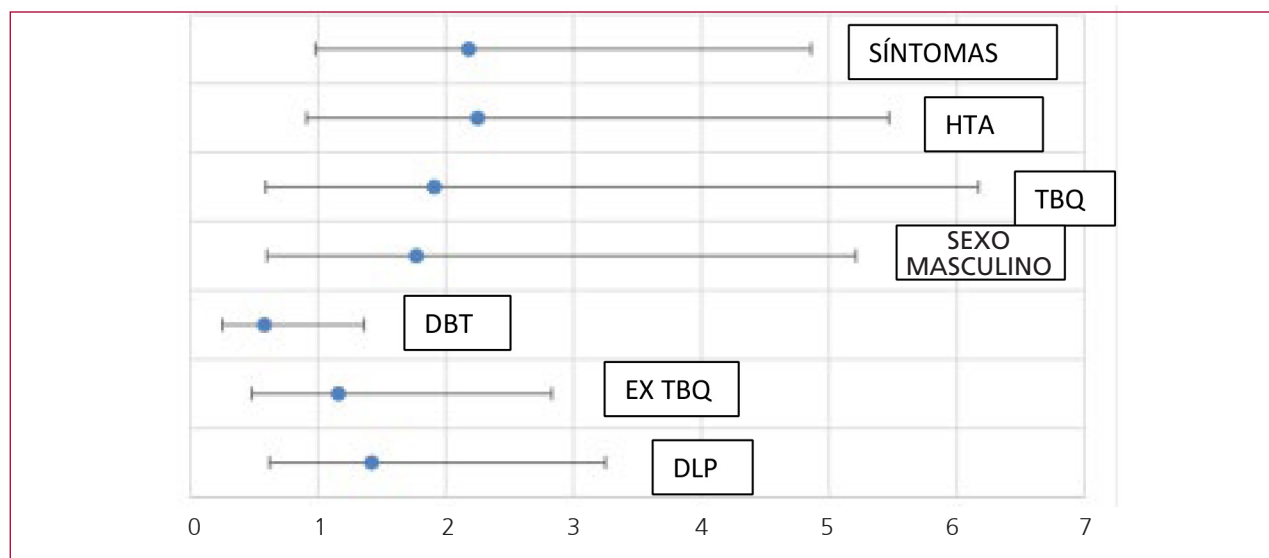
En este estudio se analizó la conducta terapéutica adoptada por los médicos tratantes ante la presencia

de isquemia miocárdica grave ($\geq 10\%$ de la masa del VI) evaluada por PM con SPECT gatillado, y se compararon los desenlaces clínicos según la estrategia elegida (invasiva vs conservadora). Nuestros resultados permiten reflexionar sobre la práctica clínica actual y su concordancia con la evidencia derivada de los principales ensayos clínicos en enfermedad coronaria estable.

En la cohorte la presencia de isquemia miocárdica grave fue del 5,8 %, valor similar al informado en otras series donde varía entre 5–10 %. (7) La mediana

Fig. 1. Realización de cinecoronariografía según el monto isquémico en el estudio de perfusión

CCG: cinecoronariografía.

Fig. 2. Análisis multivariado de otras variables predictoras de estrategia invasiva inicial. OR e IC 95%.

DBT: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; HTA: hipertensión arterial; TBQ: tabaquismo

de monto isquémico fue del 14 %, similar al umbral utilizado en estudios como el COURAGE (subestudio nuclear) y el ISCHEMIA para definir alto riesgo. (8,16) En nuestra población, si bien la presencia de isquemia grave fue poco frecuente, su hallazgo fue clínicamente relevante por su asociación con mayor indicación de estudios invasivos y mayor tasa de revascularización.

Observamos una tendencia en la toma de decisiones en relación a la magnitud de la isquemia y la conducta invasiva: los pacientes con MI $\geq 16\%$ fueron derivados con mayor frecuencia a CCG diagnóstica (84% vs. 68,4%, $p = 0,044$) y a revascularización (65% vs. 32,6%, $p = 0,001$) en comparación con aquellos con MI 10–15%.

Otro punto a destacar es que las decisiones clínicas no se basaron exclusivamente en los hallazgos del estudio de PM. Los síntomas, especialmente la presencia de angina o equivalentes, tuvieron un peso relevante en la indicación de CCG, lo que se refleja en la tendencia observada hacia una mayor intervención en pacientes sintomáticos.

El estudio ISCHEMIA evaluó si una estrategia invasiva inicial en pacientes con isquemia moderada a grave confería beneficio adicional en comparación con el TMO. A mediano plazo la estrategia invasiva no redujo significativamente los eventos cardiovasculares mayores ni la mortalidad total, aunque sí mejoró los síntomas y la calidad de vida en los pacientes más sintomáticos. En nuestra población observamos coincidencias parciales: si bien el MI fue un factor para indicar CCG y revascularización, la presencia de síntomas también jugó un papel importante en la toma de decisiones. Sin embargo, cuando analizamos metodológicamente el ISCHEMIA, evidenciamos algunas diferencias con nuestra población. En primer lugar, se excluyó a los pacientes con FEVI <30%, que son potenciales candidatos a revascularización en presencia de viabilidad miocárdica. Por otro lado, 34% de los pacientes estaban sintomáticos, a diferencia de nuestra cohorte en la que predominaban pacientes sintomáticos al momento del estudio (56,3%). Además, un 26% de los pacientes asignados a TMO fueron cruzados a estrategia invasiva. Otro aspecto a tener en cuenta es que en ISCHEMIA no se estratificó por MI sino por una clasificación general de isquemia basada en distintos criterios, incluyendo incluso pacientes con ergometría positiva sin técnica de imagen, lo que impidió cuantificar la carga isquémica real. En nuestra población, por lo contrario, se incluyeron exclusivamente pacientes con isquemia $\geq 10\%$ medida objetivamente por PM con SPECT gatillado.

Por otro lado, el estudio PROMISE aportó un enfoque complementario al mostrar que el uso de estudios anatómicos por angiotomografía como herramienta diagnóstica inicial en pacientes sintomáticos con sospecha de enfermedad coronaria, no necesariamente lleva a mejores resultados clínicos en comparación con los estudios no invasivos. (17) En nuestra serie todos los pacientes incluidos fueron evaluados por PM con SPECT gatillado, y un subgrupo significativo (18,1%) presentó coronarias sin lesiones angiográficamente significativas, lo que podría reflejar la presencia de enfermedad microvascular.

En cuanto a la evolución clínica, la incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue relativamente baja durante el seguimiento (11,4 %), lo que limita la posibilidad de extraer conclusiones sobre el impacto pronóstico de las distintas estrategias. No obstante, llama la atención que la mayoría de los eventos (68,5%) ocurrieron en pacientes previamente revascularizados, y que casi la mitad se presentó dentro del primer mes posterior a la intervención, lo que probablemente refleje la complejidad anatómica y clínica de estos casos.

La ausencia de una reducción significativa de even-

tos en el grupo tratado invasivamente coincide con lo observado en el ensayo ISCHEMIA, que demostró que la estrategia invasiva inicial no redujo eventos duros en pacientes estables con isquemia moderada o grave, aunque sí se asoció con una mejoría de síntomas en ciertos subgrupos. En nuestra cohorte, la mejoría sintomática fue más frecuente en los pacientes sometidos a revascularización, aunque sin alcanzar significación estadística, posiblemente por el tamaño de la muestra en el análisis de subgrupo.

Recientemente, los resultados del ISCHEMIA-EXTENDED con un seguimiento de hasta 7 años, mostraron una tendencia hacia menor mortalidad cardiovascular en la rama invasiva, lo que reabre el debate sobre el impacto a largo plazo de estas estrategias. (18) Aunque nuestro estudio no fue diseñado para evaluar mortalidad como punto final primario, como se mencionó previamente la incidencia de eventos mayores fue baja y no se observaron diferencias significativas entre los grupos según el tratamiento inicial.

Por su parte el estudio COURAGE había planteado años antes interrogantes similares, al mostrar que en pacientes con enfermedad coronaria estable, la ATC más TMO no ofrecía un beneficio superior en la prevención de eventos mayores respecto al TMO solo. (19) Nuestra observación de que un 60% de los pacientes con isquemia grave no fueron revascularizados sugiere que en la práctica clínica los médicos ya internalizan que la revascularización no siempre modifica el pronóstico, reservándola para subgrupos más sintomáticos o con enfermedad anatómica de alto riesgo.

A raíz de nuestras observaciones y en concordancia con resultados de algunos estudios previos (7, 18, 20) la definición clásica de isquemia grave ($> 10\%$ del VI) podría no constituir un punto de corte óptimo a la hora de orientar la conducta terapéutica. Como mencionamos previamente, en nuestro trabajo los médicos tratantes tendieron a indicar estrategia invasiva en pacientes con MI $\geq 16\%$, lo que podría sugerir la necesidad de revisar y validar puntos de corte más altos para la definición de isquemia grave en estudios de PM con SPECT gatillado, pudiendo ser este umbral un valor más adecuado a la hora de seleccionar una estrategia invasiva en la práctica actual.

Nuestros resultados destacan la importancia de contextualizar la información derivada de los estudios de PM con SPECT gatillado dentro de un marco clínico integral, teniendo en cuenta que un monto isquémico elevado se asocia a una mayor indicación de revascularización, que existe un subgrupo con coronarias angiográficamente normales que podría deberse a enfermedad microvascular, y que la sintomatología continúa siendo un determinante clave en la toma de decisiones. (21) Sin embargo, el bajo número de eventos registrados plantea cautela en la interpretación de las implicancias pronósticas y destaca la necesidad de estudios de mayor tamaño y con seguimiento más prolongado.

Limitaciones

El nuestro es un estudio de diseño retrospectivo, observacional y unicéntrico. El corto plazo de seguimiento podría subestimar la incidencia real de eventos. Se perdieron en el seguimiento 20% de los pacientes.

CONCLUSIÓN

En esta población la presencia de isquemia miocárdica grave con un MI $\geq 16\%$ de la masa del VI se asoció a mayor indicación de cinecoronariografía y revascularización. Nuestros hallazgos reflejan que en la práctica clínica se tiende a individualizar las decisiones terapéuticas, considerando tanto la carga isquémica como la presentación clínica del paciente. La incidencia de eventos mayores durante el seguimiento fue baja, lo que limita la posibilidad de establecer conclusiones pronósticas y resalta la necesidad de estudios adicionales con mayor número de pacientes y seguimiento prolongado.

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

- Gagliardi J, Cestari G, Llois S, Ferroni F, Meretta A, Ahuad Guerrero A, y cols. Consenso de síndromes coronarios crónicos. *Rev Argent Cardiol* 2020;88(Supl 5):1-74.
- Organización Panamericana de la Salud. La carga de las enfermedades cardiovasculares en la Región de las Américas, 2000-2019. Washington (DC): OPS; 2021.
- Rutter MK, Nesto RW. The BARI 2D study: a randomised trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7:69-72. <https://doi.org/10.1177/1479164109354145>.
- Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.087>.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>.
- Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by stress-induced ischemia and poststress ejection fraction. *J Nucl Med* 2001;42:831-7.
- Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs medical therapy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq500>.
- Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>.
- Mancini GB, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:195-201. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.10.017>.
- Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol* 2016;23:606-39. <https://doi.org/10.1007/s12350-015-0387-x>.
- Sociedad Argentina de Cardiología. Consejo de Ergometría, Rehabilitación Cardiovascular y Cardiología del Deporte. Consenso argentino de pruebas ergométricas. Buenos Aires: SAC; 2010.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002;105:539-42. <https://doi.org/10.1161/hc0402.102975>.
- Sharir T, Kang X, Germano G, Bax JJ, Shaw LJ, Gransar H, et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. *J Nucl Cardiol* 2006;13:495-506. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2006.03.019>.
- Weiss AT, Berman DS, Lew AS, Nielsen J, Potkin B, Swan HJ, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:752-9. [10.1016/s0735-1097\(87\)80228-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(87)80228-0). [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(87\)80228-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(87)80228-0).
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310:2191-2194. [doi:10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053).
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.743963>.
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med* 2015;372:1291-300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>.
- Hochman JS, Anthonopolos R, Reynolds HR, Bangalore S, Xu Y, O'Brien SM, et al; ISCHEMIA-EXTEND Research Group. Survival After Invasive or Conservative Management of Stable Coronary Disease. *Circulation* 2023;147:8-19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062714>.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829>.
- Rozanski A, Miller RJ, Gransar H, Han D, Slomka P, Dey D, et al. Benefit of Early Revascularization Based on Inducible Ischemia and Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:202-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.052>.
- Santana Boado C, Candell Riera J, Agudé Bruix S, Castell Conesa J, Bermejo Fraile B, Canela Coll T, et al. Cuantificación de la isquemia miocárdica en regiones dependientes de arterias coronarias ocluidas de pacientes sin infarto previo [Quantification of myocardial ischemia in regions dependent on occluded coronary arteries in patients without previous infarction]. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:388-95. [https://doi.org/10.1016/s0300-8932\(98\)74763-3](https://doi.org/10.1016/s0300-8932(98)74763-3).

Reemplazo valvular aórtico por miniesternotomía y válvulas de rápido implante, ¿vamos en el camino correcto?

Aortic Valve Replacement via Mini-Sternotomy and Rapid Deployment Valves: Are We on the Right Track?

TOMÁS I. D'ANGELO¹, GERMAN FORTUNATO¹, MARTIN CHRABALOWSKI¹, NICOLÁS FEIJÓO¹, PABLO RAFFAELLI¹, RICARDO POSATINI¹, VADIM KOTOWICZ¹

RESUMEN

Introducción: La estenosis aórtica (EAo) es la valvulopatía más frecuente en países desarrollados, y su abordaje ha evolucionado en procura de técnicas que reduzcan el riesgo quirúrgico y aceleren la recuperación, especialmente en pacientes añosos. Dentro de estas innovaciones se encuentran las válvulas de rápido implante (VRI), que combinan la durabilidad de prótesis quirúrgicas convencionales con mecanismos de anclaje derivados del implante valvular aórtico transcatheter (TAVI), disminuyen los tiempos de circulación extracorpórea (CEC) y clampeo aórtico, y facilitan abordajes miniinvasivos como la miniesternotomía.

Objetivos: El objetivo del presente estudio fue evaluar la mortalidad a 30 días y al año posterior al reemplazo valvular aórtico (RVA) mediante miniesternotomía utilizando la VRI INTUITY. Como objetivos secundarios se analizaron complicaciones perioperatorias y el desempeño hemodinámico inicial.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico que incluyó 47 pacientes entre 50 y 85 años intervenidos por EAo grave entre 2018 y 2024. Todos fueron sometidos a RVA con VRI INTUITY mediante miniesternotomía. Se analizaron variables clínicas, operatorias y postoperatorias, además de los gradientes transpróticos pre y posimplante.

Resultados: Los procedimientos se completaron con éxito en el 100% de los casos, sin conversiones a esternotomía completa. La mediana del tiempo de CEC fue de 90 minutos y la de clampeo de 65 minutos. La incidencia de fuga paravalvular fue mínima. En la evolución postoperatoria la fibrilación auricular fue la complicación más frecuente (40,4%). La estadía hospitalaria mediana fue de 7 días. No se registraron infartos, colocación de marcapasos ni mortalidad a 30 días, mientras que la mortalidad al año fue del 2,1%. Los resultados hemodinámicos fueron favorables: el gradiente máximo se redujo de $73,9 \pm 21,3$ mmHg a $17,2 \pm 6,9$ mmHg y el medio de $44,5 \pm 13,3$ mmHg a $8,6 \pm 3,7$ mmHg, ($p < 0,001$ en ambos casos). No se observaron casos de trombosis ni Leak paravalvular moderado o grave.

Conclusión: La combinación de VRI y abordaje miniinvasivo demostró ser segura, con baja morbilidad y excelente mejoría hemodinámica en el corto plazo.

Palabras claves: Estenosis de la válvula aórtica - Reemplazo valvular aórtico - Cirugía cardíaca mini invasiva - Válvulas de rápido implante

ABSTRACT

Background: Aortic stenosis (AS) is the most common valvular heart disease in developed countries, and its management has evolved toward techniques that reduce surgical risk and accelerate recovery, especially in elderly patients. Among these innovations are rapid deployment valves (RDV), which combine the durability of conventional surgical prostheses with anchoring mechanisms derived from transcatheter aortic valve implantation (TAVI), reducing cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic clamping times and facilitating minimally invasive approaches such as mini sternotomy.

Objectives: The objective of this study was to evaluate 30-day and 1-year mortality following aortic valve replacement (AVR) via mini-sternotomy using INTUITY RDV. Secondary objectives included the analysis of intraoperative and postoperative complications and trans prosthesis gradients during the first 30 days after surgery.

Methods: A single-center, retrospective, observational study was conducted, including 47 patients between 50 to 85 years of age who underwent surgery for severe AS between 2018 and 2024. All patients underwent AVR with INTUITY RDV via mini sternotomy. Clinical, intraoperative, and postoperative variables were analyzed, together with pre- and post-implantation transprosthetic gradients.

Results: The procedures were successfully completed in 100% of cases, with no conversions to full sternotomy. Median CPB time was 90 minutes, and median clamping time was 65 minutes. The incidence of paravalvular leak was minimal. In the

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:280-286. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21029>

Recibido: 15/12/2025 - Aceptado: 15/05/2026

Dirección para correspondencia: Tomás D'Angelo. Correo electrónico: tomas.dangelo@hospitalitaliano.org.ar



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

postoperative course, atrial fibrillation was the most common complication (40.4%). Median hospital length of stay was 7 days. No myocardial infarctions, pacemaker implantations, or 30-day mortality were recorded, while one-year mortality was 2.1%. The hemodynamic results were favorable: the maximum gradient decreased from 73.9 ± 21.3 mmHg to 17.2 ± 6.9 mmHg, and the mean gradient from 44.5 ± 13.3 mmHg to 8.6 ± 3.7 mmHg ($p < 0.001$ in both cases). No cases of thrombosis or moderate-to-severe paravalvular leak were observed.

Conclusion: The combination of RDV and a minimally invasive approach proved to be safe, with low morbidity and mortality and excellent short-term hemodynamic improvement.

Key words: Aortic valve stenosis - Aortic valve replacement - Minimally invasive cardiac surgery - Rapid deployment valves

INTRODUCCIÓN

La enfermedad valvular más prevalente en los países desarrollados compromete con mayor frecuencia la válvula aórtica, y la estenosis aórtica (EAo) es la entidad más común. (1) En las últimas décadas, debido al aumento en la esperanza de vida, el tratamiento de esta entidad ha cobrado creciente relevancia. El abanico de opciones terapéuticas ha evolucionado, y todas las alternativas tienden a reducir el riesgo quirúrgico en la población, en especial, en aquellos pacientes de edad avanzada. Partiendo inicialmente del reemplazo valvular aórtico (RVA) por esternotomía mediana, se avanzó con el desarrollo de nuevas técnicas de implante valvular aórtico transcáteter (TAVI), tratamiento que originalmente fue desarrollado para brindar una opción menos invasiva a los pacientes de alto riesgo, y que, en la actualidad, no solo es el *gold standard* de tratamiento en ese grupo, sino que la indicación se ha extendido a pacientes de riesgo bajo e intermedio. (2-4)

El desarrollo de válvulas de rápido implante (VRI), representa una innovación. Este dispositivo combina la seguridad y durabilidad a largo plazo que brinda la plataforma de la válvula Perimount Carpentier-Edwards con el mecanismo de anclaje derivado de las técnicas transcáteter, lo que permite reducir los tiempos de bomba y clampeo aórtico, y asegura a la vez un buen perfil hemodinámico. (5-10) El uso de estos dispositivos favorece el desarrollo de técnicas miniinvasivas (minitoracotomía, miniesternotomía o transaxilar) que, gracias a su baja agresión quirúrgica, reducen la pérdida de sangre, los tiempos asociados a ventilación mecánica y la estadía en Cuidados Intensivos y hospitalaria, favoreciendo así una recuperación más rápida. (11-14) En el año 2018 nuestro centro inició el programa con VRI, y la combinación de estas con la cirugía miniinvasiva arrojó resultados similares a los reportados por la bibliografía. (12-15) A través del presente trabajo presentaremos la experiencia inicial en el campo, en un centro de alto volumen de cirugía valvular.

OBJETIVOS

El objetivo primario del siguiente trabajo es evaluar la mortalidad postoperatoria al mes y al año posterior a una cirugía de RVA a través de miniesternotomía, con el uso de válvulas de rápido implante INTUITY (INTUITY Elite, Edwards Lifesciences, Irvine, CA,

USA). Como objetivo secundario se analizó la incidencia de complicaciones intra y postoperatorias, así como también los gradientes valvulares transprotésicos pre y posoperatorios dentro de los primeros 30 días de la cirugía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional unicéntrico de cohorte retrospectiva, analizando las historias clínicas electrónicas de todos los pacientes sometidos a RVA por el servicio de cirugía cardiovascular del Hospital Italiano de Buenos Aires entre marzo de 2018 y julio de 2024. Se incluyeron los pacientes de entre 50 y 85 años con estenosis aórtica grave con criterios diagnósticos establecidos por las guías de práctica clínica, (1-3) intervenidos por miniesternotomía en J o en T, con el uso de la prótesis de rápido implante INTUITY (INTUITY Elite, Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA), de cualquier riesgo quirúrgico, tanto en válvulas tricúspides como bicúspides. Se excluyó a pacientes con otro tipo de abordaje miniinvasivo (transaxilar, toracotomía anterior derecha (RAT por sus siglas en inglés)), aquellos abordados por esternotomía completa, aquellos a los que fue implantada otra prótesis diferente a rápido implante, o con indicación de otra cirugía asociada, y pacientes con endocarditis infecciosa.

Se evaluaron las siguientes variables: a) Clínicas: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), antecedentes cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), diálisis previa, presencia de válvula bicúspide, función sistólica ventricular izquierda, clase funcional habitual (NYHA) y puntaje STS-PROM; b) Operatorias: tipo de cirugía, incidencia de conversión a esternotomía completa, tamaño valvular, explante protésico y uso de válvula convencional, tiempos de bomba de circulación extracorpórea y clampeo aórtico, presencia de fuga paravalvular evaluada por ecocardiografía transesofágica. c) Complicaciones perioperatorias: asistencia respiratoria mecánica (ARM) prolongada (> 48 horas posteriores a la cirugía), requerimiento de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo), infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, volumen de sangrado dentro de las 24 horas, unidades de glóbulos rojos transfundidos, necesidad de re operación por sangrado, arritmias cardíacas, implante de marcapasos (MCP), mediastinitis, estadía hospitalaria y mortalidad al mes. Esta última fue definida como la muerte por causa cardiovascular relacionada con cualquier situación adversa inherente al implante de la prótesis. Finalmente se consideraron los valores de gradientes valvular pre y post implante protésico, así como la incidencia de trombosis valvular y endocarditis protésica dentro de los 30 días desde la cirugía y la mortalidad al año.

Consideraciones estadísticas

Se aplicó una técnica de muestreo consecutivo, por lo que todos los pacientes que cumplían con los criterios de elegibilidad fueron incluidos. Se expresaron las variables categóricas

como frecuencia y porcentaje, y las continuas como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según la distribución observada. La comparación de los gradientes transvalvulares preoperatorios y postoperatorios se realizó mediante la prueba t de Student para muestras apareadas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la normativa nacional e internacional vigente: Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, (16) las Guías de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6, la Resolución 1480/11 del Ministerio de Salud de la Nación y la Ley 3301/09 del GCBA. Los datos necesarios para el estudio se obtuvieron de forma retrospectiva por revisión de historias clínicas y no se reportaron datos sensibles que permitan identificar a sus titulares. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio, de acuerdo con la normativa legal vigente (Ley 25.326). La participación en el estudio no representó ningún riesgo adicional para los pacientes incluidos, dado que es de carácter observacional. El protocolo del estudio N° 7523 PRIISA fue sometido a la consideración del Comité de Ética de la Institución.

RESULTADOS

La cohorte incluyó 47 pacientes sometidos a implante rápido de válvula aórtica, con una mediana de edad de 79,4 años (RIC 74,5–82,6), 42,6% de sexo masculino. Solo 5 pacientes tenían menos de 70 años. El IMC medio fue de $27,5 \pm 4,56$ kg/m². La hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente (76,6%), seguida de diabetes mellitus (21,3%) y fibrilación auricular (19,1%). Un 23,4% de los pacientes presentaban clase funcional avanzada (NYHA III/IV) y el puntaje STS mediano fue de 2,7 (RIC 1,83-4,32). (Tabla 1).

Los procedimientos se pudieron llevar a cabo con éxito en el 100% de los casos. La mayoría de los procedimientos fueron electivos (93,6%), sin casos de emergencia ni conversiones a esternotomía completa. Los tamaños protésicos más utilizados fueron 21 mm (38,3%) y 23 mm (29,8%). La mediana de CEC fue de 90 minutos (RIC 80-99) y la de clampeo aórtico de 65 minutos (RIC 56-78,5). No se registraron explantes ni uso de válvulas convencionales, y la incidencia de fuga paravalvular fue baja, dos casos de fuga leve y tres triviales. (Tabla 2).

En el posoperatorio, la complicación más frecuente fue la fibrilación auricular, observada en el 40,4% de los pacientes. La única reoperación por sangrado registrada ocurrió en un paciente de 79 años, a las pocas horas de ingreso a Cuidados Intensivos, secundaria a coagulopatía (no se constató sangrado de sitios de canulación ni de aortotomía). Se registraron 3 casos de mediastinitis con requerimientos de *toilette* mediastinal posterior. Se registró un solo caso de evento neurológico mayor (ACV hemorrágico a las 24 horas de posoperatorio, en un paciente de 82 años, sin repercusión hemodinámica ni secuela neurológica) y la ventilación mecánica prolongada fue poco frecuente (4,3%). No se registraron

Tabla 1. Características demográficas y preoperatorias (n=47)

Variable	
Edad, años, mediana (RIC)	79,4 (74,5–82,6)
Sexo masculino, n (%)	20 (42,6)
IMC, kg/m ² , media (DE)	27,5 (4,56)
Tabaquismo, n (%)	
No	33 (70,2)
Activo	2 (4,3)
Extaquista	12 (25,5)
Hipertensión arterial, n (%)	36 (76,6)
Diabetes mellitus, n (%)	10 (21,3)
Fibrilación auricular, n (%)	9 (19,1)
IAM previo a la cirugía, n (%)	1 (2,1)
Procedimiento coronario previo, n (%)	1 (2,1)
Enfermedad arterial periférica, n (%)	2 (4,3)
Enfermedad cerebrovascular previa, n (%)	3 (6,4)
AIT	1 (2,1)
ACV isquémico	2 (4,2)
EPOC, n (%)	0 (0,0)
Diálisis previa, n (%)	0 (0,0)
Disfunción VI moderada/grave, n (%)	1 (2,1)
NYHA clase III/IV, n (%)	11 (23,4)
STS Promedio %, mediana (RIC)	2,7 (1,83–4,32)

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: Infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; RIC: rango intercuartílico; STS: Society of Thoracic Surgeons Risk of mortality; VI: Ventrículo izquierdo

Tabla 2. Datos perioperatorios (n=47)

Variables	
Estado preoperatorio, n (%)	
Electivo	44(93,6)
Urgencia	3(6,4)
Emergencia	0
Conversión miniesternotomía a completa, n(%)	0
Tamaño valvular, n (%)	
19	6 (12,8)
21	18 (38,3)
23	14 (29,8)
25	9 (19,1)
27	0 (0,0)
Explante INTUITY, n (%)	0 (0,0)
Tiempo de CEC, min, mediana (RIC)	90,0 (80,0–99,0)
Tiempo de Clp, min, mediana (RIC)	65,0 (56,0–78,5)
Leak paravalvular ≤ leve, n (%)	2 (4,2)

CEC: circulación extracorpórea; Clp: clampeo aórtico

infartos de miocardio, necesidad de BCIAo, ni implante de marcapasos por bloqueo AV. La mediana de sangrado en las primeras 24 h fue de 200 mL (RIC 142,5-252,5) y la de requerimiento transfusional, de 1 unidad de glóbulos rojos (RIC 0-2). La estadía hospitalaria tuvo una mediana de 7 días (RIC 5-8). La mortalidad a 30 días fue nula y al año solo se registró un óbito (2,1%) correspondiente a un caso de shock séptico secundario a endocarditis protésica a los 4 meses de su cirugía inicial. (Tabla 3).

La media del área valvular preoperatoria fue de $0,83 \pm 0,41 \text{ cm}^2$. El gradiente máximo aórtico disminuyó de $73,9 \pm 21,3 \text{ mmHg}$ en el preoperatorio a $17,2 \pm 6,9 \text{ mmHg}$ en el postoperatorio ($p < 0,001$), mientras que el gradiente medio se redujo de $44,5 \pm 13,3 \text{ mmHg}$ a

$8,6 \pm 3,7 \text{ mmHg}$ ($p < 0,001$). No se registraron casos de trombosis protésica ni de endocarditis protésica dentro del mes postoperatorio. (Tabla 4)

DISCUSIÓN

La EAo constituye la valvulopatía más prevalente y, dado el incremento de pacientes añosos secundario al aumento de la expectativa de vida, la conducta terapéutica a adoptar toma cada vez más en consideración el riesgo quirúrgico, expectativa de vida y durabilidad de la prótesis a la hora de elegir el procedimiento óptimo, que debe combinar seguridad, baja mortalidad, bajo impacto quirúrgico, rápida recuperación y reintegración funcional, junto con durabilidad protésica y resultados

Tabla 3. Resultados posoperatorios (n=47)

Variable	
ARM prolongada, n (%)	2 (4,3)
BCIAo, n(%)	0 (0,0)
IAM postoperatorio, n (%)	0 (0,0)
Evento neurológico postquirúrgico, n (%)	1(2,1)
ACV hemorrágico	1(2,1)
ACV isquémico	0 (0,0)
AIT	0 (0,0)
Sangrado en ml 24 horas, mediana (RIC)	200,0 (142,5-252,5)
UGR 48 horas, mediana (RIC)	1,0 (0,0-2,0)
Reoperación por sangrado n(%)	1 (2,1)
Fibrilación auricular postoperatoria, n(%)	19 (40,4)
Bloqueo AV c/MCP, n (%)	0 (0,0)
Mediastinitis, n (%)	3 (6,4)
Estadía total, días, mediana (RIC)	7,0 (5,0-8,0)
Mortalidad a los 30 días, n (%)	0 (0,0)
Mortalidad al año, n (%)	1 (2,1)

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; ARM: asistencia respiratoria mecánica; AV: auriculoventricular; BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico; IAM: Infarto agudo de miocardio; MCP: marcapasos; RIC: rango intercuartílico; UGR: unidades de glóbulos rojos

Tabla 4. Resultados hemodinámicos valvulares y protésicos (n= 47)

VAo_Grad max preoperatorio mmHg, media (DE)	73.89 (21,27)
VAo_Grad medio preoperatorio mmHg, media (DE)	44.47 (13,31)
VAo_Area preoperatoria, cm^2 , media (DE)	0,83 (0,41)
VAo_Grad max posoperatorio, mmHg, media (DE)	17,15 (6,89)
VAo_Grad medio_posoperatorio, mmHg, media (DE)	8,61 (3,67)
Trombosis valvular, n (%)	0 (0,0)
Endocarditis protésica, n (%)	0 (0,0)

Grad: gradiente; VAo: válvula aórtica

hemodinámicos favorables a largo plazo. (2,3) En la era del TAVI, la cirugía mínimamente invasiva (mini-esternotomía en J o T, RAT, transaxilar), junto con el empleo de VRI, representan la alternativa quirúrgica análoga en términos de miniinvasividad.

Los registros del estudio MISSION, (10) único estudio prospectivo multicéntrico con seguimiento a 6 meses enfocado en cirugía miniinvasiva y VRI, cumplieron en evaluar la seguridad de esta combinación, reportando una mortalidad cardiovascular temprana de 0 % y tardía del 4,4%. Nuestra serie mostró resultados favorables en este sentido, con una mortalidad nula dentro de los 30 días postoperatorios y del 2,1% al año.

En términos de morbilidad perioperatoria los abordajes miniinvasivos aportan múltiples ventajas, provenientes principalmente del menor trauma quirúrgico. Disminuyen la pérdida sanguínea y la politransfusión, las infecciones de herida quirúrgica, el tiempo asociado a ventilación mecánica y el tiempo de estadía hospitalaria, a la vez que aportan beneficios estéticos y permiten una rápida recuperación. (11-14) Estos beneficios podrían verse contrarrestados por la dificultad técnica que implica el implante de una válvula convencional en un espacio reducido, con prolongación de los tiempos de cirugía, clampeo y CEC, factores predictores independientes de morbilidad y mortalidad. (17,18) Es en este punto en donde las VRI juegan un rol fundamental, especialmente por su rápido mecanismo de *delivery balloon* expandible, que aminora los tiempos de implante y facilita este tipo de abordajes. Este argumento fue respaldado por Borger et al., (15) que en un estudio multicéntrico comparativo demostraron que los pacientes sometidos a cirugía mínimamente invasiva con VRI presentaron una reducción del 24 % en el tiempo de clampeo en comparación con los intervenidos mediante esternotomía completa con válvula convencional.

Si bien en nuestra serie se obtuvieron tiempos de clampeo y de bomba comparables a estudios internacionales de gran escala como el estudio TRANSFORM, (19) en donde la media de clampeo en pacientes sometidos a RVA por miniesternotomía fue de $62,3 \pm 25$ min, hay reportes con incluso tiempos menores, como el de Schlömicher et al. (20) que reportaron tiempos de clampeo y CEC de 26 ± 7 min y 56 ± 16 min respectivamente, una de las series con registros más bajos. Aun así, nuestros resultados no impactaron en la morbilidad de la cohorte, lo que se puede atribuir a la curva de aprendizaje inicial.

Una característica a destacar en las VRI es la mayor incidencia de implante de MCP por bloqueo auriculo-ventricular, reportada en la literatura como del 5 % al 13 % aproximadamente. (21,22) Esto se relaciona con factores dependientes del paciente, como la existencia preoperatoria de bloqueo de rama, miocardiopatía hipertrófica, calcificación excesiva del anillo y factores inherentes al implante de la prótesis. (23) Este sistema de implante, que extiende la válvula a nivel subanular, genera compresión directa del sistema de conducción,

similar al mecanismo producido durante el TAVI. Coti et al. demostraron en su serie de 700 pacientes intervenidos con VRI que el bloqueo de rama derecha fue el único factor independiente relacionado con la necesidad de implante de MCP (9,5 %). (24) Cabe destacar que en nuestra serie no hubo requerimientos de implante de MCP dentro del mes postoperatorio. Aun así, creemos que es importante la selección de candidatos, y evitar aquellos con este trastorno de conducción. También, evitar la sobredimensión de la prótesis, y en caso de duda sobre implantar una prótesis más grande o una pequeña, se debe elegir la de menor tamaño.

Respecto a la conformación de la prótesis de EDWARDS-INTUITY, esta combina la excelente seguridad y durabilidad a largo plazo de la plataforma de la prótesis Magna Ease de Carpentier Edwards-Perimount, (25,26) junto con un armazón de acero inoxidable balón expandible que ancla el sistema a nivel subanular, similar a la estructura de la válvula aórtica transcathéter Sapien. Esto genera un impacto importante a nivel hemodinámico, explicado fundamentalmente, por un lado, por la ausencia de puntos radiados con *pledget* y el efecto de “bolsa de tabaco” que estos generan, optimizando de esta manera el área del orificio efectivo (EOA); (27) y por el otro, porque se amplía el tracto de salida del ventrículo izquierdo, sitio de anclaje del armazón de acero inoxidable. Ello impacta de manera favorable sobre los gradientes transprótesicos, como se evidencia en el estudio TRITON, (21) que demostró una reducción sostenida de los gradientes con un valor medio postoperatorio en torno a los 10 mmHg y un área de orificio efectivo aproximada de $1,6 \text{ cm}^2$ a cinco años de seguimiento. De manera similar, el registro TRANSFORM (19), en una cohorte de más de 1000 pacientes, confirmó una disminución significativa y estable de los gradientes (media postoperatoria $\sim 10\text{--}12$ mmHg), reforzando la reproducibilidad de la mejoría hemodinámica observada con esta prótesis en diferentes escenarios clínicos. Por otro lado, en pacientes con alto riesgo de presentar desajuste prótesis-paciente (PPM, por sus siglas en inglés) –como aquellos con anillo aórtico pequeño, gran superficie corporal o necesidad de implantar prótesis de menos de 23 mm–, el uso de VRI de 19 o 21 mm ha demostrado mantener gradientes transvalvulares adecuados. Con las prótesis convencionales, esta misma situación suele requerir técnicas de ampliación anular, lo que incrementa la morbilidad operatoria.

En este sentido, Coti et al., (29), en una cohorte de 217 pacientes con anillo aórtico pequeño, reportaron una incidencia de PPM moderado y grave del 33 % y 10 % respectivamente para las prótesis de 19 mm, y del 23 % y 9 % para las de 21 mm. Estos resultados destacan una ventaja hemodinámica de las VRI frente al TAVI, en el cual la incidencia de PPM grave alcanza aproximadamente el 40 % en pacientes que reciben prótesis de 23 mm o menores. (30) La estabilidad de la prótesis a largo plazo, especialmente en la unión ventrículo-aórtica y el tracto de salida del ventrículo iz-

quierdo, plantea el interrogante acerca de la relevancia clínica del *leak* paravalvular en este tipo de válvulas. Esta condición adquiere particular interés, dado que su presencia se ha asociado de manera consistente con un incremento de la mortalidad y de los eventos cardiovasculares a largo plazo. (28) En nuestra serie, no se registraron casos de *leak* moderado o grave, dato relevante debido a la morbilidad asociada a este hallazgo luego de cualquier intervención de reemplazo valvular o implante transcathéter. (10,15,19,21,27)

Limitaciones

Las limitaciones de este estudio son las inherentes a su diseño observacional y retrospectivo. Es decir que puede haber sesgo de selección y confusión por indicación que contribuyan a explicar la mejor evolución, más allá de las bondades de la válvula. Además, están representados pacientes de un único centro.

CONCLUSIÓN

En nuestra experiencia, el uso de válvulas de rápido implante por abordaje miniinvasivo demostró ser una técnica segura con buenos resultados de mortalidad y perfil hemodinámico en el corto plazo.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Smith CR, Leon MB, Mack MJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
- Borger MA, Praz F. The 'ten commandments' for the 2025 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2026;47:2724-6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf194>
- 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>
- McClure RS, Narayanasamy N, Wiegnerinck E, Lipsitz S, Maloney A, Byrne JG, et al. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1410-6. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(92\)91432-9](https://doi.org/10.1016/0003-4975(92)91432-9)
- Le Tourneau T, Vincentelli A, Fayad G, Savoye C, Fabre OH, Prat A, et al. Ten-year echocardiographic and clinical follow-up of aortic Carpentier-Edwards pericardial and supraannular prosthesis: a case-match study. *Ann Thorac Surg* 2002;74:2010-5. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)04032-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)04032-8)
- Borger MA, Nette AF, Maganti M, Feindel CM. Carpentier-Edwards Perimount Magna valve versus Medtronic Hancock II: a matched hemodynamic comparison. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2054-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.02.062>
- Cohen G, Zagorski B, Christakis GT, Joyner CD, Vincent J, Sever J, et al. Are stentless valves hemodynamically superior to stented valves? Long-term follow-up of a randomized trial comparing Carpentier-Edwards pericardial valve with the Toronto Stentless Porcine Valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:848-59. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.04.067>
- Dalmau MJ, González-Santos JM, Blázquez JA, Sastre JA, López-Rodríguez J, Bueno M, et al. Hemodynamic performance of the Medtronic Mosaic and Perimount Magna aortic bioprostheses: five-year results of a prospectively randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:844-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.11.015>
- Dellgren G, David TE, Raanani E, Armstrong S, Ivanov J, Rakowski H. Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:146-54. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.121672>
- Laufer G, Strauch JT, Terp KA, Salinas M, Arribas JM, Massetti M, et al. Real-world 6-month outcomes of minimally invasive aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Elite valve system. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2022;35:ivac083. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivac083>
- Phan K, Xie A, Di Eusanio M, Yan TD. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2014;98:1499-511. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.05.060>
- Murtuza B, Pepper JR, Stanbridge RD, Jones C, Rao C, Darzi A, et al. Minimal access aortic valve replacement: is it worth it? *Ann Thorac Surg* 2008;85:1121-31. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.09.038>
- Brown ML, McKellar SH, Sundt TM, Schaff HV. Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:670-79.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.08.010>
- Phan K, Xie A, Tsai YC, Black D, Di Eusanio M, Yan TD. Ministernotomy or minithoracotomy for minimally invasive aortic valve replacement: a Bayesian network meta-analysis. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:3-14. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.12.097>
- Borger MA, Moustafine V, Conradi L, Knosalla C, Richter M, Merk DR, et al. A randomized multicenter trial of minimally invasive rapid deployment versus conventional full sternotomy aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2015;99:17-25. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.09.022>
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310:2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053
- Al-Sarraf N, Thalib L, Hughes A, Houlihan M, Tolan M, Young V, et al. Cross-clamp time is an independent predictor of mortality and morbidity in low- and high-risk cardiac patients. *Int J Surg* 2011;9:104-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.10.007>
- Salis S, Mazzanti VV, Merli G, Salvi L, Tedesco CC, Veglia F, et al. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:814-22. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2008.08.004>
- Barnhart GR, Accola KD, Grossi EA, Woo YJ, Mumtaz MA, Sabik JF, et al; TRANSFORM Trial Investigators. TRANSFORM (Multicenter Experience With Rapid Deployment Edwards INTUITY Valve System for Aortic Valve Replacement) US clinical trial: Performance of a rapid deployment aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;153:241-51.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.09.062>
- Schlömacher M, Haldenwang PL, Moustafine V, Bechtel M, Strauch JT. Minimal access rapid deployment aortic valve replacement: initial single-center experience and 12-month outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:434-40. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.09.118>
- Kocher AA, Laufer G, Haverich A, Shrestha M, Walther T, Misfeld M, et al. One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145:110-5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.108>
- Romano MA, Koeckert M, Mumtaz MA, Slachman FN, Patel

- HJ, Chitwood WR Jr, et al; TRANSFORM Trial Investigators. Permanent Pacemaker Implantation After Rapid Deployment Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg* 2018;106:685-90. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.03.055>
23. Matthews IG, Fazal IA, Bates MG, Turley AJ. In patients undergoing aortic valve replacement, what factors predict the requirement for permanent pacemaker implantation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:475-9. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.254607>
24. Coti I, Schukro C, Drevinja F, Haberl T, Kaider A, Kocher A, et al. Conduction disturbances following surgical aortic valve replacement with a rapid-deployment bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2021;162:803-11. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.01.083>
25. Dellgren G, David TE, Raanani E, Armstrong S, Ivanov J, Rakowski H. Late hemodynamic and clinical outcomes of aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:146-54. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.121672>
26. 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.athoracsur.2017.02.011>
27. Capelli C, Corsini C, Biscarini D, Ruffini F, Migliavacca F, Kocher A, et al. Pledget-Armed Sutures Affect the Haemodynamic Performance of Biologic Aortic Valve Substitutes: A Preliminary Experimental and Computational Study. *Cardiovasc Eng Technol* 2017;8:17-29. <https://doi.org/10.1007/s13239-016-0284-8>
28. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
29. Coti I, Haberl T, Scherzer S, Shabanian S, Binder T, Kocher A, et al. Rapid-Deployment Aortic Valves for Patients With a Small Aortic Root: A Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg* 2020;110:1549-56. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.02.030>
30. Herrmann HC, Daneshvar SA, Fonarow GC, Stebbins A, Vemulapalli S, Desai ND, et al. Prosthesis-Patient Mismatch in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: From the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2701-11. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.001>

Prevalencia de hipotensión arterial en hipertensos añosos bajo tratamiento antihipertensivo

Prevalence of Hypotension in Elderly Patients with Hypertension Undergoing Antihypertensive Treatment

ROBERTO A. INGARAMO¹, CAROLINA L. INGARAMO¹, MIRIAM P. HERRERA¹, EDUARDO D. LOMBARDO¹, NOELIA RAMÍREZ SAUCEDO¹, VERÓNICA BARRIENTOS¹

RESUMEN

Introducción: La hipotensión arterial debido al tratamiento antihipertensivo es uno de los efectos indeseables que pueden ocurrir en hipertensos añosos.

Objetivo: Valorar la presencia y frecuencia de hipotensión arterial ya sea sintomática o no en pacientes mayores de 65 años y bajo tratamiento antihipertensivo utilizando el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) de 24 hs.

Material y métodos: Retrospectivamente se analizaron los MAPA de 12 177 pacientes, quedando una muestra final de 1457 estudios efectuados todos en sujetos portadores de hipertensión sistólica aislada. El 59 % fueron mujeres, y la edad media de 73,1 años. Se los dividió en 3 grupos etarios: de 65 a 69, de 70 a 79 y más de 80 años. Se consideró hipotensión arterial presente en estas cuatro circunstancias: presión arterial sistólica diurna o presión sistólica de 24 hs < 100 mmHg., o presión arterial media diurna o presión media de 24 hs < 73 mmHg. respectivamente.

Resultados: De los 1457 estudios analizados, 57 presentaron hipotensión y en solo 9 de ellos, el 15,8 %, los pacientes experimentaron síntomas como mareos y debilidad. Ninguno manifestó síncope o caídas. Las medias (desviación estándar) de los registros de presión arterial de estos 57 pacientes fueron: presión sistólica diurna: 98,9 (3,74); presión sistólica media de 24 hs: 99,8 (3,44); presión media diurna: 68,8 (4,08) y presión media de 24 hs: 73,6 (3,62). En los 1457 pacientes, se necesitaron 2,1 drogas por paciente para el control tensional, con predominio de uso de combinaciones, mientras que en los 57 pacientes que presentaron hipotensión, el porcentaje de monodrogas empleadas fue del 43,9 % y de combinaciones el 56,1 %. El 28,9 % de los pacientes tenía comorbilidades asociadas.

Conclusiones: Nuestros resultados demostraron una escasa prevalencia de hipotensión arterial en estos pacientes añosos bajo tratamiento antihipertensivo, y un buen control de la presión arterial.

Palabras clave: Hipotensión arterial - Hipertensión sistólica aislada - Monitoreo de presión arterial de 24hs - Tratamiento antihipertensivo - Hipertensos añosos

ABSTRACT

Background: Hypotension due to antihypertensive treatment is one of the adverse effects that can occur in elderly patients with hypertension.

Objective: The aim of this study was to assess the presence and frequency of hypotension –whether symptomatic or not– in patients over 65 years of age receiving antihypertensive therapy using 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Methods: We retrospectively analyzed ABPM data from 12 177 patients, resulting in a final sample size of 1457 studies, all conducted in subjects with isolated systolic hypertension. Fifty-nine percent were women, and mean age was 73.1 years. They were divided into three age groups: 65 to 69, 70 to 79, and over 80 years of age. Hypotension was considered present in four circumstances: daytime systolic blood pressure or 24-hour systolic blood pressure < 100 mmHg, or daytime mean blood pressure or 24-hour mean blood pressure < 73 mmHg, respectively.

Results: Among the 1457 studies analyzed, 57 reported hypotension, and in only 9 of them –16 %– patients experienced symptoms such as dizziness and weakness. None reported syncope or falls. The mean (standard deviation) of blood pressure recordings for these 57 patients were: daytime mean systolic blood pressure: 98.9 (3.74) mmHg; 24-hour mean systolic blood pressure: 99.8 (3.44) mmHg; daytime mean blood pressure: 68.8 (4.08) mmHg; and 24-hour mean blood pressure: 73.6 (3.62) mmHg. Among the 1457 patients, 2.1 medications per patient were required for blood pressure control, with a predominance of combination

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:287-294. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21007>

Recibido: 06/03/2026 - Aceptado: 10/06/2026

Dirección para correspondencia: Roberto A Ingaramo Correo electrónico: ingarob52@gmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Instituto de Cardiología “Pueblo de Luis”, Trelew, Chubut - Servicio de Cardiología

therapy, whereas among the 57 patients who presented with hypotension, 43.9 % were treated with a single medication and 56.1 % with combination therapy. In 28.9 % of cases, patients had associated comorbidities.

Conclusions: Our results demonstrated a low prevalence of hypotension in these elderly patients receiving antihypertensive treatment, as well as good blood pressure control.

Key words: Hypotension - Isolated systolic hypertension - 24-hour blood pressure monitoring - Antihypertensive treatment - Elderly hypertensive patients

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) tiene una alta prevalencia en los adultos mayores a partir de los 60 años, que alcanza de 70 a más del 80 por ciento luego de los 70 años, (1,2) en la mayoría de los casos HTA sistólica aislada (HTASA). (3,4) La HTASA se define como una presión arterial sistólica (PAS) mayor de 140 mmHg. con una PA diastólica (PAD) por debajo de 90 mmHg. Numerosos estudios y metaanálisis han demostrado el claro beneficio del tratamiento de la HTASA en pacientes añosos, incluidos aquellos mayores de 80 años. (4-6)

La hipotensión arterial (HA) provocada por las drogas antihipertensivas, sea sintomática o no, es uno de los efectos indeseables más preocupantes en hipertensos añosos, que puede determinar por un lado la alteración o suspensión de la medicación con sus consecuencias clínicas negativas, y por otro, producir complicaciones como caídas con riesgo de fracturas, alteraciones cognitivas, disfunción renal y lesiones silentes cerebrales. (7-10)

Sin embargo, últimamente han aparecido trabajos en la literatura que demostraron la seguridad y la significativa disminución de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes que disminuían los valores de la PAS con el tratamiento a valores cercanos a los 120 mmHg. o hasta donde fueran tolerados, como por ejemplo las recientemente presentadas Guías de Hipertensión de la Sociedad Europea de Cardiología que sugieren una meta de 120-129 mmHg. para la PAS, si es bien tolerada, para todos los pacientes adultos hasta los 85 años. (11)

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24hs. (MAPA) ha demostrado entre otras cosas, una mayor precisión para evaluar el comportamiento de la PA durante la vida diaria y la respuesta al tratamiento específico. (12,13)

El objetivo de nuestro estudio fue valorar la presencia y frecuencia de HA sintomática o no en pacientes añosos, mayores de 65 años y bajo tratamiento antihipertensivo utilizando el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24hs.

MATERIAL Y MÉTODOS

Retrospectivamente se analizaron los MAPA de 12 177 pacientes efectuados entre enero de 2017 y julio 2025, realizados en un solo Centro de nuestra ciudad especializado en HTA. Los sujetos concurrieron exclusivamente en horario matinal (entre las 08 y 10 hs.), donde se procedió a la colocación del equipo. De los 12 177 MAPA se descartaron 1327 por deficiencias técnicas, quedando una muestra total de 10850 estudios.

De los mismos, 1779 (16,4 %) fueron de pacientes de más de 65 años, de los cuales se descartaron 322 por no estar hasta ese momento bajo tratamiento antihipertensivo. Quedó una muestra final de 1457 estudios a analizar. Todos los pacientes eran portadores de HTASA y autoválidos, y varios de ellos portadores de comorbilidades asociadas.

De la muestra final analizada, 864 pacientes (59,3 %) eran mujeres, con edad media de 73,1 años (rango 65-96). Los sujetos fueron divididos en tres grupos etarios: de 65 a 69 años (G1, n=539,37 %), de 70 a 79 (G2, n=670,46 %) y de 80 años o más (G3, n=248,17 %). (Tabla 1)

Los MAPA fueron realizados con equipos calibrados SpaceLabs 90207 y 90217, Spacelabs Healthcare Company Headquarters: 5150 220th Ave SE, Issaquah, WA 98029 PO Box 7018, bajo las actuales exigencias de calidad técnica y utilizando los valores de normalidad/anormalidad aceptados por las diferentes Guías de las Sociedades de Hipertensión Arterial, incluidas las nacionales. Brevemente, los estudios debían tener al menos el 70 % de las tomas válidas, se aceptó la ausencia de solo una toma horaria, y no fueron tenidos en cuenta los valores de PA obtenidos en la siesta. Se consideró como HTA no controlada con el tratamiento a los valores del promedio diurno ≥ 135 mm Hg para la PAS y/u 85 mmHg para la PAD; o del promedio de 24hs mayor ≥ 130 para la PAS y/u 80 mmHg para la PAD.

La hipotensión arterial se define como la disminución de la presión arterial sistémica por debajo de 90 y 60 mmHg de la PAS y la PAD respectivamente o una PA media (PAM) < 65 . (14) Como las diferentes Guías de HTA no definen claramente los niveles de corte para considerar HA por el MAPA, y pensando en la elevada edad promedio de nuestros pacientes bajo tratamiento antihipertensivo, consideramos arbitrariamente en definir HA si observáramos cualquiera de las cuatro circunstancias siguientes: presión arterial sistólica diurna (PASD), o PAS de 24hs (PAS24) < 100 mmHg o además, si obteníamos una presión arterial media diurna (PAMD) o de 24hs (PAM24) < 73 mmHg surgida del valor de la PAS y PAD de 99-60 Hg (PAD + 1/3 de la diferencial). ajustadas al corte definido para considerar HA.

Análisis estadístico

Los resultados fueron descriptos y analizados a través de frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y medidas resumen de posición y dispersión para las variables cuantitativas. También se describieron asociaciones entre variables categóricas a través de tablas de contingencia y las asociaciones entre variables cuantitativas continuas a través de diagramas de dispersión. Para evaluar las asociaciones entre variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado. Los valores $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos. Todos los análisis fueron realizados utilizando el software R versión 2.6.2 (R Core Team, 2008).

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra Institución y cumplió con los requisitos de la Declaración de Helsinki. (15)

RESULTADOS

Los valores de media (desviación estándar, DE) de la PA obtenidos en los 1457 pacientes fueron para la PASD:130,01 (12,92) mmHg; para la PAS24:126,14 (12,03) mmHg; para la PAMD 93,86 (8,86) mmHg y para la PAM24:90,29 (8,45) mmHg. respectivamente. Los valores medios de la PA presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos, $p < 0,001$. (Tabla 2)

De los 1457 estudios analizados, 57 (el 3,91 %) cumplieron con los criterios de HA y en solo 9 de ellos, el 16 %, los pacientes expusieron como únicos síntomas probablemente atribuibles a la HA, mareos y debilidad. Ninguno manifestó efectos mayores como síncope

o caídas. El promedio de edad de estos 57 pacientes fue de 68,8 años (Tabla 1), mientras que los valores de PA no mostraron diferencias significativas (Tabla 3)

De los 57 casos de HA, el 53,5 % ($n = 31$) correspondió al G1, el 30,7 % ($n = 17$) al G2, y el 15,8 % ($n = 9$) al G3

El promedio de drogas per cápita utilizado en los 1457 pacientes fue de 2,1. Los antagonistas del receptor de angiotensina II fueron los fármacos mayormente administrados (48 %), y los antagonistas cálcicos, los diuréticos, los betabloqueantes y los inhibidores de la enzima de conversión, fueron en ese orden las otras drogas utilizadas. De los 1457 pacientes 445 (30,5 %) estaban bajo monodrogas, mientras que 1012 (69,5 %) lo estaban bajo combi-

Tabla 1. Distribución etaria de la muestra total ($n=1457$) y de los pacientes con hipotensión arterial ($n=57$)

Variable	Total	65 a 69 años	70 a 79 años	80 años o más
Total	1457	539 (37%)	670 (46%)	248 (17%)
Mujeres	864	294 (34%)	400 (46,3%)	170 (19,7%)
Hombres	593	245 (41,3%)	270 (45,5%)	78 (13,2 %)
Edad Media (años)	73,1			
Hipotensión arterial				
Total	57	31 (54,4%)	17 (29,8%)	9 (15,8%)
Mujeres	35	23 (65,7%)	11 (31,4%)	1 (2,9%)
Hombres	22	8 (36,4%)	6 (27,3%)	8 (36,4%)
Edad Media (años)	69			

Tabla 2. Valores de presión arterial obtenidos en la población general estudiada ($n=1457$)

Variable	Total	65 a 69 años	79 a 79 años	80 años o más	Valor P
PASD	130,01 (12,92)	129,14 (13,67)	130,55 (11,9)	130,54 (13,92)	<0,001
PAS 24	126,14 (12,03)	125,3 (12,28)	126,56 (11,41)	126,94 (13,12)	< 0,001
PAMD	93,86 (8,86)	94,32 (9,21)	93,76 (8,45)	93,1 (9,16)	< 0,001
PAM 24	90,29 (8,45)	90,57 (8,77)	90,24 (8,06)	89,8 (8,77)	< 0,001

PAM 24: Presión Arterial Media de 24h; PAMD: Presión Arterial Media Diurna; PAS 24: Presión Arterial Sistólica de 24h; PASD: Presión Arterial Sistólica Diurna
Los valores se presentan como media (desviación estándar)

Tabla 3. Valores de presión arterial obtenidos en la población con hipotensión arterial ($n=57$)

Variable	Total	65 a 69 años	79 a 79 años	80 años o más	Valor P
PASD	94,02 (3,74)	94,52 (3,69)	93,88 (4,04)	92,56 (3,28)	0,384
PAS 24hs	93,95 (3,44)	94 (3,71)	93,82 (3,21)	94 (3,24)	0,985
PAMD	71,05 (4,08)	71,77 (3,96)	71,12 (4,43)	68,44 (3)	0,096
PAM 24hs	70,6 (3,62)	71,03 (3,75)	70,71 (3,75)	68,89 (2,62)	0,297

PAM 24: Presión Arterial Media de 24h; PAMD: Presión Arterial Media Diurna; PAS 24: Presión Arterial Sistólica de 24h; PASD: Presión Arterial Sistólica Diurna.
Los valores se presentan como media (desviación estándar)

naciones; de esos 1012, 568 (56,1 %) con dos drogas; 353 (34,9 %) con tres drogas y 91 (8,9 %) con tres o más drogas. (Figura 1)

Entre los 57 pacientes que mostraron HA, 25 (43,9 %) empleaban monodrogas, y 32 (56,1 %) combinaciones. En el G1 el 50 % estaba con monodrogas y el 50 % con combinaciones, en el G2 el 33 % con monodrogas y el 66 % con combinaciones

y en el G3 el 50 % con monodrogas y el 50 % con combinaciones.

El 28,97 % de los sujetos estudiados presentaba patologías asociadas, especialmente cardiometabólicas. (Figura 2) Los pacientes portadores de insuficiencia cardíaca estaban todos hemodinámicamente compensados (CF I-II) y los pacientes renales, en los grados 1 a 3 de la insuficiencia renal.

Fig. 1. Distribución del tratamiento antihipertensivo (n=1457)

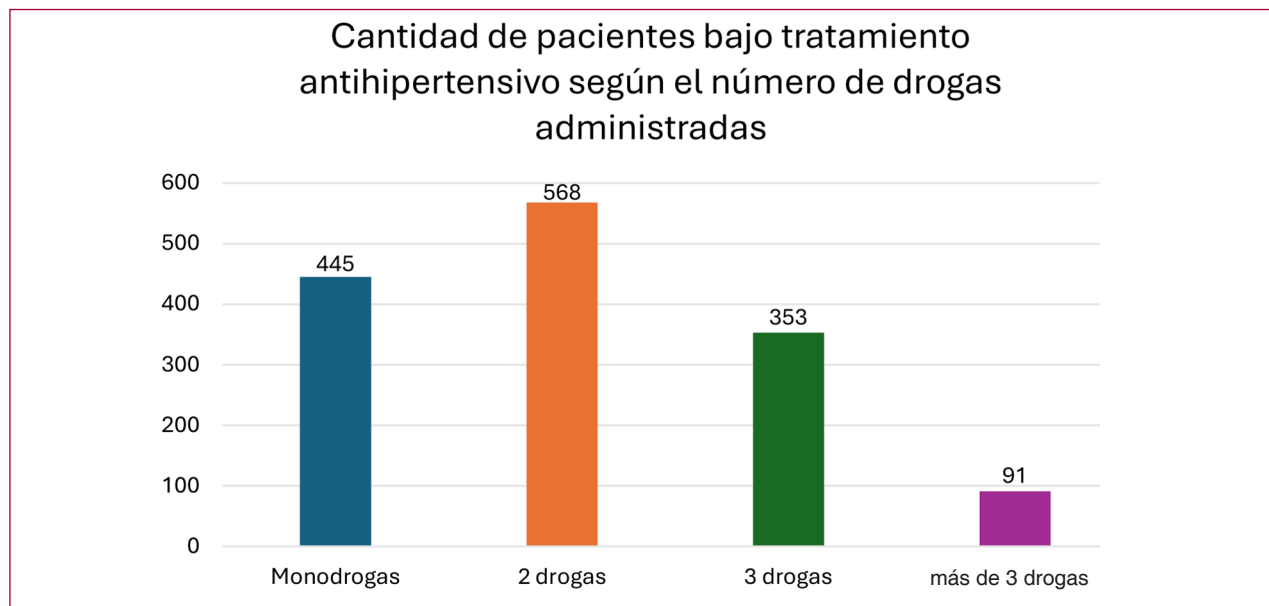
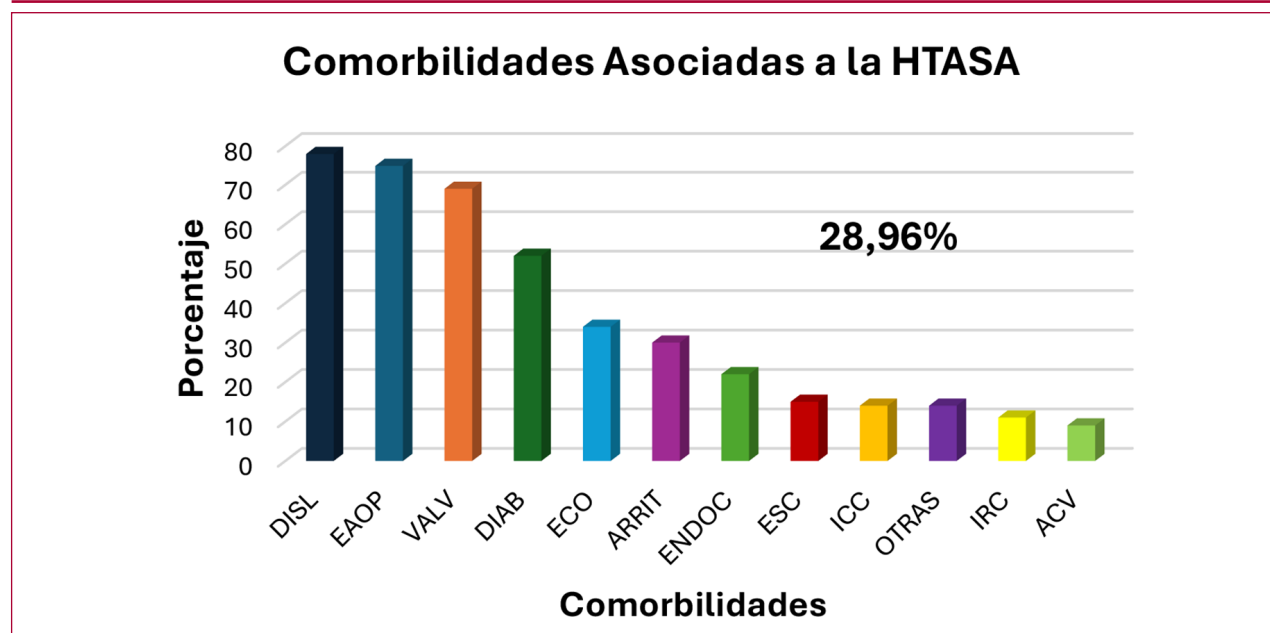


Fig. 2. Comorbilidades asociadas



ACV: accidente cerebrovascular; ARRIT: arritmias; DIAB: diabetes; DISL: dislipidemias; EAOP: enfermedad arterial obstructiva periférica; ECO: enfermedad coronaria; ENDOC: endocrinopatías; ESC: enfermedad del sistema de conducción; HTASA: hipertensión arterial sistólica aislada; ICC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica; Otras; VALV: valvulopatías.

DISCUSIÓN

La HTA y en especial la HTASA tienen su mayor prevalencia por encima de los 60 años. (1,2) Es claro el beneficio demostrado en términos de reducción de eventos cardiovasculares fatales y no fatales con el tratamiento de la HTA en estos pacientes añosos, incluidos los mayores de 80 años. (4,7,16) Es aceptado que la PAS y otros factores como la presión del pulso son predictores de eventos cardiovasculares en adultos mayores debido a la disminución de la distensibilidad arterial. Las recomendaciones actuales de las diferentes Guías de HTA, metaanálisis y estudios prospectivos randomizados, sugieren como meta reducir en estos pacientes los valores de PAS tan bajos como sea posible o como sean tolerados, o al menos < 140 mmHg. (17, 18)

Uno de los efectos clínicamente indeseables más frecuentes producidos por el tratamiento antihipertensivo ante la necesidad de disminuir la PAS especialmente a los nuevos valores sugeridos, es la posibilidad de llevar a la HA sintomática o no, y provocar una disminución en la perfusión cerebral, lo que puede conducir a mareos, intolerancia ortostática, síncope o a caídas con lesiones de diferente magnitud. (19) La disminución de la sensibilidad barorrefleja a los estímulos hipotensores, con escaso aumento de la frecuencia cardíaca, la menor cantidad de agua corporal total y enfermedades crónicas como Parkinson, diabetes, etc., son algunos de los mecanismos fisiológicos alterados y patologías que pueden contribuir a la aparición de HA en estos pacientes añosos bajo tratamiento antihipertensivo. (20,21)

Sin embargo, la HA producida exclusivamente por el tratamiento antihipertensivo, parecería ser menos frecuente que lo esperado. El estudio ONTARGET, efectuado en 8502 pacientes para comparar la eficacia del telmisartán vs. ramipril en pacientes con enfermedad vascular y alto riesgo de diabetes, mostró que solo el 4,8 % manifestó síntomas de HA y solo el 0,3 % un episodio sincopal. (10) El estudio SPRINT enroló 9361 pacientes de alto riesgo cardiovascular no diabéticos, con el objetivo de evaluar si una PAS menor a 120 mm Hg, en comparación con menos de 140 mm Hg, resultaba en menores eventos cardiovasculares mayores fatales y no fatales y muerte por cualquier causa. En dicho estudio, el 2,4 % de los pacientes presentaron HA en el grupo con tratamiento intensivo vs. el 1,4 % en el menos intensivo; la presencia de síncope fue de 2,3 % en el intensivo vs. 1,7 % en el menos intensivo, y de caídas que requirieron internación 2,2 % en el intensivo y 2,3 % en el menos intensivo. Paradójicamente, la hipotensión ortostática fue menor en el grupo de tratamiento más intensivo (16,6 % vs. 18,3 % en la otra rama). (17)

El más reciente estudio chino STEP enroló 8511 pacientes de entre 60 y 80 años, 24 % de ellos entre 70 y 80 años, portadores de HTASA, con el objetivo de evaluar si el tratamiento intensivo (PAS 130 a < 110 mm Hg) reducía el riesgo cardiovascular con relación al tratamiento estándar (PAS de 150 a < 130 mm Hg). La

incidencia de mareos, síncope y fracturas no difirieron significativamente entre los dos grupos, aunque la de HA fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento intensivo (3,4 % frente a 2,6 %). (18)

En concordancia con lo mencionado anteriormente y a pesar de que otros trabajos han hallado una prevalencia de HA postural y/o posprandial en adultos mayores con HTASA del 20 % (22) y otros de hasta el 34 %, aunque utilizando valores de corte diurnos para HA por MAPA desde los 105 mmHg, (23) en el nuestro comprobamos que solo 57 pacientes, el 3,91 %, presentaban valores en el rango de HA. De ellos, solo 9, el 16 %, refirió síntomas referidos como mareos, debilidad especialmente matinal y fatiga. Fuera de los mencionados, ninguno manifestó otros, así como tampoco caídas. El bajo porcentaje de pacientes con HA comprobado en nuestro estudio tiene el valor adicional de haber sido demostrado, a diferencia de los otros estudios, mediante un MAPA. Reconociendo que los valores obtenidos por este método se condicen con mayor exactitud con los valores reales de la PA en comparación con los registrados en el consultorio, los mismos podrían representar con mayor precisión la real prevalencia de la HA en este grupo de pacientes.

Otro aspecto para tener en cuenta es que muchos hipertensos mayores tienen diversos grados de fragilidad, condición que los hace más propensos a la HA, a las caídas y fracturas de cadera. (8,22) En el estudio SPRINT, (17) que incluyó 815 pacientes frágiles, el beneficio de un control más intensivo de la PA fue demostrado tanto en los adultos mayores como en los adultos frágiles, siendo los eventos adversos similares en los dos grupos de tratamiento, y no dependientes de la fragilidad. En nuestro subgrupo de pacientes, si bien la fragilidad pudo haber existido en cualquiera de ellos, en los mayores de 80 años, y pese a que el 50 % utilizaba combinaciones de drogas, solo el 15,8 % (9 pacientes) tuvieron HA, algo similar a lo hallado en el mencionado estudio SPRINT, donde los sujetos bajo tratamiento intensivo tuvieron menos HA que los del tratamiento menos intensivo. Si bien no fue nuestro trabajo diseñado para evaluar fragilidad, la baja incidencia de HA y síntomas refuerzan nuevamente la seguridad, al menos clínica, del tratamiento antihipertensivo en este grupo etario, que no parecería depender de la intensidad de este.

Otro dato de interés es el hecho del muy buen control de la PAS observada en el análisis de los estudios, ya que la gran mayoría de los pacientes tuvieron su PAS controlada con el tratamiento a los valores sugeridos por las Guías en los tres grupos, y solo un bajo porcentaje de ellos tuvieron HA sintomática, lo que ratifica una vez más la seguridad de poder incrementar las drogas antihipertensivas en estos pacientes hasta lograr los objetivos de descenso tensional. Este buen control de la PA podría corroborar lo ya demostrado anteriormente por otros, en donde pacientes hipertensos añosos con buen control de la PA con el tratamiento, presentaron menos frecuentemente hipotensión ortostática que

aquellos que no la tenían controlada, avalando que plantearse un objetivo de descenso tensional más bajo no parece causar HA. (20,21)

Al igual que los hipertensos más jóvenes, la mayoría de los pacientes añosos van a requerir dos o más drogas para controlar la PA, tal como lo evidenciaron grandes estudios como SHEP y Syst-Eur. (5,24) No obstante, en los pacientes añosos fuera de las urgencias o emergencias, parece criterioso reducir los valores de PAS en forma gradual hasta llegar al objetivo para minimizar la posibilidad de síntomas isquémicos y especialmente de HA. (25)

El grupo de nuestros pacientes no fue la excepción respecto de la cantidad de drogas empleadas. El análisis del MAPA de los 1457 pacientes determinó que se necesitaron 2,1 drogas por paciente para el control de la PA, siendo las combinaciones de fármacos lo más empleado. Si bien los antagonistas del receptor de angiotensina fueron las drogas más frecuentemente utilizadas, se emplearon todas las principales clases de antihipertensivos sin diferencias significativas en la presencia de HA, lo que estaría de acuerdo con lo expresado en las guías del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón de 2017, que aduce que las clases de fármacos de primera línea tienen bajo riesgo de causar HA. (12)

En los 57 pacientes en cuyos estudios MAPA comprobamos HA, se emplearon monodrogas en el 43,9 % (n=25) y combinaciones en el 56,1 % (n= 32). Interesantemente, analizados los tres grupos, y a pesar de que el de mayor edad (G3) tuvo un 50 % de los pacientes tratados con combinaciones, fue este en el que proporcionalmente menos episodios de HA se registraron, lo cual ratifica la tendencia actual de emplear las combinaciones de drogas para el control de la PAS en los muy mayores, con escasos efectos secundarios. Las diversas guías y metaanálisis nos sugieren que lo más importante para disminuir el riesgo cardiovascular es la reducción de la PA tanto en pacientes jóvenes como ancianos, y no la elección del fármaco antihipertensivo. (26) Nuestros hallazgos concuerdan con lo anterior y con lo observado en otros estudios, en donde la utilización efectiva de las principales familias de drogas fue bien tolerada por los pacientes añosos y con escasos efectos secundarios. (27)

Aparte de la arriba mencionada fragilidad, los pacientes hipertensos añosos son en general portadores de diversas comorbilidades asociadas ya sean cardiovasculares o no, lo que implica la administración de diferentes drogas que pueden tener efectos sobre la presión arterial aumentando o disminuyéndola. En nuestra población estudiada, el 28,9 % de los pacientes padecía, fuera de la HTA, diversas patologías cardiovasculares, metabólicas y no cardiovasculares, con la mayoría de estas últimas bajo el tratamiento específico. Sin embargo y a pesar de ello, las drogas suministradas juntamente con las antihipertensivas no evidenciaron potenciarse en forma significativa para producir HA. Lo hallado fue observado previamente en otros trabajos

donde no se encontró una relación entre HA y otras comorbilidades en forma significativa, (28) sin embargo, en otros, se encontró una asociación con diabetes mellitus, demencia y enfermedad de Parkinson. (29)

Se ha observado que un excesivo descenso de la PAD se relacionaría con la posibilidad de producir eventos cardiovasculares especialmente coronarios. Todavía existe controversia con relación a cuál es la PAD mínima a la que conviene llegar, en especial en los pacientes añosos con HTASA. Estudios como SHEP e INVEST, encontraron un aumento significativo de eventos cardiovasculares cuando la PAD era ≤ 60 mmHg, (30,31) ya que se puede comprometer la perfusión tisular, la coronaria y posiblemente aumentar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, otros estudios no han hallado esta relación y atribuyen la presencia de una curva J no al efecto adverso del tratamiento, sino a las malas condiciones físicas, comorbilidades y/u otros fármacos. (32) No obstante, existe consenso en no disminuir la PAD a menos de 55-60mmHg. En nuestro análisis ningún promedio grupal de la PAD estuvo por debajo de dicha cifra.

Limitaciones del estudio

Si bien todos los pacientes fueron advertidos antes y después del estudio sobre la necesidad de registrar y haber registrado en el reporte diario cualquier síntoma que presentasen o hubiesen presentado, no tenemos forma de comprobar el cumplimiento efectivo de ello.

Por otro lado, y a pesar de haber investigado acerca de la presencia de otras comorbilidades y de la toma de otros fármacos, algunos con probable acción sobre la vasculatura arterial, no podemos descartar la presencia de otras patologías o la toma de alguna otra droga no declaradas en el reporte, algo común de observar en pacientes añosos, que hubiesen podido influir en los valores de la PAS.

Tampoco efectuamos un cuestionario sobre fragilidad, algo que podría haber contribuido con información adicional interesante para el estudio.

CONCLUSIONES

Nuestro trabajo demostró en pacientes añosos portadores de hipertensión arterial sistólica aislada bajo tratamiento, escasa aparición de síntomas y en especial de hipotensión arterial utilizando las principales clases de drogas antihipertensivas.

En base a estos resultados y de acuerdo con lo sugerido por la mayoría de las actuales Guías, la decisión de iniciar y el objetivo a lograr con el tratamiento antihipertensivo, no dependería tanto de la edad sino de las condiciones de fragilidad y/o algunas comorbilidades asociadas.

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. Muntner P, Carey RM, Gidding S, Jones D, Taler S, Wright J, et al. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation* 2018;137:109. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032582>
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey D, Collins K, Dennison Himmelfarb, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the 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. *JACC* 2018;71:e127–e248. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
3. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)07330-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)07330-4)
4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen J, Lisheng L, Dumitrascu D, et al. for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801369>
5. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze G, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)05381-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)05381-6)
6. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res* 2019;124:1045–60. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236>
7. Tinetti ME, Han L, Lee DS, McAvay G, Peduzzi P, Gross G, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Intern Med* 2014;174:588–95. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.14764>
8. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res* 2019;124:1045–1060. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313236>
9. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012;172:1162–8. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.2555>
10. ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801317>
11. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024;45:3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
12. 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 the 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. *Hypertension* 2018;71:e13–e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>
13. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract* 2020;70:90–1. <https://doi.org/10.3399/bjgp20X708053>
14. Schenk J, van der Ven WH, Schuurmans J, Roerhorst S, Cherpanath TGV, Lagrand WK, Thorat P, Elbers PWG, Tuinman PR, Scheeren TWL, Bakker J, Geerts BF, Veelo DP, Paulus F, Vlaar APJ, ESICM Cardiovascular Dynamics Section. Definition and incidence of hypotension in intensive care unit patients, an international survey of the European Society of Intensive Care Medicine. *J Critical Care*. 2021; 65:142–148.
15. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013;310:2191–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
16. Sorond FA, Galica A, Serrador JM, Kiely DK, Iloputaife I, Cupples LA, et al. Cerebrovascular hemodynamics, gait, and falls in an elderly population: MOBILIZE Boston Study. *Neurology* 2010;74:1627–33. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181df0982>
17. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939>
18. Zhang W, Zhang S, Deng Y, Wu S, Ren J, Sun G, et al. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension (STEP) *N Engl J Med* 2021;385:1268–79. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2117463>
19. Kario K, Tobin JN, Wolfson LI, Whipple R, Derby CA, Singh D, et al. Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: a community-based prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:246–52. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01327-4](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01327-4)
20. Juraschek SP, Appel LJ, Miller ER, Mukamal KJ, Lipsitz LA. Hypertension treatment effects on orthostatic hypotension and its relationship with cardiovascular disease. *Hypertension* 2018;72:986–93. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11337>
21. Juraschek SP, Hu JR, Cluett JL, Ishak A, Mita C, Lipsitz LA, et al. Effects of intensive blood pressure treatment on orthostatic hypotension: a systematic review and individual participant-based meta-analysis. *Ann Intern Med* 2021;174:58–68. <https://doi.org/10.7326/M20-4298>
22. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones R, Kiely D, Gagnon P, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:383–9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03317.x>
23. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner H, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363:2022–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16451-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16451-9)
24. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265:3255–64. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460240051027>
25. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1665>
26. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs151>
27. Juraschek SP, Cortez MM, Flack JM, Ghazi L, Kenny RA, Rahman M, et al; American Heart Association Council on Hypertension. Orthostatic Hypotension in Adults With Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2024;81:e16–e30. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000236>
28. Nguyen TTT, Nguyen TV, Nguyen QT, Nguyen TLT. Determining the prevalence of orthostatic hypotension and its associations with hypertension and functional decline in the community-dwelling elderly in Vietnam. *J Clin Gerontol Geriatr* 2017;8:88–92. <https://doi.org/10.24816/jcgg.2017.v8i3.04>

29. Perlmuter LC, Sarda G, Casavant V, Mosnaim AD. A review of the etiology, associated comorbidities, and treatment of orthostatic hypotension. *Am J Ther* 2013;20:279-91. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31828bfb7f>
30. Applegate WB, Davis BR, Black HR, Smith WM, Miller ST, Burlando AJ. Prevalence of postural hypotension at baseline in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) cohort. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1057-64. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1991.tb02869.x>
31. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks RG, Conlon M, Cooper-DeHoff R, Volkers P, et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril study. INVEST. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1228-37. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00423-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00423-9)
32. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007;167:1184-891. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.17.1884>

Análisis de termografía de infrarrojos mediante inteligencia artificial para diagnóstico no invasivo de bajo gasto cardíaco en pacientes críticos

Artificial Intelligence–Driven Analysis of Infrared Thermography for Noninvasive Diagnosis of Low Cardiac Output in Critically Ill Patients

ANDRÉS N. ATAMAÑUK^{1,2}, IGNACIO J. GANDINO², HORACIO E. FERNÁNDEZ³, RENZO E. MELCHIORI³, LUIS E. GÓMEZ², JORGE BILBAO³, NICOLÁS A. TORRES³, GUSTAVO ROSS QUAAS⁴, SERGIO J. BARATTA³

RESUMEN

Introducción: El flujo sanguíneo cutáneo desempeña un papel clave en la termorregulación, y se ve alterado en estados de shock hemodinámico. La termografía infrarroja ofrece un método no invasivo para mapear la temperatura periférica y analizar su comportamiento en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

Objetivo: Evaluar el comportamiento térmico del rostro de pacientes críticos bajo monitoreo hemodinámico invasivo, mediante el uso de cámara infrarroja. De manera secundaria, por medio de inteligencia artificial, establecer el valor diagnóstico de dicho método para bajo gasto cardíaco.

Material y métodos: Estudio transversal en pacientes críticos bajo monitoreo con catéter de arteria pulmonar. Se obtuvieron imágenes térmicas faciales con cámara infrarroja simultáneamente a la realización de mediciones hemodinámicas invasivas. Se analizaron seis regiones faciales predefinidas y se calcularon temperaturas aisladas, promedios y gradientes térmicos. Los datos fueron procesados mediante *machine learning* para predecir un índice cardíaco $<2,5$ L/min/m².

Resultados: Se realizaron 35 monitoreos en 18 pacientes (edad 60 ± 14 años, 70 % hombres). El 60 % presentaba shock y el 40 % estaba en posoperatorio cardíaco; 54 % recibía ≥ 2 drogas vasoactivas. La mayoría de los análisis térmicos faciales mostraron correlación significativa con el índice cardíaco (mejor correlación, gradiente térmico (GT): $r = -0,45$; $p = 0,010$). El modelo de redes neuronales alcanzó un área bajo la curva ROC de 0,75 para predecir bajo gasto.

Conclusiones: En esta prueba de concepto, la termografía facial identificó regiones y gradientes con correlación significativa con el índice cardíaco. Su integración con inteligencia artificial exhibió una señal biológica prometedora para la detección de bajo gasto cardíaco, perfilándose como una alternativa a explorar para el monitoreo hemodinámico no invasivo en el entorno crítico.

Palabras clave: Termografía - Inteligencia artificial - Hemodinamia - Cuidados críticos - Shock - Insuficiencia cardíaca - Monitoreo

ABSTRACT

Introduction: Cutaneous blood flow plays a key role in thermoregulation and is altered in states of hemodynamic shock. Infrared thermography offers a non-invasive method to map temperature and analyze its behavior in patients with hemodynamic instability.

Objective: To evaluate the thermal behavior of the face in patients under invasive hemodynamic monitoring using an infrared camera. Secondly, to determine the diagnostic value of this method using artificial intelligence.

Methods: A cross-sectional study was conducted in critically ill patients monitored with a pulmonary artery catheter. Facial thermal images were obtained with an infrared camera simultaneously with invasive hemodynamic measurements. Six pre-

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:295-301. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21036>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2026;94: 261-262. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21040>

Recibido: 07/11/2025 - Aceptado: 05/03/2026

Dirección para correspondencia: Andrés Nicolás Atamañuk. Correo electrónico: nicoatama@hotmail.com

Este trabajo obtuvo el Premio Cossio en el 51 Congreso Argentino de Cardiología



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Sección Insuficiencia Cardíaca y Trasplante cardíaco, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Cardiología, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Unidad de Cuidados Críticos Cardiovasculares, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Centro de Inteligencia Artificial de la Universidad Nacional de Mexico y la Universidad Panamericana.

defined facial regions were analyzed, and isolated temperatures, averages, and thermal gradients were calculated. Data were processed using machine learning to predict a cardiac index <2.5 L/min/m².

Results: Thirty-five monitoring sessions were performed in 18 patients (age 60 ± 14 years, 70 % male). Sixty percent presented with shock and 40 % were postoperative cardiac patients; 54 % were receiving ≥ 2 vasoactive drugs. Most facial thermal analyses showed a significant correlation with cardiac index (strongest correlation: thermal gradient, $r = -0.45$; $p = 0.010$). The neural network model achieved an area under the ROC curve of 0.75 for predicting low cardiac output.

Conclusions: In this proof-of-concept study, facial thermography identified regions and gradients that significantly correlated with the cardiac index. Its integration with artificial intelligence exhibited a promising biological signal for the detection of low cardiac output, emerging as an alternative to be explored for non-invasive hemodynamic monitoring in the critical care setting.

Key words: Thermography - Artificial intelligence - Hemodynamics - Critical care - Shock - Heart failure - Monitoring

INTRODUCCIÓN

La monitorización hemodinámica constituye un componente esencial en el manejo de pacientes críticos, y el volumen minuto cardíaco (VMC) se reconoce como uno de los principales indicadores del estado circulatorio. A lo largo de la historia, métodos como el de Fick y la termodilución mediante catéter de arteria pulmonar (CAP) han sido considerados estándar de referencia, aunque su carácter invasivo implica riesgos relevantes, incluyendo arritmias durante la inserción (entre 12,5 % y más del 70 %), con arritmias ventriculares clínicamente significativas en menos del 1 %, y bacteriemia asociada al catéter en torno al 1,3 %-2,3 %. (1,2) Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de alternativas menos invasivas o no invasivas para la estimación del estado hemodinámico.

Entre los métodos mínimamente invasivos, la termodilución transpulmonar, representada por dispositivos como PiCCO (3,4) utiliza un catéter venoso central y otro arterial, aunque presenta limitaciones en pacientes con terapias extracorpóreas o con shunts intracardíacos. La litodilución transpulmonar (5,6) disponible en sistemas como LiDCO, requiere la inyección de cloruro de litio y un sensor arterial, lo que la restringe en pacientes bajo tratamiento con litio o expuestos a determinados relajantes musculares. Otra alternativa es el análisis del contorno de la onda de presión arterial (FloTrac/Vigileo, MostCare), que estima el volumen sistólico latido a latido, sin necesidad de calibración en algunos sistemas, aunque su precisión puede reducirse en estados de vasoplejía o en presencia de dispositivos de asistencia ventricular. (7-9) En el campo de los métodos no invasivos, se incluyen la bioimpedancia y biorreactancia eléctrica torácica (NICOM), cuya exactitud puede verse comprometida en pacientes con marcapasos, hipertensión pulmonar o insuficiencias valvulares graves. (10,11) La ecocardiografía Doppler, tanto transtorácica como transesofágica, aportan información sobre el flujo sanguíneo y la morfología cardíaca, pero requieren capacitación específica y muestran variabilidad interobservador. Por su parte, el sistema esCCO, basado en pulsioximetría, electrocardiografía y análisis de la onda de

pulso periférico, ha mostrado correlación favorable con la termodilución en estudios seleccionados. (9-12) No obstante, la evidencia sobre estas técnicas se caracteriza por una marcada heterogeneidad metodológica, tamaños muestrales reducidos y limitada información sobre seguridad, si bien la incidencia de efectos adversos parece baja. (12) Además, los costos son variables, desde el Doppler esofágico como opción accesible hasta PiCCO, una de las más caras entre las alternativas mínimamente invasivas. (9,12)

En este escenario, la termografía infrarroja se presenta como una herramienta emergente, completamente no invasiva y de bajo costo, que permite medir la radiación infrarroja emitida por los tejidos y explorar alteraciones de la perfusión periférica. Su potencial clínico ha sido evaluado en insuficiencia cardíaca, donde estudios recientes demostraron que, combinada con algoritmos de inteligencia artificial (IA), permite diferenciar pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada de controles, con una sensibilidad interesante y un área bajo la curva ROC de 0,82. (13) De igual modo, la temperatura de superficie ocular, medida mediante termografía, ha mostrado correlación con la temperatura corporal central (14,15) y en modelos animales asociación con desenlaces cardiovasculares, como el infarto agudo de miocardio y el pronóstico a largo plazo. (16) Estas evidencias sugieren que la termografía infrarroja podría convertirse en una herramienta diagnóstica y de monitoreo clínico, aplicable en escenarios de cuidados críticos y en contextos de telemedicina, aportando una alternativa segura y accesible a las estrategias hemodinámicas actuales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio transversal en la Unidad de Cardiología Crítica de dos hospitales terciarios. Se incluyeron pacientes consecutivos hospitalizados que se encontraban bajo monitorización invasiva con CAP indicado por criterio clínico independiente de este protocolo. Se excluyeron aquellos con cirugía o trauma facial previo, edema facial grave, infecciones activas, dispositivos oculares o faciales, y cualquier condición que pudiera alterar la anatomía o el patrón térmico. El protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional y cumplió con la Declaración de Helsinki. (17)

Para cada paciente, se obtuvieron tres imágenes térmicas faciales en serie utilizando una cámara infrarroja portátil (FLIR ONE®, FLIR Systems Inc.; resolución 160×120 píxeles, rango espectral $8-14 \mu\text{m}$). Las fotografías se realizaron de forma simultánea a tres mediciones hemodinámicas por CAP, cuyos valores se promediaron para el análisis. Las capturas se efectuaron en decúbito dorsal, a una distancia de 10 cm del rostro, en una sala con temperatura ambiente controlada, evitando la influencia de fuentes externas de calor o corrientes de aire.

El análisis de imágenes se llevó a cabo mediante un *software* específico para termografía. Un evaluador ciego seleccionó seis regiones faciales de interés: frente, mejilla derecha, mejilla izquierda, nariz y ángulos internos de ambos ojos. A partir de estas regiones se calcularon tres tipos de variables: 1) temperaturas aisladas por región (T), 2) promedios entre distintas regiones (TP), y 3) gradientes térmicos entre regiones (GT) (Figura 1). Posteriormente, un segundo evaluador, también ciego, comparó los parámetros térmicos con las variables hemodinámicas obtenidas por CAP.

Mediante *machine learning* se procesaron los valores térmicos para obtener el mejor modelo de predicción para un índice cardíaco (IC) menor a $2,5 \text{ L/min/m}^2$ (el cual fue definido como bajo gasto cardíaco).

Las variables cualitativas se expresan en números y porcentajes, las cuantitativas en media y desviación estándar (DE). Se utilizó el test de Chi2 o Fisher para asociaciones de variables categóricas, y *t-test* o *Wilcoxon rank sum test* para las cuantitativas. Se empleó *test* de Pearson o Spearman para correlacionar las variables cuantitativas. Se consideró un valor de $p < 0,050$ como significativo. La capacidad discriminativa se evaluó con curvas ROC y cálculo del área bajo la curva (AUC), junto con sensibilidad, especificidad y valores predictivos. El protocolo fue aprobado por un comité de ética hospitalario. La identidad de los pacientes fue resguardada

por las características de la imagen térmica las cuales no permiten la identificación de los rostros.

RESULTADOS

En total se analizaron 35 monitoreos hemodinámicos en 18 pacientes (9 pacientes registraron 2 o más monitoreos). La edad media fue 60 ± 14 años, 70% eran hombres. Las causas de internación fueron insuficiencia cardíaca en 50% de los casos; post operatorios de cirugías cardiovasculares 39% y causas no cardiovasculares 11% de los casos. La indicación de monitoreo hemodinámico fue en 60% de los casos shock, y en 40% posoperatorio cardíaco complicado. Respecto del tratamiento con drogas vasoactivas: 17 pacientes (94,4%) recibieron alguna droga vasoactiva; en 19 monitoreos (54,3%) se usó 2 o más drogas (dobutamina y noradrenalina en más del 50% de los casos, 27% milrinona, y adrenalina y nitroglicerina en menos del 10%).

En el monitoreo por CAP, en 31 determinaciones (88,6%) el cálculo de VMC se realizó mediante método de termodilución. En 18 casos (51,4%) se halló bajo gasto cardíaco, con los siguientes valores: tensión arterial media (TAM): $74,5 \pm 7,8 \text{ mmHg}$; frecuencia cardíaca (FC) $95,7 \pm 21,2 \text{ lat/min}$; presión arterial pulmonar media (PAPM) $26,2 \pm 8,7 \text{ mmHg}$; presión de enclavamiento pulmonar (Pw) $12,2 \pm 4,9 \text{ mmHg}$; presión venosa central (PVC) $7,3 \pm 4,2 \text{ mmHg}$; índice cardíaco (IC) $2,6 \pm 0,6 \text{ L/min/m}^2$; resistencia vascular sistémica (RVS) $1123,3 \pm 260,1 \text{ din.s. cm}^{-5}$, resistencia vascular pulmonar (RVP) $168 \pm 87,4 \text{ din.s.cm}^{-5}$.

Fig. 1. Fotografía termográfica del rostro de un paciente, obtenida con cámara infrarroja (FLIR-ONE). Se señalan las regiones de medición: T1 (región interiliar), T2 (ángulo interno de los ojos), T3 (raíz de la pirámide nasal), T4 (ángulo diedro paralelo al ala nasal). La escala de colores indica variaciones de temperatura en °C.

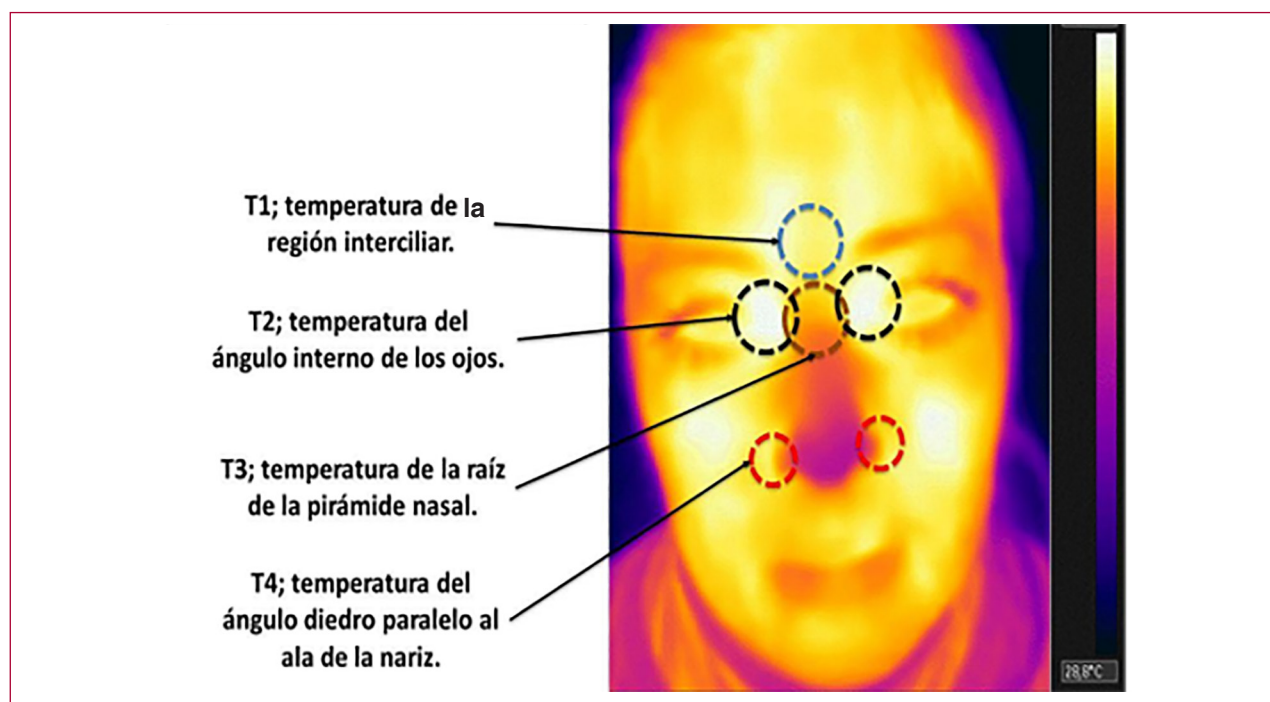
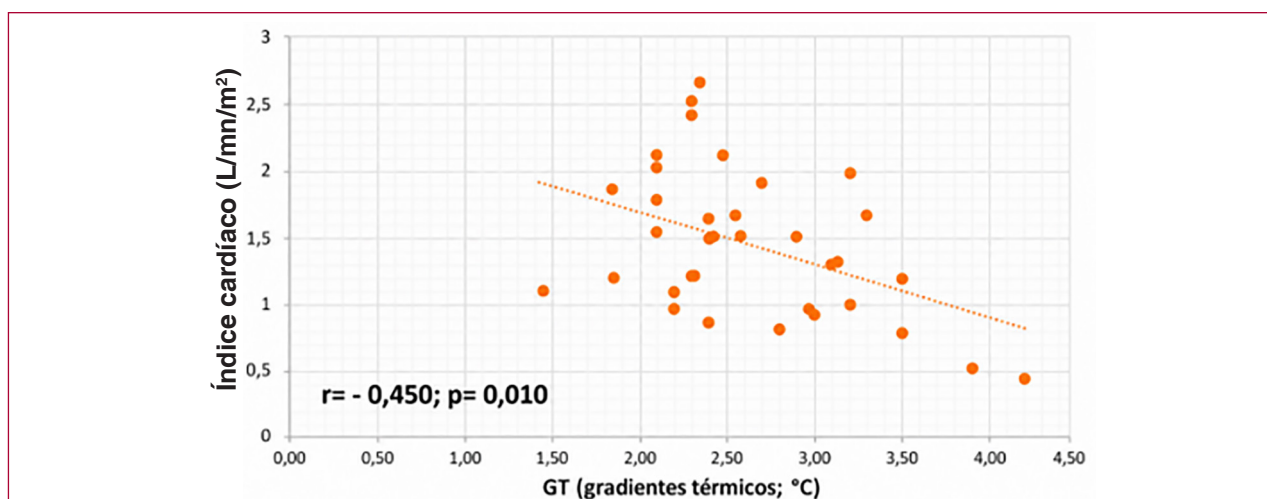


Tabla 1. Valores térmicos y su correlación con el IC

Variable hemodinámica	T1	T2	T3	T4	TP=1	GT
PVC	r = 0,42; p= 0,010	r = 0,32; p= 0,506	r= 0,37; p= 0,020	r= 0,35; p= 0,033	r= 0,4; p= 0,010	NS
PAPM	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Pw	NS	NS	NS	NS	NS	NS
TAM	NS	NS	NS	NS	NS	NS
FC	NS	NS	NS	NS	NS	NS
IC	r = 0,42; p= 0,010	NS	r= 0,37; p= 0,021	r= 0,41; p= 0,012	r= 0,43; p= 0,010	r= -0,45; p= 0,010
RVS	r= -0,36; p= 0,030	NS	r= -0,35; p= 0,041	r= -0,44; p= 0,010	r= -0,41; p= 0,010	NS
RVP	NS	NS	NS	NS	NS	NS

FC: frecuencia cardíaca; GT: gradiente térmico; IC: índice cardíaco; NS: no significativo; PAPM: presión arterial pulmonar media; PVC: presión venosa central; Pw: presión de enclavamiento pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; RVS: resistencias vasculares sistémicas; T: temperatura aislada por región; TAM: tensión arterial media; TP: temperatura promedio

Fig. 2. Correlación entre gradiente térmico (GT) facial e índice cardíaco (IC). Se observa asociación inversa significativa ($r = -0,45$; $p = 0,010$).

El 25 % de los pacientes se encontraba en asistencia respiratoria mecánica.

Se obtuvieron 105 imágenes termográficas. Los datos térmicos de mejor correlación con el IC, respectivamente fueron: T1: $35,55 \pm 1,84^{\circ}\text{C}$ ($r=0,42$, $p=0,010$), T3: $34,48 \pm 2,45^{\circ}\text{C}$ ($r=0,37$, $p=0,021$), T4: $35,74 \pm 1,48^{\circ}\text{C}$ ($r=0,41$, $p=0,012$), TP1 (promedio entre T1 y T4) $34,99 \pm 1,47^{\circ}\text{C}$ ($r=0,43$, $p=0,014$) y GT (gradiente entre T1 y TP1): $1,32 \pm 0,59^{\circ}\text{C}$ ($r=-0,45$, $p=0,010$). También se hallaron algunas correlaciones significativas con RVS y PVC. (Tabla 1)

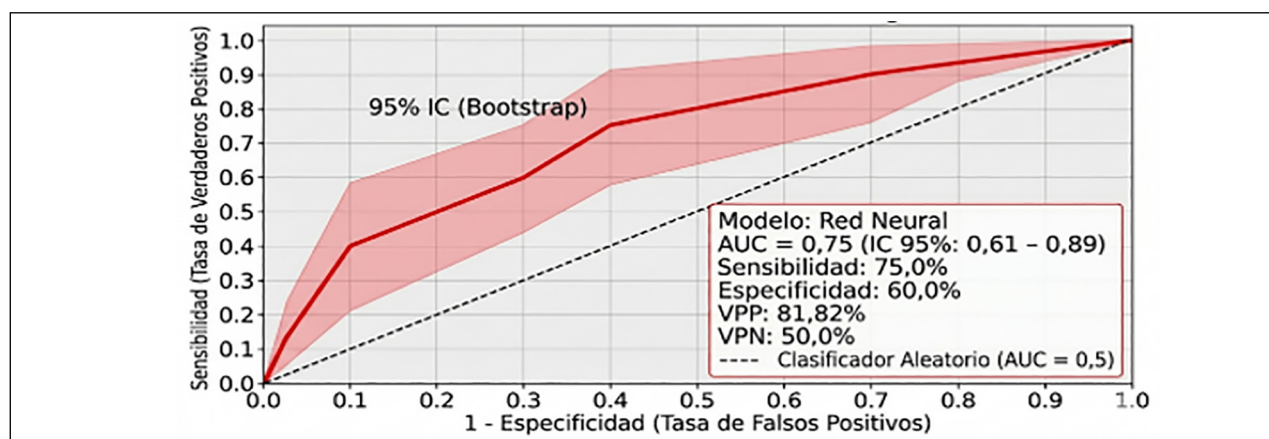
No se hallaron correlaciones entre las evaluaciones termográficas con Pw, FC, PAPM y TAM. Excepto T2,

todas las determinaciones térmicas se correlacionaron con el IC, y el mejor valor se obtuvo con GT. (Figura 2)

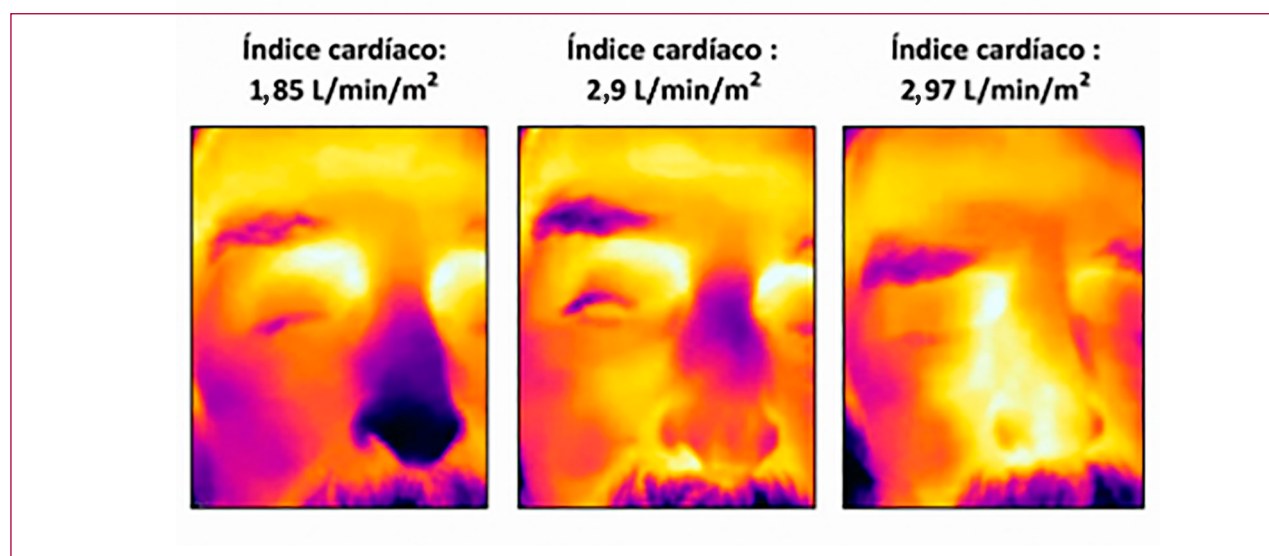
En la predicción de bajo gasto por IA, el mejor modelo obtenido fue de redes neuronales con área bajo la curva ROC de 0,75 (IC 95 % 0,61-0,89), sensibilidad 75,0 %, especificidad 60,0 %, valor predictivo positivo 81,82 % y valor predictivo negativo 50,00 %. (Figura 3)

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que la termografía facial infrarroja, integrada a la IA, puede identificar correlaciones significativas con el IC, especialmente a través

Fig. 3. Curva ROC para predicción de IC $<2,5\text{L/min/m}^2$, con modelo de redes neuronales de termografía facial

AUC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo

Fig. 4. Fotos termográficas del rostro de un paciente con shock cardiogénico en tres estados hemodinámicos diferentes. Puede apreciarse, de izquierda a derecha, la mejoría progresiva del índice cardíaco ($1,85$; $2,9$ y $2,97\text{ L/min/m}^2$) y el correspondiente cambio térmico en la escala de colores (blanco = mayor temperatura, negro = menor temperatura).

de gradientes térmicos. Estos hallazgos coinciden con evidencia previa en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, donde la termografía mostró una sensibilidad del 84 % y especificidad del 52 % para su detección. (13) Adicionalmente, estudios recientes describen cómo la termorregulación cutánea se encuentra alterada en la insuficiencia cardíaca, siendo más lenta y reducida la respuesta térmica durante el ejercicio, particularmente en pacientes con fracción de eyección reducida. (18,19) Esta disfunción térmica refleja el compromiso en la perfusión periférica y la progresión hacia estadios avanzados de la enfermedad.

Es interesante destacar que la correlación entre la temperatura periférica y el IC no es un hallazgo nuevo.

(19,20) En 1969, Joly y Weil publicaron un estudio pionero donde demostraron que la temperatura del hallux era un marcador sensible de hipoperfusión periférica y se correlacionaba con el gasto cardíaco en pacientes con shock. (21) Dicho trabajo sentó las bases fisiológicas para considerar la temperatura cutánea como un reflejo indirecto del estado circulatorio, antecediendo varias décadas a las aplicaciones modernas de la termografía. Nuestros resultados extienden esta observación hacia el análisis térmico facial, aportando además la integración con algoritmos de IA que optimizan la capacidad diagnóstica.

La fortaleza de la presente investigación radica en la implementación de un protocolo estandarizado:

capturas térmicas simultáneas con mediciones invasivas de IC en pacientes críticamente enfermos, análisis regionalizado del rostro y procesamiento mediante IA. Esto permitió establecer correlaciones robustas con IC, aportando una aproximación diagnóstica novedosa, de naturaleza innovadora; es el primer reporte que combina termografía facial, monitoreo invasivo simultáneo y análisis mediante IA, representando una herramienta completamente no invasiva, rápida y económica con potencial para telemedicina y cuidados críticos.

Sin embargo, se deben considerar limitaciones importantes. El tamaño muestral modesto y la heterogeneidad clínica (con un porcentaje significativo de pacientes con shock y postoperatorio cardíaco) restringen la generalización de los resultados. Asimismo, la capacidad predictiva del modelo de IA (AUC = 0,75) es prometedora, pero requiere validación externa en cohortes más amplias y homogéneas. Aún no se conoce si estos patrones térmicos varían entre subtipos específicos de insuficiencia cardíaca (según fracción de eyección, entre otros). Tampoco se evaluó la evolución temporal del patrón térmico ante intervenciones hemodinámicas (aunque la valoración individual de pacientes en nuestro estudio muestra imágenes de coherencia térmica-hemodinámica; Figura 4), ni se exploró su utilidad en el seguimiento ambulatorio o remoto.

En línea con revisiones recientes, la termografía médica tiene múltiples aplicaciones válidas, como la detección temprana de cambios vasculares o inflamatorios, y permite captar variaciones térmicas sutiles que preceden a las alteraciones estructurales. (20) Sin embargo, es fundamental recordar que la termografía constituye una herramienta fisiológica complementaria y no reemplaza los métodos estructurales convencionales (ecocardiografía, cateterismos, etc.). Como tal, la termografía podría ser tomada como un nuevo método complementario en el ámbito de los cuidados críticos, y su integración con la IA la convierte en una herramienta con claras ventajas frente a sus competidores por ser un método no invasivo, rápido y económico.

CONCLUSIONES

La termografía facial infrarroja mostró asociación con el índice cardíaco en pacientes críticos, siendo el gradiente térmico la variable con mayor correlación. La integración con inteligencia artificial permitió identificar una señal fisiológica con potencial utilidad para la detección de bajo gasto cardíaco.

Dado el carácter exploratorio del estudio, el tamaño muestral limitado y la ausencia de validación externa, estos hallazgos deben interpretarse con cautela. Se requieren estudios prospectivos, con mayor número de pacientes y metodologías analíticas robustas, que confirmen su valor diagnóstico y definan su aplicabilidad

Agradecimientos

A los equipos de cuidados críticos de los hospitales participantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

No se recibió financiamiento externo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rajagopalan N, Borlaug BA, Bailey AL, Eckman PM, Guglin M, Hall S, et al. Practical Guidance for Hemodynamic Assessment by Right Heart Catheterization in Management of Heart Failure. *JACC: Heart Failure* 2024;12:1141-56. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.03.020>
2. Evans DC, Doraiswamy VA, Prosciak MP, Silveira M, Seamon MJ, Rodriguez Funes V, et al. Complications Associated with Pulmonary Artery Catheters: A Comprehensive Clinical Review. *Scand J Surg* 2009;98:199-208. <https://doi.org/10.1177/145749690909800402>
3. Vivas AM, Saboya Sánchez S, Patiño Rodríguez M, Silva Obregón JA, Gómez Rosado S, Blanco García JJ. Monitorización hemodinámica: sistema PiCCO. *Enferm Intensiva* 2008;19:132-40. [https://doi.org/10.1016/S1130-2399\(08\)72755-X](https://doi.org/10.1016/S1130-2399(08)72755-X)
4. Putko K, Erber J, Wagner F, Busch D, Schuster H, Schmid R, et al. Accuracy of hemodynamic parameters derived by GE E-PiCCO in comparison with PiCCO® in patients admitted to the intensive care unit. *Sci Rep* 2023;13:6861. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34141-8>
5. Sundar S, Panzica P. LiDCO systems. *Int Anesthesiol Clin* 2010;48:87-100. <https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e3181bce8c1>
6. Pearse RM, Ikram K, Barry J. Equipment review: an appraisal of the LiDCO plus method of measuring cardiac output. *Crit Care* 2004;8:190-5. <https://doi.org/10.1186/cc2852>
7. Maeda T, Hamaguchi E, Hirata Y, Inoue T, Murakami M, Ohashi Y, et al. Comparison of cardiac output measurements by Fick, thermolulution, and the pulse contour method (Vigileo/FloTrac) in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiol* 2018;71:517-23.
8. Romano SM, Pistolesi M. Assessment of cardiac output from systemic arterial pressure in humans. *Crit Care Med* 2002;30:1834-41. <https://doi.org/10.1097/00003246-200208000-00027>
9. Cecconi M, Rhodes A, Poloniecki J, Della Rocca G, Grounds RM. Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies—with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care* 2009;13:201. <https://doi.org/10.1186/cc7129>
10. Rali AS, Buechler T, Van Gotten B, Waters A, Shah Z, Haglund N, et al. Non-Invasive Cardiac Output Monitoring in Cardiogenic Shock: The NICOM Study. *J Card Fail* 2020;26:160-5. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.11.015>
11. Smischney N, Stoltenberg AD, Schroeder D, DeAngelis JL, Kaufman DA. Noninvasive Cardiac Output Monitoring (NICOM) in the Critically Ill Patient Undergoing Endotracheal Intubation: A Prospective Observational Study. *J Intensive Care Med* 2023;38:1108-20. <https://doi.org/10.1177/08850666231183401>
12. García X, Mateu L, Maynar J, Mercadal J, Ochagavía A, Ferrandiz A. Estimating cardiac output. Utility in the clinical practice. Available invasive and non-invasive monitoring. *Med Intensiva* 2011;35:552-61. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.01.014>
13. Atamanuk AN, Gandino IJ, Miranda MN, Cardozo LM, Escalante SE, Villalba C, et al. Artificial Intelligence-Enabled Analysis of Thermography to Diagnose Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Adv* 2025;4:101888. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101888>

14. Cohen O, Toledano R, Glovinsky Y, Kesler A. Ocular surface temperature as a surrogate of body core temperature. *Diagnostics* (Basel) 2021;11:691. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101877>
15. Shah S, Galor A. Impact of the tear film on ocular thermography: a review. *Clin Optom* (Auckl) 2021;13:73-81. <https://doi.org/10.2147/OPTO.S281601>
16. Vogel B, Wagner H, Gmoser J, Wörner A, Löschberger A, Peters L, et al. Touch-free measurement of body temperature using close-up thermography of the ocular surface. *MethodsX* 2016;3:407-16. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2016.05.002>
17. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
18. Balmain BN, Jay O, Sabapathy S, Royston D, Stewart GM, Jayasinghe R, et al. Altered thermoregulatory responses in heart failure patients exercising in the heat. *Physiol Rep* 2016;4:e13022. <https://doi.org/10.14814/phy2.13022>
19. Shoemaker WC, Czer LS. Evaluation of the physiologic basis for the use of invasive monitoring in critically ill patients. *Circulation* 1969;40:Suppl II-3-13.
20. Švantner M, Lang V, Skála J, Kohlschütter T, Honner M, Muzika L, et al. Statistical study on human temperature measurement by infrared thermography. *Sensors* (Basel) 2022;22:8395. <https://doi.org/10.3390/s22218395>
21. Joly HR, Weil MH. Temperature of the great toe as an indication of the severity of shock. *Circulation* 1969;39:131-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.39.1.131>

Evidencia actual sobre la eficacia hipolipemiente y seguridad de los inhibidores orales de PCSK9: revisión sistemática y metaanálisis

Current Evidence on the Lipid-lowering Efficacy and Safety of Oral PCSK9 Inhibitors: a Systematic Review and Meta-analysis

WALTER MASSON¹, MTSAC, , MARTÍN LOBO²⁻³, MTSAC, GUSTAVO GIUNTA³, MTSAC, LEANDRO BARBAGELATA¹, MTSAC, , JUAN P NOGUEIRA⁴

RESUMEN

Introducción: La inhibición de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) constituye una estrategia terapéutica bien establecida para reducir de manera significativa los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). En los últimos años han surgido nuevos inhibidores de PCSK9 de administración oral, que aportan evidencia emergente sobre su eficacia hipolipemiente y su perfil de seguridad.

Objetivo: Actualizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores orales de PCSK9

Métodos: Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron inhibidores orales de PCSK9 versus placebo u otras drogas hipolipemiantes. Se analizaron los cambios porcentuales de los parámetros lipídicos y la aparición de eventos adversos. Los estudios que no pudieron incluirse en el análisis cuantitativo se describieron de forma cualitativa.

Resultados: Se incluyeron diez ensayos clínicos aleatorizados en el análisis cualitativo, de los cuales seis cumplieron los criterios para ser incorporados en el metaanálisis. Se identificaron cinco inhibidores orales de PCSK9. Tres de ellos (enlicotide, laroprovstat y NNC0385-0434) aportaron datos para el análisis cuantitativo, mientras que los otros dos (DC371739 y CVI-LM001) fueron evaluados de forma descriptiva. En comparación con placebo, los inhibidores orales de PCSK9 se asociaron con reducciones significativas del C-LDL [diferencia de medias (DM) -57,83 %; intervalo de confianza (IC) 95 % -60,48 % a -5,18 %; $I^2 = 23$ %] y de la apolipoproteína B (DM -49,02 %; IC 95 % -53,61 % a -44,42 %; $I^2 = 76,3$ %). Asimismo, se observaron descensos en el colesterol no-HDL (DM -53,48 %; IC 95 % -57,61 % a -49,36; $I^2 = 56,5$ %), en los triglicéridos (DM -15,44 %; IC 95 % -15,96 % a -14,92 %; $I^2 = 0,0$ %) y en la lipoproteína(a) (DM -24,86 %; IC 95 % -29,50 % a -20,21; $I^2 = 99,2$ %). No se evidenciaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos entre los inhibidores orales de PCSK9 y placebo en los estudios incluidos.

Conclusión: Los inhibidores orales de PCSK9 parecen ofrecer una eficacia hipolipemiente comparable a la alcanzada con las terapias actualmente aprobadas de administración subcutánea, sin evidenciar señales relevantes de seguridad.

Palabras clave: Inhibidores orales de PCSK9 - Colesterol LDL - Seguridad - Metaanálisis

ABSTRACT

Background: Inhibition of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a well-established therapeutic strategy for significantly reducing low-density lipoprotein (cholesterol LDL-C) levels. In recent years, new oral PCSK9 inhibitors have been developed, providing emerging evidence regarding their lipid-lowering efficacy and safety profile.

Objective: The aim of this study was to update the available evidence on the efficacy and safety of oral PCSK9 inhibitors

Methods: A systematic review and meta-analysis was conducted following the PRISMA statement guidelines. Randomized clinical trials evaluating oral PCSK9 inhibitors versus placebo or other lipid-lowering drugs were included. Percent changes in lipid parameters and the occurrence of adverse events were analyzed. Studies that could not be included in the quantitative analysis were described qualitatively.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:302-313. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21026>

Recibido: 27/05/2026 - Aceptado: 01/07/2026

Dirección para correspondencia: Walter Masson. Correo electrónico: walter.masson@hospitalitaliano.org.ar



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Dirección General de Educación del Ejército Argentino, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Servicio de Cardiología, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Centro de Investigación en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina.

Results: Ten randomized clinical trials were included in the qualitative analysis, of which six met the criteria for inclusion in the meta-analysis. Five oral PCSK9 inhibitors were identified. Three of them (enlicitide, laroprovstat and NNC0385-0434) provided data for the quantitative analysis, while the other two (DC371739 and CVI-LM001) were evaluated descriptively. Compared with placebo, oral PCSK9 inhibitors were associated with significant reductions in LDL-C [mean difference (MD) -57.83%; 95% confidence interval (CI) -60.48% to -5.18%; $I^2 = 23\%$] and apolipoprotein B (MD -49.02%; 95% CI -53.61 to -44.42%; $I^2 = 76.3\%$). Similarly, decreases were observed in non-HDL cholesterol (MD -53.48%; 95% CI -57.61% to -49.36%; $I^2 = 56.5\%$), triglycerides (MD -15.44%; 95% CI -15.96% to -14.92%; $I^2 = 0.0\%$) and lipoprotein(a) (MD -24.86%; 95% CI -29.50% to -20.21%; $I^2 = 99.2\%$). No significant differences in the incidence of adverse events were observed between oral PCSK9 inhibitors and placebo in the included studies.

Conclusion: Oral PCSK9 inhibitors appear to offer lipid-lowering efficacy comparable to that achieved with currently approved subcutaneous therapies, without any relevant safety concerns.

Key words: oral PCSK9 inhibitors - LDL cholesterol - Safety - Meta-analysis.

INTRODUCCIÓN

Las concentraciones elevadas de lipoproteínas con potencial aterogénico se asocian de forma consistente tanto con la aparición inicial como con la recurrencia de eventos cardiovasculares. (1) La evidencia clínica y genética disponible, robusta y reproducible, ha establecido de manera concluyente al colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) como un factor causal en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (2)

De acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes, el manejo inicial de las dislipidemias en pacientes con alto riesgo cardiovascular se fundamenta en el uso de estatinas a la máxima dosis tolerada. (3-5) Cuando, a pesar de esta intervención, los valores de C-LDL no alcanzan las metas terapéuticas –particularmente en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida o con formas graves de hipercolesterolemia–, se aconseja intensificar el tratamiento mediante la adición de otros agentes hipolipemiantes, entre los que se incluyen el ezetimibe, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) y el ácido bempedoico.

La inhibición farmacológica de la PCSK9 se ha consolidado como una estrategia eficaz para lograr reducciones sustanciales del C-LDL y disminuir el riesgo cardiovascular. La administración subcutánea de anticuerpos monoclonales, como evolocumab y alirocumab, con esquemas quincenales o mensuales, ha demostrado reducciones cercanas al 60 % en los niveles de C-LDL, junto con una disminución significativa de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo bajo tratamiento con estatinas. (6,7) De manera similar, el ARN pequeño de interferencia, inclisiran, permite reducciones sostenidas del C-LDL de aproximadamente un 50 %, mediante un esquema que incluye una dosis inicial, una segunda aplicación a los 3 meses y posteriores dosis de mantenimiento cada 6 meses. (8,9) Asimismo, la evaluación de la seguridad de estos fármacos (anticuerpos monoclonales e inclisiran) no ha identificado señales relevantes de preocupación. Los eventos adversos más frecuentes fueron las reacciones en el sitio de inyección, en su gran mayoría de intensidad leve, y no requirieron ninguna intervención.

Si bien ambas estrategias terapéuticas han demostrado ser capaces de permitir que la mayoría de los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto alcancen los objetivos recomendados de C-LDL, su implementación generalizada se ve limitada por su elevado costo y la necesidad de administración subcutánea. En este contexto, el desarrollo de inhibidores de PCSK9 de pequeño tamaño y administración oral podría representar una alternativa más accesible y práctica para el tratamiento de la hipercolesterolemia. (10) Si bien aún no se dispone de información sobre el precio que tendrán estos fármacos una vez comercializados, la incorporación de nuevas alternativas terapéuticas podría favorecer una mayor competencia en el mercado y, con ello, contribuir a reducir los costos de los tratamientos actualmente disponibles, independientemente de su precio final.

En los últimos años, han surgido nuevos datos que aportan evidencia sobre la eficacia hipolipemiente y el perfil de seguridad de estos agentes emergentes. (11-20) Previamente, nuestro grupo de investigación ha publicado una revisión sistemática sobre este tema. (21) No obstante, dada la aparición de nueva evidencia en el último año, el objetivo del presente estudio fue realizar una actualización mediante una revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de los inhibidores orales de PCSK9.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y extracción de datos: La presente revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (22) y fue registrada en PROSPERO. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura con el objetivo de identificar estudios que evaluaran inhibidores orales de PCSK9 publicados hasta el 20 de abril de 2026. Dos revisores independientes analizaron diversas bases de datos, incluyendo PubMed/MEDLINE, Scielo, Latindex, y la Cochrane Library, empleando tanto términos MeSH como palabras clave relevantes, entre ellas “oral PCSK9 inhibitors”, “AZD0780”, “Laroprovstat”, “MK-0616”, “Enlicitide”, “CVI-LM001”, “NNC0385-0434” y “DC371739”. En PubMed, los operadores booleanos se aplicaron de la siguiente forma: (“PCSK9 Inhibitors”[MeSH Terms] OR “PCSK9 inhibitor” [tiab]) AND (oral[tiab] OR orally[tiab]). En las bases de datos SciELO y Latindex, se

efectuaron búsquedas en texto libre empleando términos en inglés y sus equivalentes en español, tales como “PCSK9 inhibitors” e “inhibidores de PCSK9”, combinados con el término “oral”. Posteriormente, se llevó a cabo una revisión manual de títulos y resúmenes para identificar estudios clínicos relevantes. En la Cochrane Library, la búsqueda se efectuó en la base de datos CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials), utilizando términos como “PCSK9 inhibitors” y “oral”, con el objetivo de identificar ensayos clínicos aleatorizados.

También se exploró literatura gris, incluyendo registros en ClinicalTrials.gov, presentaciones en congresos y material disponible en sitios web de laboratorios. De forma complementaria, se utilizó la técnica de rastreo de referencias (*snowballing*) para identificar publicaciones adicionales. No hubo restricciones de idioma.

Criterios de inclusión y exclusión: Se consideraron elegibles los ensayos clínicos en humanos, específicamente estudios aleatorizados que evaluaran la eficacia hipolipemiente y la seguridad de inhibidores orales de PCSK9 en comparación con placebo u otras drogas hipolipemiantes. Se excluyeron artículos de opinión, revisiones narrativas o sistemáticas, así como estudios observacionales.

Variables de resultado: Se analizaron los cambios porcentuales en los parámetros lipídicos y la incidencia de eventos adversos clínicamente relevantes. Los marcadores lipídicos evaluados incluyeron C-LDL, colesterol no-HDL, apolipoproteína B (ApoB), triglicéridos y lipoproteína(a) [Lp(a)]. La seguridad se valoró mediante el análisis de todos los eventos adversos reportados. Asimismo, se consideraron los eventos adversos graves, definidos como aquellos que resultan en muerte, ponen en riesgo la vida, requieren hospitalización o prolongación de la misma, generan discapacidad significativa o son considerados clínicamente relevantes por el investigador.

Evaluación de calidad: El riesgo de sesgo se analizó utilizando la herramienta de la Colaboración Cochrane diseñada para tal fin. (23) El instrumento RoB-2 evalúa cinco dominios: proceso de aleatorización, desviaciones respecto a la intervención planificada, datos incompletos, medición de los desenlaces y selección de resultados reportados. Cada dominio fue clasificado como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “con algunas preocupaciones”, y se asignó una valoración global a cada estudio.

Análisis estadístico: Inicialmente se realizó una síntesis cualitativa de los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente, se llevó a cabo un metaanálisis en aquellos estudios que reportaron datos suficientes para su combinación cuantitativa. En relación con las dosis incluidas, para NNC0385-0434 y laroprovstat (AZD0780) se consideraron las dosis máximas reportadas, dado que aún no se ha definido la dosis óptima en fases avanzadas y ambos fármacos mostraron perfiles de seguridad aceptables. En el caso de enlicitide (MK-0616), se seleccionó la dosis de 18 mg en el estudio de Ballantyne et al., (11) por su similitud con la empleada en estudios posteriores (20 mg; programa CorReef), y la dosis de 20 mg en el estudio de Johns et al. (17) Para cada estudio se calcularon los cambios porcentuales en los parámetros lipídicos y la frecuencia de eventos adversos relevantes. Los resultados se expresaron como diferencia de medias (DM) o riesgo relativo (RR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). Cuando los datos no se reportaron como media y desviación estándar, se utilizaron métodos de conversión previamente descritos en la literatura. (24) La heterogeneidad entre estudios se evaluó mediante el estadístico I^2 . Se emplearon modelos de efectos fijos o aleatorios según el grado de heterogeneidad observado. Para comparar efectos entre subgrupos se utilizó la prueba

Z. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (bilateral). El análisis se realizó con el software estadístico R (versión 3.5.1). (25)

Análisis de sensibilidad: El análisis de sensibilidad se restringió a aquellos marcadores lipídicos con cinco o más estudios disponibles, dado que, en contextos con un número reducido de trabajos, la exclusión de un único estudio podría alterar de manera desproporcionada las estimaciones combinadas y comprometer la robustez de los resultados.

Sesgo de publicación: No se llevó a cabo una evaluación formal del sesgo de publicación debido al reducido número de estudios incluidos, lo que limita la validez de herramientas como los gráficos en embudo o las pruebas estadísticas específicas, cuya aplicación se recomienda únicamente cuando se dispone de un número suficiente de estudios.

RESULTADOS

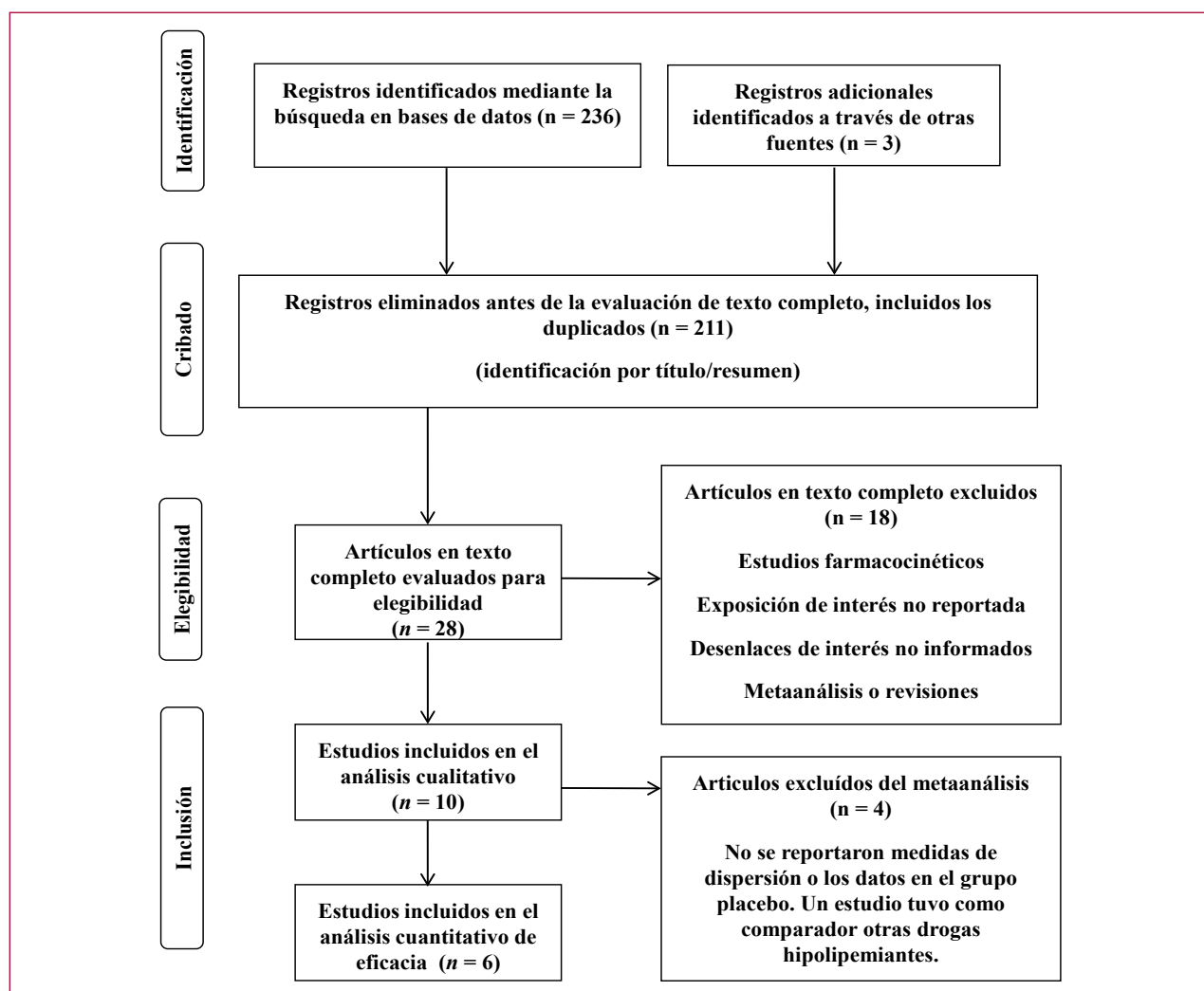
La estrategia de búsqueda permitió identificar un total de 239 registros. Tras la eliminación de 211 duplicados y estudios no relevantes, se evaluaron 28 artículos en texto completo, de los cuales 18 fueron excluidos por no reportar la exposición o los desenlaces de interés. El proceso de selección de los estudios se presenta en la Figura 1.

En el análisis cualitativo se incluyeron dos comunicaciones en formato de resumen (11, 17) y ocho artículos completos (12-16,18-20). De estos, seis estudios aportaron información suficiente sobre parámetros lipídicos para ser incluidos en la síntesis cuantitativa (metaanálisis). (13-15,17-19) La Tabla 1 resume las principales características de los estudios considerados en esta revisión sistemática.

La calidad de los estudios evaluados se puede apreciar en la Figura 2. Cabe señalar que aquellos trabajos disponibles únicamente en formato de resumen no fueron evaluados, debido a la información limitada que impide una valoración adecuada del riesgo de sesgo. De manera global, tres estudios fueron clasificados como de bajo riesgo de sesgo, mientras que cinco presentaron algunas preocupaciones. Estas se relacionaron principalmente con sesgos derivados de desviaciones respecto a la intervención planificada, la ausencia de datos completos en los desenlaces y la selección de los resultados informados.

En cuanto a la evaluación de la eficacia hipolipemiente, cuatro de los estudios incluidos en la síntesis cualitativa no pudieron ser integrados en el análisis cuantitativo.

Uno de ellos correspondió a un ensayo de fase 1 orientado a evaluar la seguridad, tolerabilidad y los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de laroprovstat, administrado tanto en monoterapia como en combinación con el tratamiento estándar (rosuvastatina). (16) En un subgrupo de 35 participantes con hipercolesterolemia (C-LDL entre 100 y 190 mg/dL), se indicó rosuvastatina 20 mg diarios durante 3 semanas, seguida de la administración de laroprovstat 30 mg o placebo por un período adicional. Tras esta fase inicial con rosuvastatina, laroprovstat 30 mg logró una reducción del C-LDL del 52 % (IC 95 %: -57 % a

Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios.

-45 %). Este estudio no fue incluido en el metaanálisis debido a que no se especificó con claridad el número de pacientes asignados a cada grupo, ni se informaron los cambios porcentuales en los niveles lipídicos en el grupo placebo.

El segundo trabajo, consistió en un pequeño ensayo clínico de fase 1b y controlado con placebo. (11) En este caso, la administración de CVI-LM001, a una dosis de 300 mg, redujo los niveles de C-LDL y ApoB en un 26,3 % y 17,4 % respecto de los valores basales en sujetos con hipercolesterolemia. No obstante, no fue posible incorporarlo al análisis cuantitativo debido a la ausencia de medidas de dispersión y a la falta de datos detallados del grupo placebo.

Un tercer estudio evaluó DC371739 en el contexto de un ensayo clínico de fase I. (12) En este caso, el C-LDL mostró una disminución significativa del 19,1 % en comparación con placebo, mientras que los triglicéridos y la ApoB se redujeron en un 27,1 % y 25,3 %,

respectivamente. Una vez más, la información disponible resultó insuficiente para el análisis cuantitativo, lo que impidió su incorporación al metaanálisis.

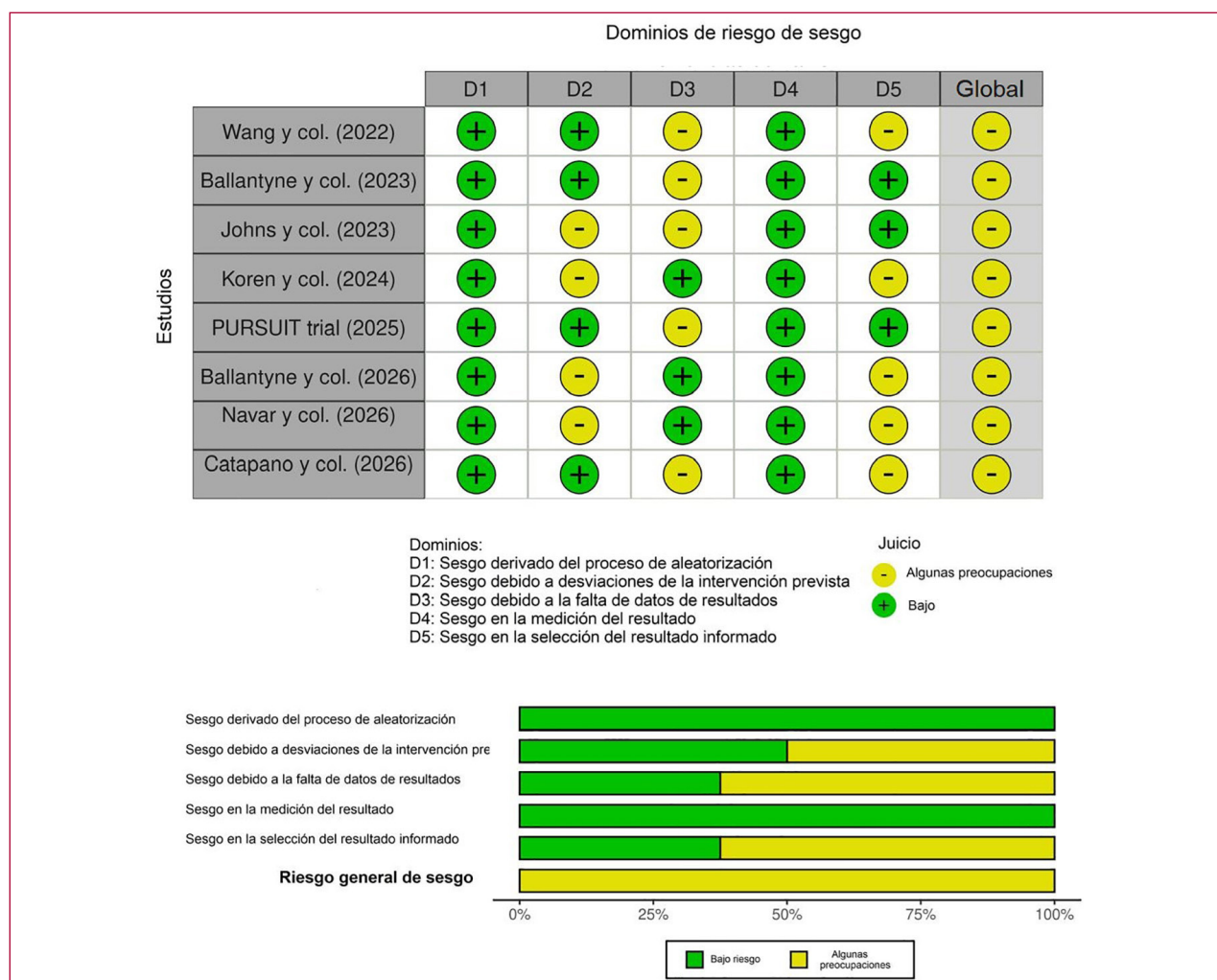
Finalmente, un cuarto estudio no fue considerado para el metaanálisis. (20) A diferencia de los anteriores, su exclusión no respondió a datos incompletos, sino a su naturaleza metodológica particular, ya que es el único estudio identificado que compara un inhibidor oral de PCSK9 frente a otras estrategias hipolipemiantes, lo que limitó su comparabilidad con el resto de la evidencia incluida. Se trata de un ensayo fase 3, aleatorizado, doble ciego y con comparador activo, en el que se incluyeron adultos en tratamiento con estatinas con enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa o con alto riesgo cardiovascular y niveles elevados de C-LDL. Los participantes fueron asignados a enlicítide, ácido bempedoico, ezetimibe o la combinación de estos dos últimos durante 56 días. El enlicítide logró una reducción del C-LDL del 64,6 % (IC 95 %: -68,3 % a

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Estudio (año)	Intervención	n	Población	Seguimiento (semanas)
Liu y col. (2020) (11)	CVI-LM001, 200 o 300 mg/ día versus placebo.	32	Sujetos chinos de entre 18 y 65 años con hipercolesterolemia leve (C-LDL $\geq 3,2$ mmol/L y $\leq 4,88$ mmol/L).	4
Wang y col. (2022) (12)	DC371739, 40 mg/día versus placebo.	20	Sujetos chinos con hipercolesterolemia.	4
Johns y col. (2023) (13)	Enlicitide, 10 or 20* mg/día versus placebo.	40	Pacientes en tratamiento con estatinas. La edad media fue de 57,7 años y el 67,5% eran hombres.	2
Ballantyne y col. (2023) (14)	Enlicitide, 18 mg/día* versus placebo.	152 [#]	Sujetos de entre ≥ 18 y ≤ 80 años que debían encuadrarse en una de las siguientes categorías: 1) enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica con C-LDL ≥ 70 y ≤ 160 mg/dL; 2) riesgo intermedio o alto con C-LDL ≥ 100 y ≤ 200 mg/dL; o 3) riesgo limítrofe con C-LDL ≥ 130 y ≤ 250 mg/dL. Los participantes se encontraban además bajo tratamiento hipolipemiente estable. La edad media fue de 62 años y el 51% eran hombres.	8
Koren y col. (2024) (15)	NNC0385-0434, 100 mg/día* versus placebo.	107 [#]	Individuos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (≥ 40 años) o con alto riesgo de presentarla (> 50 años), con niveles de C-LDL de al menos 70 mg/dL y en tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada y terapia hipolipemiente estable. La edad media fue de 64,3 años y el 69% eran hombres.	12
Vega y col. (2024) (16)	Laroprovstat, 30 mg/día* versus placebo.	35	Sujetos con hipercolesterolemia (C-LDL ≥ 100 mg/dL y ≤ 190 mg/dL) en tratamiento con rosuvastatina 20 mg.	4
PURSUIT trial (2025) (17)	Laroprovstat, 30 mg/día* versus placebo.	172 [#]	Pacientes con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dL y < 190 mg/dL, y triglicéridos < 400 mg/dL, en tratamiento con estatinas de intensidad moderada o alta en dosis estable, con o sin ezetimibe al inicio del estudio. La edad media fue de 62,4 años y el 52,1% eran hombres.	12
Ballantyne y col. (2026) (18)	Enlicitide, 10 or 20* mg/día versus placebo.	303	Personas de 18 años o más con hipercolesterolemia familiar heterocigota, en tratamiento hipolipemiente (al menos con estatinas de intensidad moderada o alta), y que presentaban un nivel de C-LDL ≥ 55 mg/dL con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, o un nivel de C-LDL ≥ 70 mg/dL sin antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La edad media fue de 52,4 años y el 49% eran hombres.	52
Navar y col. (2026) (19)	Enlicitide 20 mg/día versus placebo.	2909	Adultos con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y niveles de C-LDL ≥ 55 mg/dL, así como aquellos con riesgo cardiovascular intermedio/ alto con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dL. La edad media fue de 62,8 años y el 60,7% eran hombres.	52
Catapano y col. (2026) (20)	Enlicitide 20 mg/día versus ezetimibe 10 mg/día, ácido bempedoico 180 mg/día o la combinación de ácido bempedoico y ezetimibe en dichas dosis.	301	Adultos con antecedente de enfermedad cardiovascular aterosclerótica y niveles de C-LDL ≥ 55 mg/dL, así como aquellos con riesgo cardiovascular intermedio/ alto con niveles de C-LDL ≥ 70 mg/dL. La edad media fue de 64,5 años y el 63% eran hombres.	8

*Esta dosis fue seleccionada para su inclusión en el análisis cuantitativo de los lípidos.

[#] Suma de los participantes del brazo activo seleccionado y del brazo placebo.

Fig. 2. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión.

-60,9 %), significativamente superior a la observada con ácido bempedoico (-6,3 %; IC 95 %: -13,5 % a 0,8 %), ezetimibe (-27,8 %; IC 95 %: -32,3 % a -23,4 %) o su combinación (36,5 %; IC 95 %: -40,8 % a -32,2 %), con resultados consistentes también en ApoB y colesterol no-HDL (todas $p < 0,001$). La incidencia de eventos adversos fue similar entre los grupos.

El resto de los estudios ($n = 6$) pudo evaluarse cuantitativamente. En este caso, nuestro estudio mostró que los inhibidores orales de PCSK9 redujeron de manera significativa los niveles de C-LDL en comparación con placebo (DM -57,83 %; IC 95 %: -60,48 % a -55,18 %; $I^2 = 23,0$ %), así como los niveles de ApoB (DM -49,02 %; IC 95 %: -53,61 % a -44,42 %; $I^2 = 76,3$ %) (Figura 3). De forma similar, el tratamiento con estos fármacos se asoció con disminuciones significativas del colesterol no-HDL (DM -53,48 %; IC 95 %: -57,61 % a -49,36 %; $I^2 = 56,5$ %), los triglicéridos (DM -15,44 %; IC 95 %: -15,96 % a -14,92 %; $I^2 = 0,0$ %) y la Lp(a) (DM

-24,86 %; IC 95 %: -29,50 % a -20,21 %; $I^2 = 99,2$ %) respecto al placebo. (Figura 4)

En relación con la seguridad, de los nueve estudios que compararon un inhibidor oral de PCSK9 frente a placebo, seis reportaron eventos adversos totales y ocho eventos adversos graves, lo que permitió su análisis cuantitativo conjunto. Nuestros hallazgos no evidenciaron diferencias significativas en los desenlaces evaluados entre los inhibidores orales de PCSK9 y el placebo. (Figura 5)

El análisis de sensibilidad confirmó la robustez de los hallazgos en la reducción del C-LDL, ApoB y Lp(a). (Figuras 6 y 7)

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática y metaanálisis, el tratamiento con inhibidores orales de PCSK9 se asoció con reducciones significativas en los niveles lipídicos,

Fig. 3. Reducción porcentual del C-LDL y de los niveles de apolipoproteína B con inhibidores orales de PCSK9. Modelos de efectos fijos y aleatorios, diferencia de medias (DM), intervalos de confianza (IC) del 95% y estadístico I^2 .

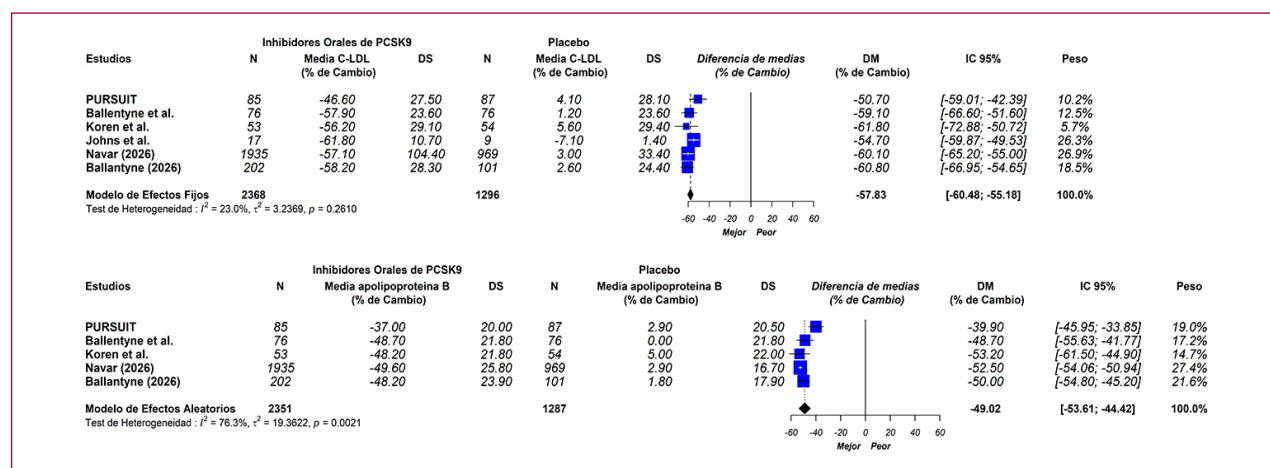
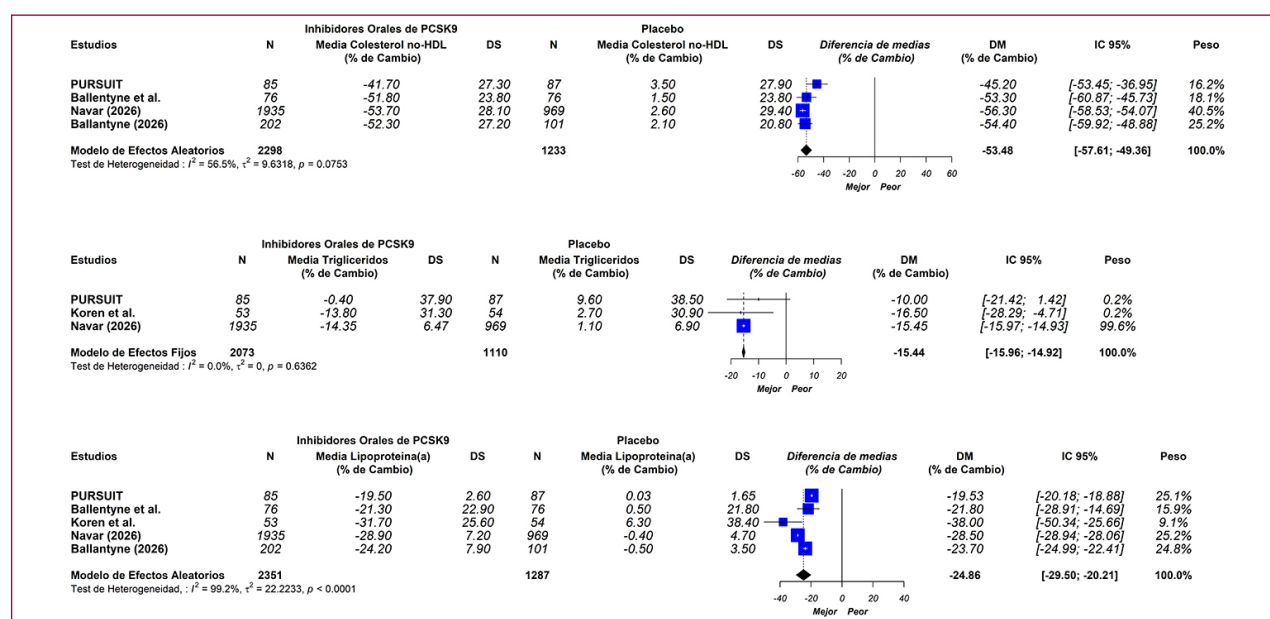


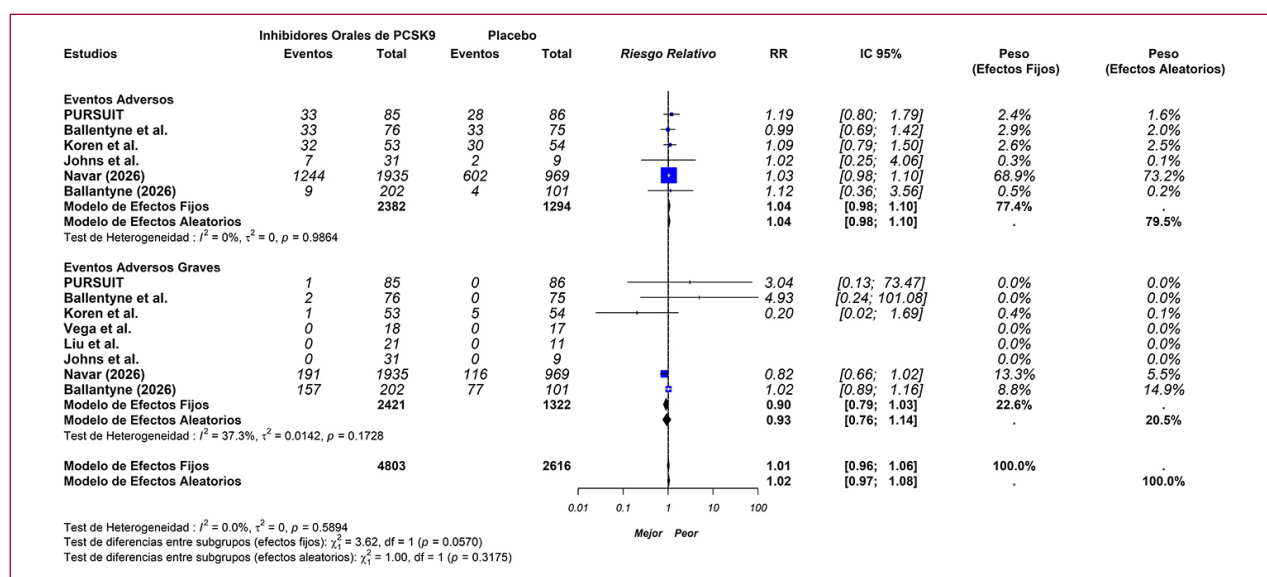
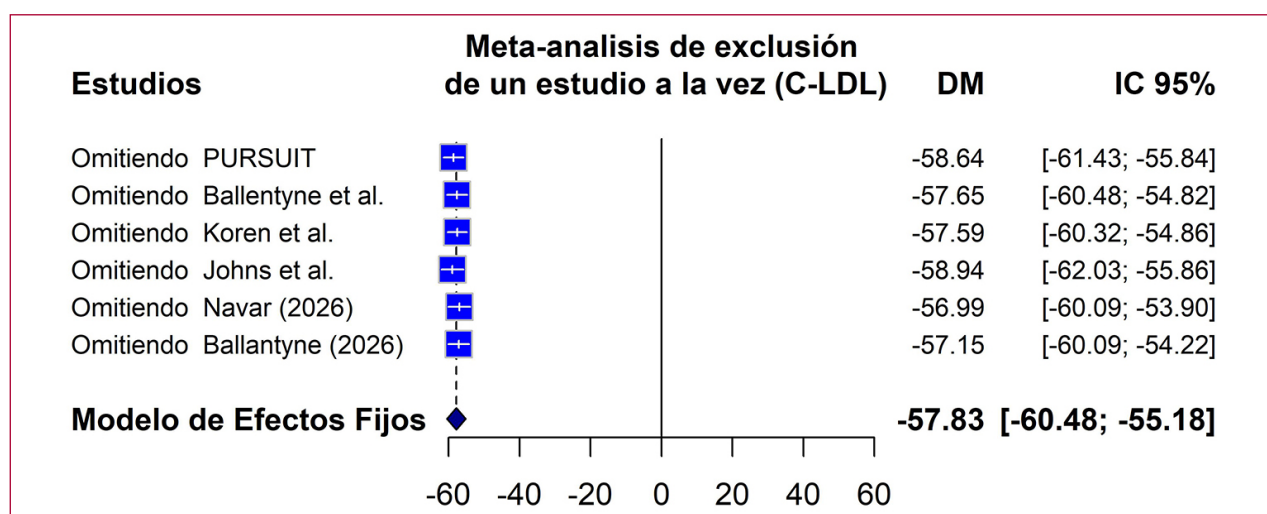
Fig. 4. Reducción porcentual de los niveles de colesterol no-HDL, triglicéridos y lipoproteína(a) con inhibidores orales de PCSK9. Modelos de efectos fijos y aleatorios, diferencia de medias (DM), intervalos de confianza (IC) del 95% y estadístico I^2 .



sin observarse diferencias en la incidencia de eventos adversos en comparación con el placebo.

La unión de PCSK9 con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) dirige a este receptor hacia la degradación lisosomal, impidiendo su reciclaje a la superficie del hepatocito y disminuyendo así la depuración de C-LDL circulante. (26) En consecuencia, la inhibición de PCSK9 aumenta la disponibilidad de LDLR funcionales en la membrana celular, lo que se traduce en una mayor eliminación de C-LDL del plasma.

Hasta el momento, se han desarrollado y aprobado diversas estrategias terapéuticas hipolipemiantes dirigidas a la inhibición de PCSK9. (27) Todas ellas se administran por vía subcutánea y actúan mediante dos mecanismos principales: la inhibición de la actividad funcional de PCSK9 en el espacio extracelular mediante anticuerpos monoclonales (alirocumab y evolocumab), o la disminución de su síntesis hepática a nivel intracelular mediante un ARN de interferencia pequeño de doble cadena (inclisiran). Recientemente, se ha aprobado un agente adicional con un meca-

Fig. 5. Análisis de seguridad. Modelos de efectos fijos y aleatorios, riesgo relativo (RR), intervalos de confianza (IC) del 95% y estadístico I^2 .**Fig. 6.** Análisis de sensibilidad de los estudios que evaluaron la reducción porcentual de C-LDL.

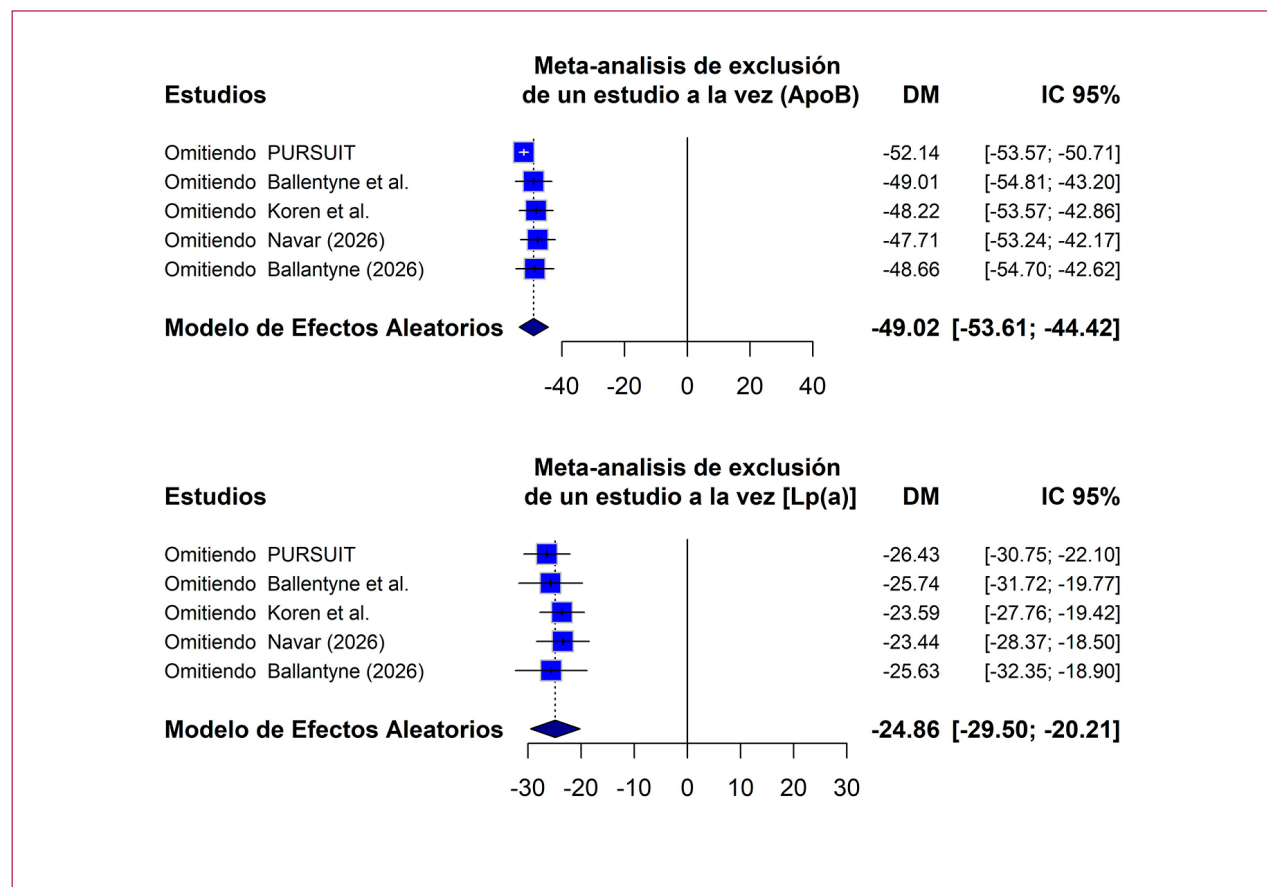
DM: diferencia media

nismo innovador. (28) Se trata de lerodalcibep, una proteína recombinante diseñada mediante la fusión de albúmina sérica humana con un dominio de unión tipo adnectina específico para PCSK9. Esta molécula ha demostrado reducir los niveles de C-LDL en un 50 % en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, así como en individuos con enfermedad cardiovascular o con alto riesgo cardiovascular. (29,30) Asimismo, un quinto fármaco ha sido evaluado en dos ensayos clínicos realizados en China, que han demostrado que el recaticimab, un anticuerpo monoclonal humanizado con vida media prolongada y dosificación menos frecuente, reduce los niveles de C-LDL aproximadamente en un 50 % en monoterapia

y hasta en un 62 % cuando se añade al tratamiento con estatinas. (31,32)

La administración subcutánea puede resultar incómoda y mal tolerada por muchos pacientes. Además, las terapias actuales dirigidas a PCSK9 son considerablemente más costosas que otras opciones disponibles, en particular los agentes hipolipemiantes orales, lo que constituye una importante barrera para el acceso a estos tratamientos. (33) En este contexto, se ha observado un creciente interés en el desarrollo de inhibidores orales de PCSK9 para la reducción del C-LDL. (10)

Nuestro estudio evaluó la evidencia actualmente disponible sobre cinco inhibidores orales de PCSK9. Tres agentes (enlicítide, laroprovstat y NNC0385-0434)

Fig. 7. Análisis de sensibilidad de los estudios que evaluaron la reducción porcentual de apolipoproteína B (ApoB) y lipoproteína(a) [Lp(a)].

DM: diferencia media

fueron incluidos en el análisis cuantitativo, mostrando reducciones significativas en los niveles de C-LDL y ApoB, en concordancia con las reportadas para los inhibidores inyectables de PCSK9. (34,35) La reducción $\geq 50\%$ en los niveles de C-LDL constituye un resultado clínicamente relevante, dado que representa un objetivo fuertemente recomendado por las guías actuales, particularmente en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular. (3-5) Por otro lado, la reducción observada en los niveles de ApoB también es de gran importancia clínica, ya que este marcador refleja con mayor precisión el número total de partículas aterogénicas y ha sido propuesto como un objetivo lipídico adicional en pacientes de alto riesgo que ya han alcanzado la meta de C-LDL. (4, 36) Si bien el desarrollo e investigación de enlicítide y laroprovstat continúan avanzando, es importante destacar que, a finales de 2022, el desarrollo de NNC0385-0434 fue discontinuado por razones estratégicas del patrocinador. (37) En contraste, la reducción del C-LDL con los otros dos agentes (DC371739 y CVI-LM001) fue más modesta, situándose aproximadamente entre el 19 % y el 26 %.

La variabilidad observada entre los distintos fármacos podría atribuirse, al menos en parte, a diferencias en sus mecanismos de acción subyacentes. Los inhibidores orales de PCSK9 comprenden moléculas estructuralmente diversas que actúan en distintos niveles del eje PCSK9-LDLR. (10) Los inhibidores a nivel transcripcional, como DC371739 y CVI-LM001, disminuyen la expresión de PCSK9 mediante la interferencia con la transcripción mediada por el factor nuclear hepatocitario 1α y la estabilización del ARNm del LDLR (38,39); adicionalmente, CVI-LM001 activa la AMPK hepática, lo que reduce la síntesis de triglicéridos y favorece la oxidación de ácidos grasos. En contraste, el laroprovstat se une directamente a PCSK9, mientras que los péptidos macrocíclicos como enlicítide y NNC0385-0434 imitan el dominio EGF-A del LDLR o se unen a la superficie catalítica de PCSK9, bloqueando así la interacción entre PCSK9 y el LDLR. (40)

Otro hallazgo relevante de nuestro metaanálisis es que los inhibidores orales de PCSK9 pueden reducir de manera significativa los niveles de Lp(a), en aproximadamente un 25 %. Este efecto es concordante con lo reportado previamente para otras estrategias de

inhibición de PCSK9, como los anticuerpos monoclonales (29 %) y el inclisiran (22 %). (41) No obstante, aunque algunos datos preliminares sugieren que el beneficio cardiovascular asociado a la inhibición de PCSK9 podría ser más pronunciado en pacientes con niveles basalmente elevados de Lp(a), el impacto clínico de esta reducción sobre dicha lipoproteína aún no ha sido plenamente definido. (42)

El estudio CORALreef AddOn demostró que el enclitide logró reducciones significativamente mayores del C-LDL en comparación con terapias orales no estatínicas de uso habitual (ácido bempedoico, ezetimibe y su combinación) en pacientes en tratamiento con estatinas. (20) Si bien este estudio no fue incluido en el análisis cuantitativo debido a la ausencia de un grupo placebo, el análisis de la rama tratada con el inhibidor oral de PCSK9 mostró, a las 8 semanas, una reducción media del C-LDL del 64,6 %. Esta magnitud es comparable a la observada previamente en estudios con anticuerpos monoclonales inyectables y resulta consistente con los hallazgos globales del presente metaanálisis. Hallazgos concordantes se evidencian al analizar otros marcadores aterogénicos, como la ApoB, el colesterol no-HDL y la Lp(a).

Finalmente, este metaanálisis no evidenció preocupaciones relevantes de seguridad. La administración oral de estos fármacos elimina las reacciones en el sitio de inyección propias de la vía subcutánea utilizada por sus predecesores, lo que constituye una potencial ventaja clínica. Sin embargo, el corto período de seguimiento en muchos de los estudios incluidos limita la capacidad de evaluar completamente la seguridad sostenida en el tiempo. De hecho, los ensayos clínicos aleatorizados no constituyen el diseño más adecuado para la detección y evaluación de efectos adversos raros, tardíos y/o inesperados relacionados con la seguridad de los fármacos. (43) Asimismo, las poblaciones altamente homogéneas derivadas de criterios de inclusión restrictivos hacen que estos estudios no resulten apropiados para describir de manera integral el perfil de seguridad de los medicamentos.

En el contexto de objetivos de reducción lipídica cada vez más exigentes que con frecuencia no se alcanzan en la práctica clínica (44-45), el desarrollo de nuevas terapias hipolipemiantes representa un avance relevante. Serán necesarios futuros estudios a gran escala para confirmar su eficacia y seguridad, así como para verificar el impacto cardiovascular de estas nuevas drogas. (46)

Este metaanálisis presenta varias limitaciones. En primer lugar, se observó heterogeneidad clínica entre los estudios, derivada de diferencias en las características de las poblaciones incluidas, y en algunos casos también se evidenció una heterogeneidad estadística considerable. En segundo lugar, la falta de información detallada en algunos estudios originales limitó una evaluación completa de su calidad metodológica. En

tercer lugar, el bajo número de estudios incluidos reduce la potencia de las pruebas formales para detectar sesgo de publicación y limita la realización de análisis de sensibilidad, que en este trabajo se restringieron al C-LDL, ApoB y Lp(a). Finalmente, para algunos de los agentes evaluados, la dosis óptima aún no ha sido establecida de manera definitiva en estudios clínicos de fases más avanzadas.

CONCLUSIÓN

De acuerdo con la evidencia sintetizada en esta revisión sistemática, los inhibidores orales de PCSK9 podrían ofrecer una eficacia hipolipemiente comparable a la observada con otras estrategias de inhibición de PCSK9 administradas por vía subcutánea. Además, un ensayo clínico aleatorizado demostró que, en pacientes tratados con estatinas, estos fármacos son más eficaces que otras alternativas como el ezetimibe o el ácido bempedoico para la reducción del C-LDL. En términos de seguridad, no se identificaron señales relevantes. No obstante, es importante destacar que la evidencia disponible hasta el momento sigue siendo limitada y preliminar; basada en un número reducido de estudios. En este contexto, los ensayos clínicos actualmente en curso serán clave para aportar información más robusta y definitiva.

DECLARACIONES

Autoría: Todos los autores mencionados cumplen con los criterios de autoría establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) para este artículo, asumen la responsabilidad por la integridad del trabajo en su conjunto y han aprobado la versión final para su publicación.

Contribuciones de los autores: WM y ML participaron en la concepción y el diseño del estudio. WM, LB y GG contribuyeron a la recolección de los datos. La interpretación de los resultados y el análisis estadístico fueron realizados por WM y ML. WM, ML, JPN y GG redactaron el manuscrito. Todos los autores realizaron una revisión crítica del documento final.

Financiamiento: Este estudio y la publicación del presente artículo no recibieron financiación ni patrocinio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses relacionados con las drogas analizadas en este estudio.

Aprobación ética: Este trabajo se basa en estudios previamente publicados y no incluye investigaciones realizadas por los autores en seres humanos ni en animales.

Utilización de inteligencia artificial: Durante la preparación del manuscrito se empleó una herramienta de inteligencia artificial (ChatGPT, OpenAI) exclusivamente para mejorar aspectos de estilo y redacción. La herramienta no intervino en la generación de contenido científico, el análisis de los datos ni la interpretación de los resultados. Los autores asumen la responsabilidad plena por el contenido final del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:473-83. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000330>.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
3. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;ehaf190. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>.
4. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2026:S0735-1097(25)10254-4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.11.016>.
5. Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, et al. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023;91 (Suplemento 3): 1-190. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3>
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
8. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>.
9. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.
10. Ferri N, Marodin G. Emerging oral therapeutic strategies for inhibiting PCSK9. *Atheroscler Plus* 2024;59:25-31. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2024.11.003>.
11. Koren MJ, Vega RB, Agrawal N, Xu Y, Barbour AM, Yu H, et al. An Oral PCSK9 Inhibitor for Treatment of Hypercholesterolemia: The PURSUIT Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1996-2007. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.03.499>.
12. Vega R, Garkaviy P, Knöchel J, Barbour A, Rudvik A, Laru J, et al. AZD0780, the first oral small molecule PCSK9 inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia: Results from a randomized, single-blind, placebo-controlled phase 1 trial. *Atherosclerosis* 2024;395:118514. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118514>.
13. Johns DG, Campeau LC, Banka P, Bautmans A, Bueters T, Bianchi E, et al. Orally Bioavailable Macrocyclic Peptide That Inhibits Binding of PCSK9 to the Low Density Lipoprotein Receptor. *Circulation* 2023;148:144-58. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063372>.
14. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, et al. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:1553-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.018>.
15. Koren MJ, Descamps O, Hata Y, Hengeveld EM, Hovingh GK, Ikonidis I, et al. PCSK9 inhibition with orally administered NNC0385-0434 in hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024;12:174-83. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00325-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00325-X).
16. Wang J, Zhao J, Yan C, Xi C, Wu C, Zhao J, et al. Identification and evaluation of a lipid-lowering small compound in preclinical models and in a Phase I trial. *Cell Metab* 2022;34:667-80.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.03.006>.
17. Liu J, Jiang B, Zhao S, Cai S, Huang M, Fang P, et al. Abstract 12579: CVI-LM001, a first-in-class novel oral PCSK9 modulator, lowers plasma ldl-c and reduces circulating PCSK9 in preclinical animal models and in hyperlipidemic human subjects. *Circulation* 2020;142(Suppl_3). https://doi.org/10.1161/circ.142.suppl_3.1257.
18. Ballantyne CM, Gellis L, Tardif JC, Banka P, Navar AM, Asprusten EA, et al. Efficacy and Safety of Oral PCSK9 Inhibitor Enlclitide in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2026;335:129-39. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.20620>.
19. Navar AM, Mikhailova E, Catapano AL, Banka P, Blom DJ, Cadena A, et al. A Placebo-Controlled Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor Enlclitide. *N Engl J Med* 2026;394:529-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511002>.
20. Catapano AL, Mikhailova E, Navar AM, Banka P, Corral P, Saxena M, et al. Oral PCSK9 Inhibitor Enlclitide Versus Oral Nonstatin Therapies: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2026:S0735-1097(26)05832-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.03.036>.
21. Masson W, Lobo M, Giunta G, Barbagelata L, Nogueira JP. Lipid-Lowering Efficacy and Safety of Oral Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Ther* 2026;43:304-16. <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03418-x>.
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hofmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Br Med J* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
23. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. Rob 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Br Med J*. 2019;28:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
24. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:135. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>.
25. Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Soft* 2010;36:1-48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.
26. Libby P, Tokgözoğlu L. Chasing LDL cholesterol to the bottom - PCSK9 in perspective. *Nat Cardiovasc Res* 2022;1:554-61. <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00085-x>.
27. Coppinger C, Movahed MR, Azemawah V, Peyton L, Gregory J, Hashemzadeh MA. Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2022;27:1-14. <https://doi.org/10.1177/10742484221100107>.
28. Zhuang-Yan A, Blair HA. Lerodalcibep: First Approval. *Drugs* 2026;86:1133-9. <https://doi.org/10.1007/s40265-026-02317-x>.
29. Klug EQ, Llerena S, Burgess LJ, Fourie N, Scott R, Vest J, et al. Efficacy and Safety of Lerodalcibep in Patients With or at High Risk of Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024;9:800-7. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.1659>.
30. Raal F, Fourie N, Scott R, Blom D, De Vries Basson M, Kayikcioglu M, et al. Long-term efficacy and safety of Lerodalcibep in heterozygous Familial hypercholesterolaemia: the LiBerate HeFH trial. *Eur Heart J* 2023;44:4272-80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad596>.
31. Sun Y, Lv Q, Guo Y, Wang Z, Huang R, Gao X, et al. Recaticimab as Add-On therapy to Statins for nonfamilial hypercholesterolemia: the randomized, phase 3 REMAIN-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:2037-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.09.012>.

32. Xu M, Wang Z, Zhang Y, Liu Y, Huang R, Han X, et al. Recatimab monotherapy for nonfamilial hypercholesterolemia and mixed hyperlipemia: the phase 3 REMAIN-1 randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2024;84:2026-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.035>.
33. Mansfield BS, Mohamed F, Larouche M, Raal FJ. The Hurdle of Access to Emerging Therapies and Potential Solutions in the Management of Dyslipidemias. *J Clin Med* 2024;13:4160. <https://doi.org/10.3390/jcm13144160>.
34. Jha M, Agrawal SP, Maheta D, Bhattacharjee P, Jain H, Zacks J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in statin-treated patients with cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Biol Ther* 2025;25:749-59. <https://doi.org/10.1080/14712598.2025.2511063>.
35. Cheng Z, Gao M, Liu Y, Yan W, Zhang Z, Jiao N, et al. Safety and efficacy of inclisiran in treating hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2025;35:103779. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.10.017>.
36. Lorenzatti A, Lynch S, Masson W, Nogueira JP, Berg G, et al. Documento de posición intersocietario sobre apolipoproteína B. *Rev Argent Cardiol* 2025;93 (Suplemento 12): 1-12. <https://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v93.s12>.
37. Tokgözoğlu L, Pirillo A, Catapano AL. Oral PCSK9 Inhibitors: Will They Work? *Curr Atheroscler Rep* 2025;27:53. <https://doi.org/10.1007/s11883-025-01299-7>.
38. Li H, Dong B, Park SW, Lee HS, Chen W, Liu J. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine. *J Biol Chem* 2009;284:28885-95. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.052407>.
39. Kong W, Wei J, Abidi P, Lin M, Inaba S, Li C, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med* 2004;10: 1344-51. <https://doi.org/10.1038/nm1135>.
40. Burnett JR, Hooper AJ. MK-0616: an oral PCSK9 inhibitor for hypercholesterolemia treatment. *Expert Opin Investig Drugs* 2023;32:873-8. <https://doi.org/10.1080/13543784.2023.2267972>.
41. Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, Carugo S, Catapano AL, Casula M, et al. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2025;408:120420. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120420>.
42. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139:1483-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184>.
43. Sawchik J, Hamdani J, Vanhaeverbeek M. Randomized clinical trials and observational studies in the assessment of drug safety. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2018;66:217-25. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.03.133>.
44. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur* 2023;29:100624. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100624>.
45. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovvas P, Bray S, Kiru G, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279-89. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047>.
46. CORALreef Outcomes (Enlicitide Decanoate, MK-0616) Cardiovascular Outcomes Study (MK-0616-015) [Internet]. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06008756> (NCT06008756).

Brecha terapéutica en pacientes de muy alto riesgo con enfermedad cardiorenal: análisis de la implementación de terapias basadas en la evidencia

Treatment Gap in Very High-Risk Patients with Cardiorenal Disease: An Analysis of the Implementation of Evidence-Based Therapies

EZEQUIEL H. FORTE¹, MTSAC , CARINA ADJIMAN² , CECILIA ARAYA³ , YANINA M.N. CASTAÑO⁴ , MARÍA J. CONFORTI⁵, GUILLERMO DE MARZIAN⁶, ALICIA ELBERT⁶ , GUSTAVO M.M. LAVENIA² , MARTÍN A. MARASCHIO⁷ , DIEGO NOVIELLI⁸, MTSAC , FABIANA P. VÁZQUEZ⁹, MARÍA F. ARANGUREN⁵

RESUMEN

Introducción: En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiorenal, diversas terapias reducen los eventos cardiovasculares y renales. Sin embargo, su implementación en la práctica clínica continúa siendo subóptima.

Objetivo: Cuantificar la brecha terapéutica en pacientes con DM2 y enfermedad cardiorenal de muy alto riesgo mediante un índice proporcional, diferenciando indicaciones de clase IA y IIA, y evaluar los factores clínicos asociados.

Material y métodos: Estudio observacional basado en datos recolectados prospectivamente del registro FERICODIAB. Se incluyeron 367 adultos con DM2 e insuficiencia cardíaca (IC) y/o enfermedad renal crónica (ERC). Se establecieron criterios de elegibilidad terapéutica según guías internacionales y se construyó un índice ponderado de brecha terapéutica (IBT-prop), comprendido entre 0 (ausencia de brecha) y 1 (brecha completa). Los factores asociados se evaluaron mediante regresión lineal multivariada y, como análisis de sensibilidad, regresión beta.

Resultados: La edad media fue 70,0 ± 11,1 años; el 61,6% eran hombres, el 80,7% presentaba ERC y el 25,6%, IC. El IBT-IA medio fue 0,491 (mediana: 0,483), y el 45,4% presentó un valor >0,5. El IBT-IIA medio fue 0,454 (mediana: 0,778), y el 51,2% presentó un valor >0,5. Las mayores brechas correspondieron a finerenona (98,5%), agonistas del receptor de GLP-1 GLP-1 (arGLP-1) (84,4%) y las combinaciones finerenona+iSGLT2 (97,7%) e iSGLT2+arGLP-1 (90,9%). Una mayor edad, mayor índice de masa corporal y sexo femenino se asociaron con mayor brecha en el modelo lineal, aunque las asociaciones de edad y sexo femenino perdieron significación en la regresión beta.

Conclusión: Existe una brecha importante entre las recomendaciones y su implementación, especialmente para las terapias cardiorenales más recientes y las combinaciones recomendadas. Se requieren estrategias sistemáticas y transdisciplinarias para optimizar su utilización.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2 - Enfermedad renal crónica - Insuficiencia cardíaca - Enfermedad cardiovascular - Brecha terapéutica - Tratamiento basado en la evidencia

ABSTRACT

Background: In patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiorenal disease, various therapies reduce cardiovascular and renal events. However, their implementation in clinical practice remains suboptimal.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:314-322. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21027>

Recibido: 03/05/2026 - Aceptado: 24/06/2026

Dirección para correspondencia: Ezequiel Forte. Correo electrónico: ezeforte@yahoo.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Centro diagnóstico cardiovascular (CENDIC), Concordia, Entre Ríos, Argentina

² Clínica Nefrón, Rosario, Santa Fe, Argentina.

³ Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁴ CNO Centro Nefrológico Olavarría, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁵ Práctica Privada

⁶ Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA), Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁷ Hospital Municipal "Dr. Ángel Pintos", Azul, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁸ Hospital Cuenca Alta Néstor Kirchner, Cañuelas, Provincia de Buenos Aires, Argentina

⁹ Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Objective: To quantify the treatment gap in patients with T2DM and very high-risk cardiorenal disease using a proportional index that differentiates between Class IA and IIA indications, and to evaluate associated clinical factors.

Methods: An observational study based on data collected prospectively from the FERICODIAB registry. The study included 367 adults with T2DM and heart failure (HF) and/or chronic kidney disease (CKD). Therapeutic eligibility criteria were established according to international guidelines, and a weighted treatment gap index (IBT-prop), ranging from 0 (no treatment gap) to 1 (complete treatment gap), was developed. Associated factors were evaluated using multivariate linear regression and, as a sensitivity analysis, beta regression was performed.

Results: The mean age was 70.0 ± 11.1 years; 61.6% were men, 80.7% had CKD, and 25.6% had HF. The mean IBT-IA was 0.491 (median: 0.483), and 45.4% had an IBT-IA >0.5 . The mean IBT-IIA was 0.454 (median: 0.778), and 51.2% had an IBT-IIA >0.5 . The largest gaps were observed for finerenone (98.5%), GLP-1 receptor agonists (84.4%), and the combinations of finerenone + SGLT2 inhibitors (97.7%) and SGLT2 inhibitors + GLP-1 receptor agonists (90.9%). Older age, higher body mass index, and female sex were associated with a larger treatment gap in the linear model, although the associations with age and female sex were no longer statistically significant in the beta regression model.

Conclusion: There is a significant treatment gap between recommendations and their implementation, particularly for the most recent cardiorenal therapies and recommended combination therapies. Systematic and interdisciplinary strategies are needed to optimize their use.

Key words: Type 2 diabetes mellitus - Chronic kidney disease - Heart failure - Cardiovascular disease - Treatment gap - Evidence-based treatment

INTRODUCCIÓN

La carga global de enfermedad cardiorenal asociada a la diabetes tipo 2 (DM2) ha aumentado de manera sostenida en las últimas décadas. (1) La coexistencia de enfermedad cardiovascular (ECV), insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad renal crónica (ERC) configura un fenotipo de muy alto riesgo, caracterizado por una progresión acelerada y una elevada tasa de eventos clínicos adversos. En este contexto, el desarrollo de nuevas terapias con impacto cardiorenal ha modificado de manera sustancial el enfoque terapéutico. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) y, más recientemente, los antagonistas del receptor de mineralocorticoides no esteroideos como la finerenona, han demostrado reducir eventos cardiovasculares, hospitalizaciones por IC y progresión de la enfermedad renal, independientemente del control glucémico. (2) Como consecuencia, múltiples guías internacionales han incorporado estas terapias con recomendaciones con alta fuerza de indicación y elevado nivel de evidencia en pacientes con diabetes y enfermedad cardiorenal.

Sin embargo, a pesar de la solidez de la evidencia disponible, diversos estudios han demostrado una marcada discrepancia entre las recomendaciones de las guías y su implementación en la práctica clínica. En poblaciones con DM2 y ECV establecida, la utilización de terapias basadas en evidencia sigue siendo subóptima, con una baja proporción de pacientes que reciben combinaciones terapéuticas completas. (3) Este fenómeno, conocido como “brecha terapéutica”, representa una fuente relevante de riesgo residual potencialmente evitable.

Las brechas en el manejo cardiometabólico son alarmantes. Por ejemplo, en una población de 155 958 pacientes en Estados Unidos con DM2 y ECV ateros-

clerótica establecida, solo el 2,7 % recibía las terapias indicadas basadas en la evidencia. (4)

En un estudio realizado en 2019 en la República Argentina, se observó que solo el 12,8 % de los pacientes con DM2 y ECV recibían iSGLT2 y el 3,04 % arGLP-1. (5)

No se han descrito métricas integradas específicamente diseñadas para cuantificar esta brecha mediante la estratificación de las indicaciones según su clase de recomendación y la ponderación predefinida de las terapias de acuerdo con su importancia clínica relativa.

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue cuantificar la brecha terapéutica en pacientes con DM2 y enfermedad cardiorenal de muy alto riesgo mediante un índice proporcional, diferenciando terapias según su clase de recomendación (Clase IA y Clase IIA), y evaluar los factores clínicos asociados a una mayor omisión de terapias basadas en la evidencia

MATERIAL Y MÉTODOS

El grupo FERICODIAB recabó información de pacientes adultos con DM2 para el estudio de ferropenia. Se recopilaban en forma prospectiva datos de sujetos con DM2 con anemia actual o previa, DM2 con IC y/o DM2 con ERC. De 505 pacientes del registro FERICODIAB, 4 fueron eliminados por incorporación fuera de criterios de inclusión y 14 por datos inconsistentes. De los 487 pacientes restantes se recabaron datos de 367 pacientes que presentaban IC y/o ERC definidos por los investigadores con base en los antecedentes personales (diagrama de flujo en la Figura 1).

Se recolectaron variables demográficas, clínicas y bioquímicas, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), duración de la diabetes, hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión arterial, función renal (tasa de filtrado glomerular estimada, TFGe), albuminuria y relación albúmina creatinina urinaria (RAC), otras comorbilidades y tratamiento actual. Se

definió como ECV a la presencia de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y/o enfermedad vascular periférica.

Se definieron criterios de elegibilidad por terapia y por clase de recomendación (IA y IIA). Las clases de recomendación se basaron en guías internacionales contemporáneas (ADA/EASD, (6), KDIGO, (7) y ESC, (8) unificadas por consenso del grupo de investigadores principales del estudio, tomando la premisa primaria de que se trata de una población con DM2 asociada a antecedentes de ERC y/o IC.

Con base en las guías citadas se definieron:

Indicaciones IA

1. iSGLT2 para todos los pacientes con TFG ≥ 20 mL/min/1,73 m².
2. arGLP-1 para todos los pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 27 kg/m² + ECV y/o ERC con una TFGe > 15 mL/min/1,73m².
3. Antiagregantes para todos los pacientes con ECV establecida y hemoglobina (Hb) > 12 g/dL (mujeres) o > 13 g/dL (hombres).
4. Estatinas para todos los pacientes entre 40 y 75 años.
5. Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA) para pacientes con hipertensión arterial (HTA) y ERC o pacientes con HTA y ECV establecida.
6. Finerenona para pacientes con ERC con RAC ≥ 30 mg/g y TFGe ≥ 25 mL/min/1,73 m².

Indicaciones IIA

1. Terapia combinada de iSGLT2 y arGLP-1 para pacientes con ECV establecida y TFGe ≥ 15 mL/min/1,73m².
2. iSRAA para todos los pacientes con HTA.
3. Terapia combinada de finerenona e iSGLT2 para pacientes con RAC ≥ 100 mg/g y TFGe entre 30–90 mL/min/1,73m².

Construcción de un índice de brecha terapéutica

Para cuantificar la brecha terapéutica se desarrolló un índice compuesto ponderado (IBT-prop), basado en la metodología de construcción de indicadores compuestos (*composite performance measures* o *composite quality indicators*), utilizada para integrar múltiples indicadores de calidad asistencial en una única medida resumen. (9) Cada intervención farmacológica recomendada recibió un peso predefinido de acuerdo con su importancia relativa dentro del manejo integral del síndrome cardiorrenometabólico. La asignación de los pesos fue establecida *a priori* por el grupo investigador considerando la amplitud y consistencia de la evidencia disponible sobre reducción de eventos cardiovasculares y renales, el impacto sobre múltiples dominios del síndrome cardiorrenometabólico y el rol de cada intervención dentro de las recomendaciones contemporáneas de las principales guías internacionales. Bajo este esquema, los inhibidores de SGLT2 y los agonistas del receptor de GLP-1 recibieron un peso de 2,0; la finerenona un peso de 1,5; y las estatinas, los iSRAA y la terapia antiagregante un peso de 1,0.

El IBT-prop se calculó como la suma de los pesos correspondientes a las terapias indicadas y no prescritas, dividida por la suma de los pesos de todas las terapias indicadas para cada paciente, obteniéndose un índice continuo entre 0 (ausencia de brecha terapéutica) y 1 (brecha terapéutica completa).

Análisis estadístico

Se describieron brechas por terapia entre los pacientes elegibles, distribuciones del IBT y comparaciones por subgrupos. Se evaluaron predictores independientes del IBT para las indicaciones IA (IBT-IA) e indicaciones IIA (IBT-IIA)

mediante regresión lineal multivariada donde las variables independientes (predictores) fueron edad, sexo, IMC, HbA1c, duración de diabetes, IC, ERC, ECV, HTA, dislipidemia (DLP) y tabaquismo (TBQ). Dado que el IBT es una variable acotada entre valores de 0 y 1, el análisis principal se realizó mediante regresión lineal por su interpretabilidad clínica, y adicionalmente se realizó regresión beta como análisis de sensibilidad.

Se utilizaron EPIINFO, R y JAMOVI para todos los análisis.

Consideraciones éticas

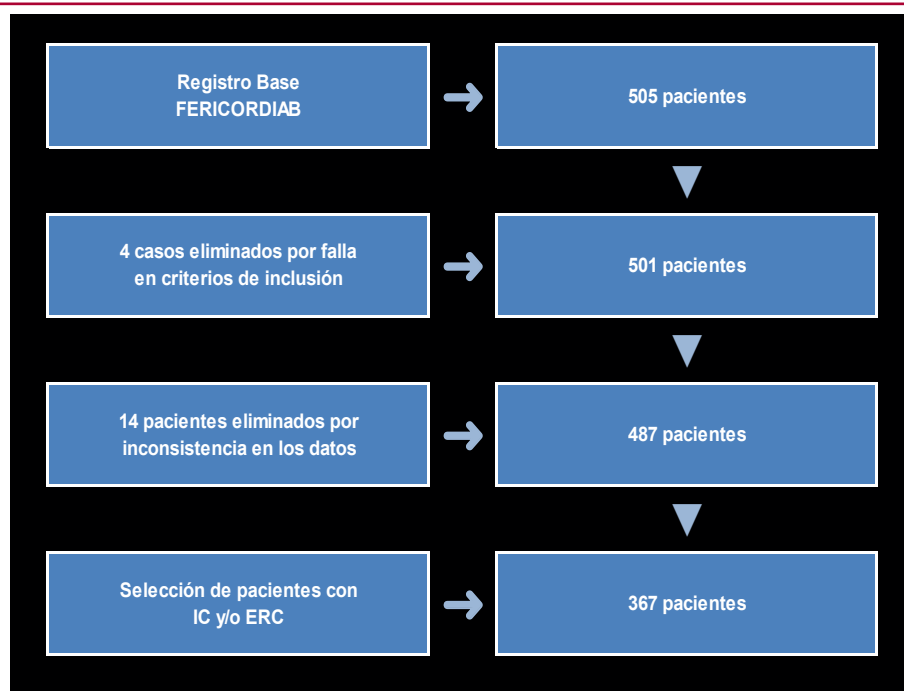
El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología con código de registro número 8426, acorde con las normativas internacionales para la investigación clínica incluidas las Directrices de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. (10)

RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 367 pacientes con una edad media de $70,0 \pm 11,1$ años, 226 (61,6 %) de sexo masculino. La prevalencia de HTA fue del 92,1 % (n = 338) y de DLP de 86,1 % (n = 316), mientras que el antecedente de TBQ se observó en el 6,5 % (n = 24). El IMC medio fue de $30,9 \pm 6,1$ kg/m², y la duración media de la DM2 fue de $16,0 \pm 9,9$ años, reflejando una enfermedad metabólica de larga evolución. La enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) estuvo presente en el 33,5 % (n = 123). Desde el punto de vista cardiorrenal, una TFGe < 60 mL/min/1,73 m² se observó en 195 participantes (53,1 %). Al considerar la definición analítica de ERC utilizada en el estudio –TFGe < 60 mL/min/1,73 m² o albuminuria > 30 mg/g–, 296 participantes (80,7 %) cumplieron criterios, de los cuales 61 presentaban además IC. La albuminuria resultó en una mediana de 48,3 y en un rango intercuartilo de 15 a 201 mg/gr en las 309 determinaciones disponibles. La IC estuvo presente en 94 participantes (25,6 %) y 61 (16,6 %) presentaron coexistencia de IC y ERC, definida esta última como TFGe < 60 mL/min/1,73 m² o RAC > 30 mg/g. En cuanto a la ECV, el 27,5 % (n = 101) presentó enfermedad coronaria, el 6,8 % (n = 25) antecedente de enfermedad cerebrovascular y el 14,7 % (n = 54) enfermedad vascular periférica. En conjunto, estos datos describen una cohorte de edad avanzada, con DM2 de larga evolución y muy alta carga de comorbilidad cardiorrenal, representativa de una población de muy alto riesgo cardiovascular y renal. En la Tabla 1 observamos las características basales de la población.

El IBT-IA medio fue 0,491 con una mediana de 0,483; el 45,4 % de los pacientes presentó IBT-IA $> 0,5$. El IBT-IIA medio fue 0,454 con una mediana de 0,778, el 51,2 % presentó IBT-IIA $> 0,5$. (Figura 2). La brecha terapéutica fue heterogénea entre las recomendaciones de clase IIa: alcanzó el 90,6 % para la combinación iSGLT2–arGLP-1 y el 98,5 % para finerenona–iSGLT2, mientras que fue del 8,9 % para iRASS.

La Figura 3 muestra la proporción de participantes elegibles para cada intervención, el porcentaje tratado entre los elegibles y la brecha terapéutica resultante.

Fig. 1. Diagrama de flujo

ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca

Tabla 1. Características demográficas de la población total y según género

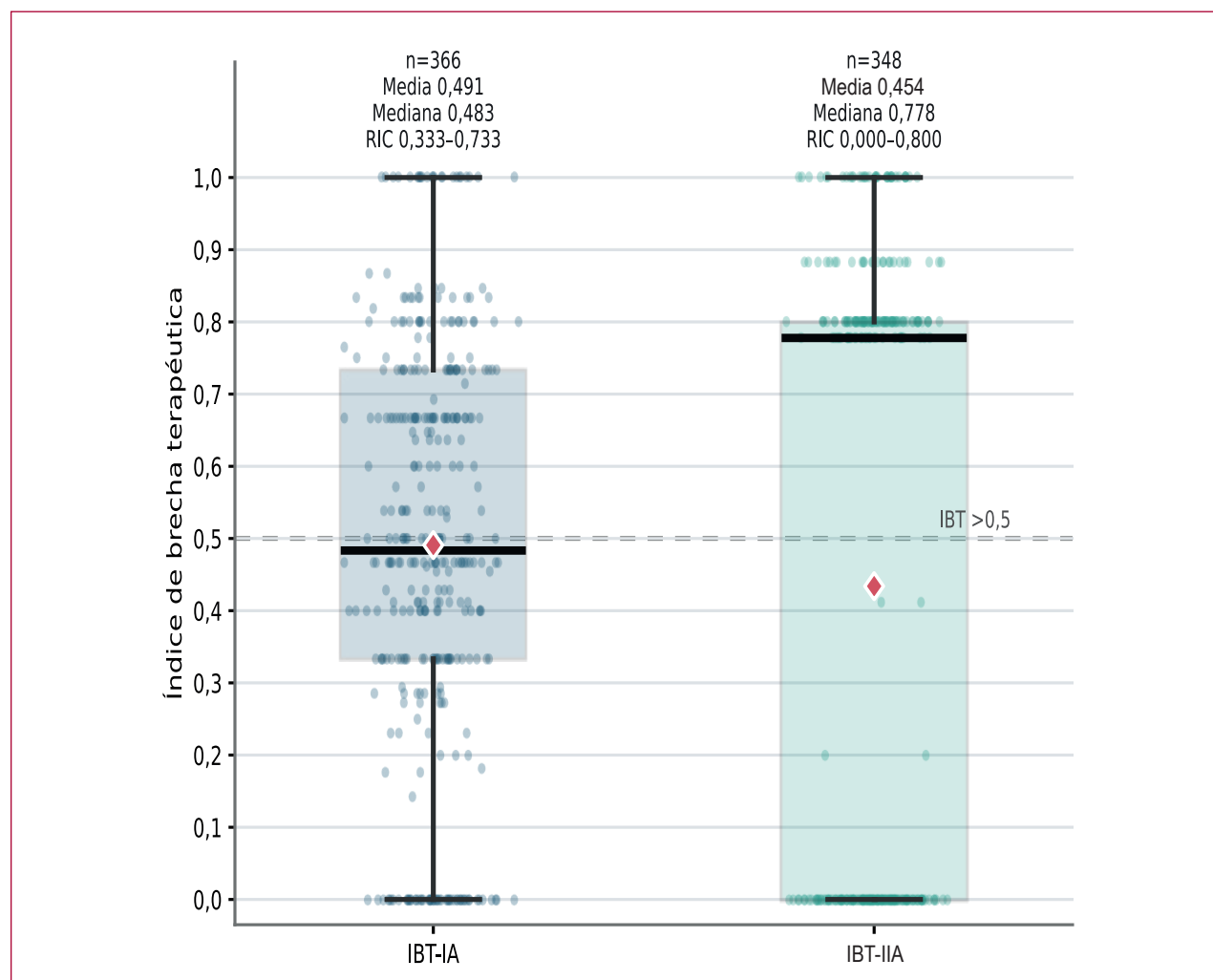
Variable	Total	Hombres	Mujeres	p
Edad (años)	70,0 ± 11,1	70,3 ± 11,1	69,7 ± 11,3	0,618
IMC (kg/m ²)	30,9 ± 6,1	31,0 ± 5,6	30,8 ± 7,1	0,884
HbA1c (%)	7,2 ± 1,5	7,1 ± 1,4	7,3 ± 1,6	0,177
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	61,5 ± 26,8	56,7 ± 24,3	69,9 ± 28,6	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,0 ± 2,0	13,6 ± 2,0	12,0 ± 1,5	<0,001
HTA	338/367 (92,1%)	211/226 (93,4%)	111/124 (89,5%)	0,288
DLP	316/367 (86,1%)	200/226 (88,5%)	101/124 (81,5%)	0,098
TBQ	24/367 (6,5%)	16/226 (7,1%)	8/124 (6,5%)	0,999
TFGe<60 ml/min/1,73 m ²	195/367 (53,1%)	136/226 (60,2%)	52/124 (41,9%)	0,002
Albuminuria >30 mg/g	204/309 (66,0%)	128/188 (68,1%)	63/106 (59,4%)	0,172
IC	94/367 (25,6%)	60/226 (26,5%)	31/124 (25,0%)	0,850
ECV coronaria	101/367 (27,5%)	82/226 (36,3%)	16/124 (12,9%)	<0,001
iSGLT2	200/367 (54,5%)	140/226 (61,9%)	50/124 (40,3%)	0,001
arGLP-1	47/367 (12,8%)	37/226 (16,4%)	8/124 (6,5%)	0,013
Finerenona	7/367 (1,9%)	1/226 (0,4%)	6/124 (4,8%)	0,016
iSRAA	323/367 (88,0%)	197/226 (87,2%)	111/124 (89,5%)	0,635
Antiagregación	155/367 (42,2%)	106/226 (46,9%)	44/124 (35,5%)	0,051

Los valores continuos se expresan como media ± desviación estándar.

Las variables categóricas se expresan como n (%).

Se utilizó prueba t de Student para variables continuas y para variables categóricas el test de chi cuadrado

Las diferencias entre los totales y las sumas de los subgrupos se deben a la falta de datos o datos perdidos (*missing data*) en las variables de estratificación.
 arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DLP: dislipidemia; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica actual; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; IMC: Índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2; iSRAA: inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada

Fig. 2. Distribución del índice de brecha terapéutica (IBT).

IBT-IA: índice de brecha terapéutica para las indicaciones IA

IBT-IIa: índice de brecha terapéutica para las indicaciones IIa

Cada punto representa el valor individual de un paciente. Las cajas indican el rango intercuartílico, la línea central la mediana, los bigotes se extienden hasta 1,5 veces el rango intercuartílico y los rombos rojos representan la media. La línea discontinua señala el umbral de IBT >0,5. IBT-IA: n=366; IBT-IIa: n=350.

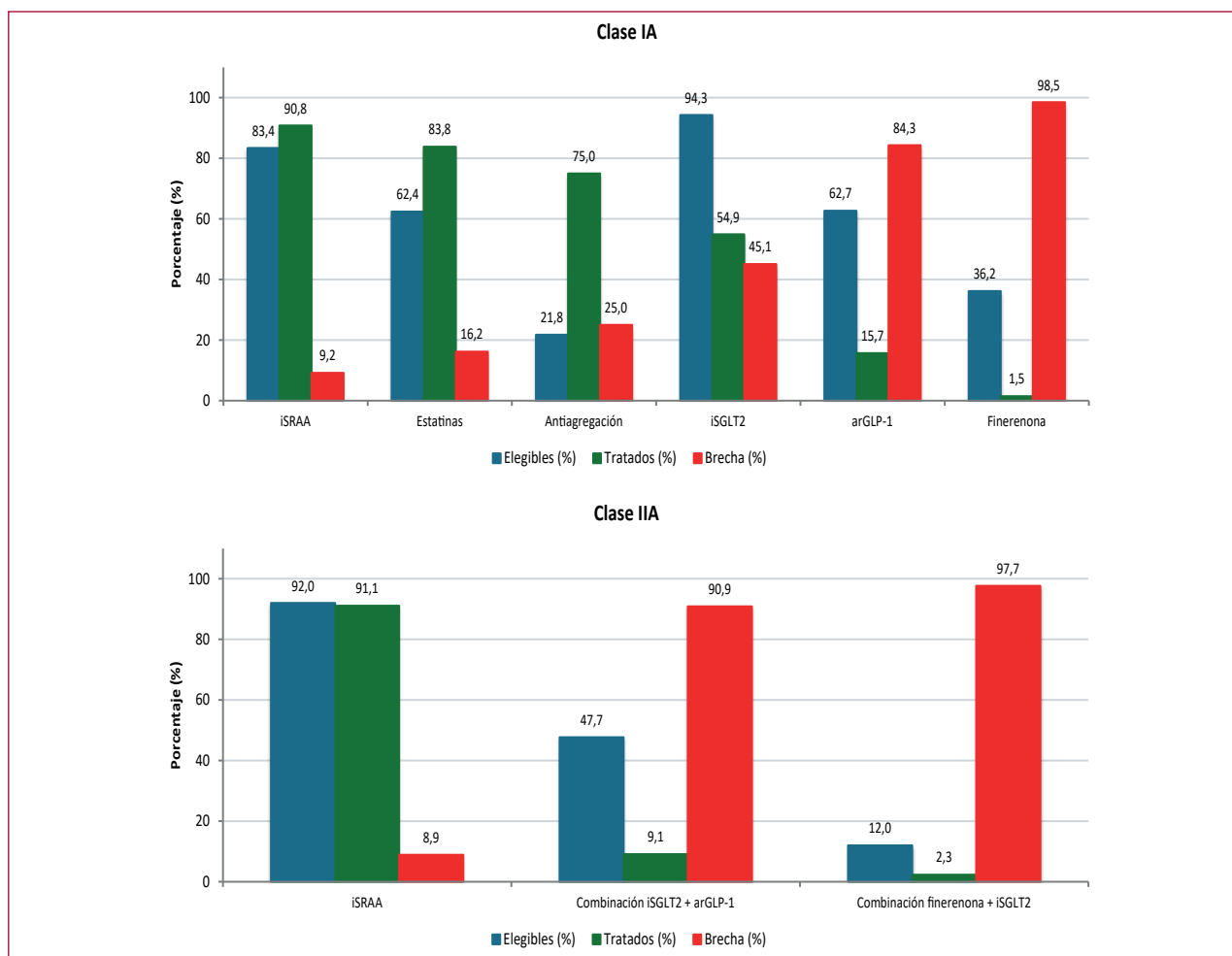
La Figura 4 presenta el mapa de calor de las brechas correspondientes a las indicaciones de clase I y IIa. En la Tabla 2 se presenta el IBT-IA según la presencia de comorbilidad cardiorrenal. El índice fue significativamente menor en los participantes con IC y con ECV establecida. En los pacientes con ERC se observó una brecha numéricamente menor, y la diferencia no alcanzó significación estadística.

En el modelo multivariado ajustado, los predictores de menor brecha terapéutica con indicación IA resultaron la DLP, la IC, la ERC y el sexo masculino, mientras que mayor edad, mayor IMC y sexo femenino se asociaron con mayor brecha (Figura 5). En el modelo lineal, una mayor edad y el sexo femenino se asociaron con un IBT más elevado; sin embargo, estas asociacio-

nes se atenuaron y dejaron de ser estadísticamente significativas en la regresión beta, por lo que deben interpretarse como hallazgos exploratorios.

DISCUSIÓN

En este estudio observacional que incluyó una cohorte de pacientes con DM2 y alta carga de enfermedad cardiorrenometabólica, se observó una brecha terapéutica significativa en la implementación de terapias basadas en evidencia al aplicar criterios de elegibilidad alineados con guías internacionales actuales. El hallazgo principal radica en que la brecha terapéutica no es homogénea, sino que se concentra en las terapias cardiorrenales más recientes modificadoras de la enfermedad, mientras

Fig. 3. Pacientes elegibles, tratados y brecha terapéutica

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2; iSRAA: inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona;

que las intervenciones históricamente consolidadas como los iSRAA y las estatinas muestran una mayor penetración en la práctica clínica.

Las principales sociedades científicas (ADA, ACC/AHA, ESC/EASD, KDIGO) recomiendan un enfoque basado en comorbilidades para pacientes con DM2 y ECV ateroesclerótica establecida, IC o ERC. (11)

Nuestros resultados son consistentes con reportes previos que evidencian una baja implementación de terapias modernas en pacientes de alto riesgo. (12) En el estudio de Nelson et al, sólo el 2,7 % de los pacientes con DM2 y ECV ateroesclerótica recibían una combinación completa de terapias recomendadas, lo que pone en evidencia una brecha global sustancial en el tratamiento basado en evidencia. (4)

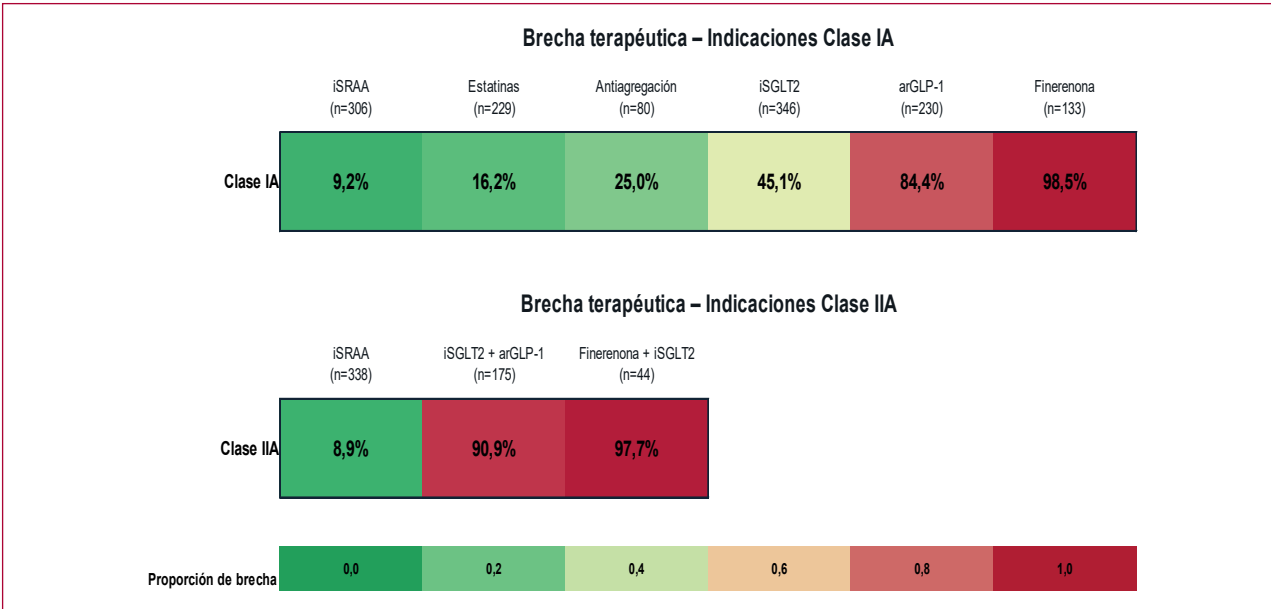
En el contexto regional, datos provenientes de Argentina muestran una utilización limitada de iSGLT2 (12,8 %) y arGLP-1 (3,04 %) en pacientes con DM2 y ECV, (5) lo que refuerza la persistencia de este fenómeno en sistemas de salud diversos. En nuestro

estudio, a pesar de criterios de elegibilidad más amplios y actualizados, la implementación de arGLP-1 (15,6 %) y finerenona (1,5 %) en pacientes elegibles sigue siendo marcadamente baja, lo que sugiere que la brecha no se explica únicamente por restricciones de indicación, sino por factores más complejos vinculados a la práctica clínica.

Un aspecto relevante de nuestros hallazgos es la identificación de un patrón diferencial en la implementación terapéutica. Mientras que las terapias tradicionales como estatinas e iSRAA muestran altas tasas de utilización, las terapias con impacto cardiorrenal directo –iSGLT2, arGLP-1 y finerenona– presentan una implementación significativamente menor.

Este fenómeno puede interpretarse como una transición incompleta hacia el paradigma cardiorrenal moderno, en el cual el tratamiento no se basa exclusivamente en el control de factores de riesgo clásicos, sino en la modificación directa de mecanismos fisiopatológicos subyacentes como la inflamación, la disfunción

Fig. 4. Mapa de calor de brecha terapéutica IA y IIA



arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2; iSRAA: inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona;

Tabla 2. IBT-IA (mediana) por subgrupos de comorbilidad cardiorrenal

Subgrupo	n	Condición presente	Condición ausente	p
IC	94	0,406	0,531	<0,001
ERC (TFGe<60 o RAC>30)	296	0,467	0,636	0,073
ECV establecida	145	0,444	0,538	<0,001

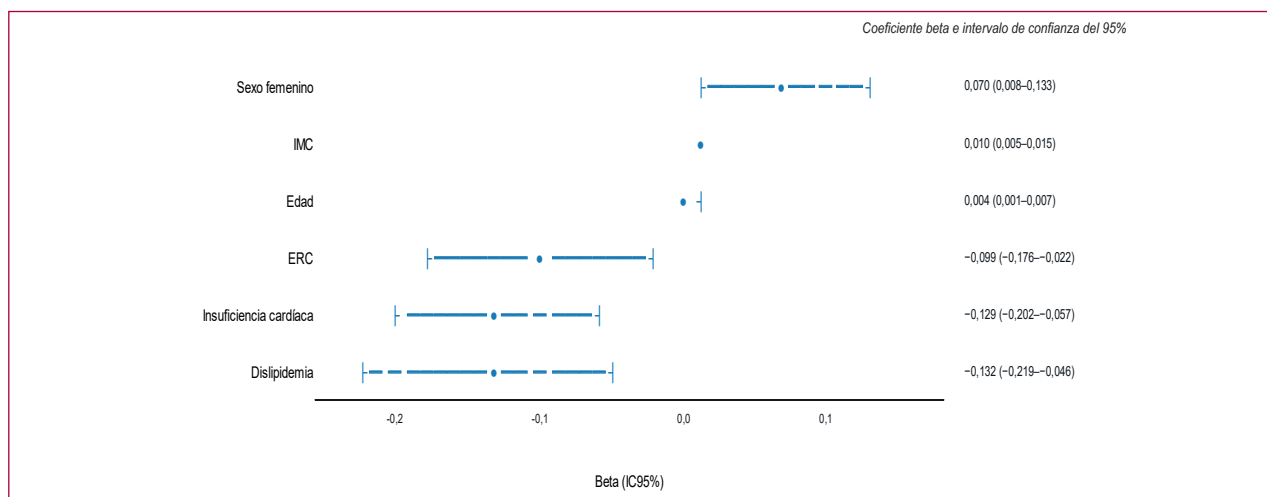
ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: Enfermedad renal crónica actual; IC: insuficiencia cardíaca

endotelial, la sobrecarga hemodinámica y la progresión de la enfermedad renal. (13)

Más allá de las características clínicas individuales, la implementación de estas terapias debe interpretarse como un fenómeno condicionado por factores que operan en distintos niveles del sistema sanitario. En una cohorte de 80 807 pacientes con DM2 y ECV establecida, aquellos expuestos a los mayores costos de bolsillo presentaron una probabilidad 13 % menor de iniciar un arGLP-1 y 20 % menor de iniciar un iSGLT2, en comparación con quienes afrontaban los menores costos.(14) Asimismo, un estudio reciente de 22 060 pacientes con DM2 y ECV aterosclerótica, IC o ERC mostró que solamente el 17,4 % recibía alguna de estas terapias y que las tasas de prescripción variaban significativamente según la especialidad interviniente, con una menor utilización en las consultas de cardiología. (15) En este contexto, la brecha identificada mediante el IBT no debería atribuirse exclusivamente a decisiones individuales del profesional o a inercia terapéutica, sino que también podría reflejar barreras económicas, diferencias en la cobertura farmacológica y fragmentación de la atención entre especialidades. Aunque estas

variables no fueron evaluadas en nuestro estudio, deberían incorporarse en futuras investigaciones orientadas a comprender y reducir la brecha terapéutica.

Adicionalmente, el análisis multivariado aporta información relevante sobre las variables asociadas a esta brecha: el IMC, la edad y el sexo femenino. En este sentido, asociación entre mayor IMC y mayor IBT sugiere que los pacientes con mayor carga metabólica –quienes potencialmente más se beneficiarían con terapias como arGLP-1– (16) son paradójicamente los menos tratados. De la misma manera, a pesar de que existe evidencia sólida de la seguridad y efectividad de estos fármacos en pacientes de más de 65 años de edad, (17) observamos una subutilización sistemática en adultos mayores. En un análisis de los pacientes añosos del *Medicare Advantage* se observaron tasas de inicio de iSGLT2 y arGLP-1 significativamente menores que los pacientes de otros grupos etarios de menor edad cronológica, con brechas que se amplían con incremento de edad de los pacientes. (18) En nuestro estudio uno de los determinantes independientes de la mayor brecha resultó ser la mayor edad, un fenómeno visualizado en varias publicaciones,

Fig. 5. Factores asociados de manera independiente con la brecha terapéutica de clase I (IBT-IA)

Forest plot de los coeficientes y sus intervalos de confianza del 95% obtenidos mediante regresión lineal multivariada, con el IBT-IA como variable dependiente. El modelo incluyó edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), HbA1c, duración de la diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad cardiovascular establecida, hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo (n=343 casos completos). Los coeficientes positivos indican una mayor brecha terapéutica y los negativos, una menor brecha. La línea vertical en cero representa ausencia de asociación. Se muestran las variables que alcanzaron significación estadística en el modelo multivariado.

(19) lo que podría reflejar fenómenos múltiples de inercia terapéutica, edadismo o bien preocupaciones relacionadas con seguridad, tolerabilidad y posibles factores socioeconómicos.

Históricamente las mujeres con DM2 y/o enfermedades cardiometabólicas tienen consistentemente menor probabilidad de recibir fármacos cardioprotectores recomendados por guías. (20) Un metaanálisis reciente de más de 14,6 millones de pacientes confirmó que las mujeres tienen menor probabilidad de recibir iSGLT2, aunque paradójicamente podrían tener mayor probabilidad de recibir arGLP-1. (21) En nuestro estudio observamos que uno de los factores asociados de mayor brecha terapéutica resultó el sexo femenino. Este fenómeno repetido en múltiples estudios, puede tener orígenes en el sesgo de riesgo (habitualmente son percibidas como pacientes de menor riesgo) y en barreras culturales, socioeconómicas y estructurales. (22) El consenso ADA/EASD enfatiza que “el aumento en el riesgo relativo de ECV debido a DM2 es mayor en mujeres que en hombres”, lo que hace que las disparidades en tratamiento sean particularmente preocupantes. (23) Por otro lado, la menor brecha observada en pacientes con IC y ECV establecida sugiere que la visibilidad clínica del riesgo influye de manera significativa en la toma de decisiones terapéuticas, favoreciendo una mayor adherencia a guías en escenarios de prevención secundaria en comparación con contextos de alto riesgo metabólico sin eventos clínicos manifiestos.

Limitaciones

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, su diseño observacional

impide establecer relaciones causales entre los factores analizados y la brecha terapéutica observada. En segundo lugar, la definición de criterios de elegibilidad, si bien basada en guías internacionales, fue unificada por consenso del grupo investigador, lo que podría introducir cierto grado de variabilidad en su interpretación. Asimismo, no se dispuso de información detallada sobre contraindicaciones específicas, tolerabilidad o adherencia a los tratamientos, factores que podrían influir en la prescripción. Tampoco se evaluaron aspectos relacionados con acceso al sistema de salud, cobertura farmacológica o variables socioeconómicas, que podrían desempeñar un papel relevante en la implementación terapéutica. Por último, algunas de las covariables incorporadas al modelo, como IC, ERC, ECV e IMC, también participaron en las reglas utilizadas para determinar la elegibilidad terapéutica. En consecuencia, parte de sus asociaciones con el IBT podría reflejar la propia construcción del índice y no exclusivamente diferencias en la conducta de prescripción.

CONCLUSIÓN

Se evidenció una brecha significativa en la implementación de terapias basadas en guías, particularmente aquellas con recomendación Clase IA y con mayor impacto actual en la reducción de eventos cardiovasculares y progresión renal. Si bien las terapias históricamente consolidadas mostraron una elevada tasa de utilización (antiagregación, iSRAA, estatinas), las estrategias cardiorrenales más recientes (iSGLT2, arGLP-1 y finerenona) presentaron una implementación marcadamente inferior, con brechas especialmente pronunciadas en los pacientes de mayor edad, con mayor

IMC, en las mujeres y sobre todo en las combinaciones terapéuticas recomendadas. Estos hallazgos ponen de manifiesto la necesidad de estrategias sistemáticas de implementación, abordajes transdisciplinarios y optimización estructurada del tratamiento en el paciente cardiorrenal, con el objetivo de cerrar la brecha entre evidencia científica y práctica clínica real.

Declaración de conflictos de interés

Ver conflictos de intereses declarados en los formularios de autores en la web.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los Investigadores del registro FERICODIAB que contribuyeron para generar los datos de esta investigación:

Abeledo Roxana, Adjiman Carina, Aranguren Florencia, Araya Cecilia, Arguello Mauricio, Arinovich Bárbara, Bendahan Judith, Cardozo José, Castaño Yanina, Castillo Ivana, Cean Pilar, Centeno Maxzud Mirta, Cicchitti Alejandra, Conforti Jimena, Croatto Daniel, De' Marziani Guillermo, Elbert Alicia, Forte Ezequiel, Gómez Paula, Grosso Cristina, Heredia Natalia, Hermida Sonia, Laurenza Andrea, Lavenia Gustavo, Liderman Sergio, Maraschio Martin, Novielli Diego, Paganti Luciana, Payeras Bruno, Pizzatti Florencia, Prospero Andrea, Recalde Daniela, Tapia Carlos, Tartaglione Fiorella, Vázquez Fabiana, Villarroel Parra Beatriz, Zabala Rocío

BIBLIOGRAFÍA

- Wang Y, Chen H. Global burden of chronic kidney disease due to type 2 diabetes in adults from 1990 to 2021, with exploratory projections to 2036: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Diabetes Res Clin Pract* 2026;237:113340. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2026.113340>
- Morales J, Handelsman Y. Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes and Kidney Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:161-70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.052>
- Blood AJ, Chang LS, Colling C, Stern G, Gabovitch D, Zelle D, et al. Type 2 diabetes disease and management patterns across a large, diverse healthcare system: Issues and opportunities for guideline-directed therapies. *Am Heart J* 2025;282:114-24. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2025.01.003>
- Nelson AJ, Ardissino M, Haynes K, Shambhu S, Eapen ZJ, McGuire DK, et al. Gaps in Evidence-Based Therapy Use in Insured Patients in the United States With Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e016835. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016835>
- Forte EH, Buso CJ, Duczynski P, Cobo AL, Harwicz P, Giorgi M, y cols. Características clínicas y control cardiometabólico de personas con diabetes en el consultorio de cardiología en la República Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2020;86:517-24. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i6.18201>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care* 2026;49(Suppl 1):S183-S215. <https://doi.org/10.2337/dc26-S009>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024;105(4S):S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Marx M, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan R, Antunes M, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023;44:4043-140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
- Peterson ED, DeLong ER, Masoudi FA, O'Brien SM, Peterson PN, Rumsfeld JS, Shahian DM, Shaw RE. ACCF/AHA 2010 Position Statement on Composite Measures for Healthcare Performance Assessment: a report of American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop a Position Statement on Composite Measures). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1755-66. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.016>
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310:2191-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
- Kelsey MD, Nelson AJ, Green JB, Granger CB, Peterson ED, McGuire DK, et al. Guidelines for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1849-57. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.046>
- Deedwania P, Banga A. Sodium-glucose cotransporter 1&2 inhibitors in heart failure and diabetes mellitus: From foundational therapy to emerging frontiers. *Am J Med* 2026;139:854-66. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2026.02.049>
- Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2022;386:2024-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2115011>
- Luo J, Feldman R, Callaway Kim K, Rothenberger S, Korytkowski M, Hernandez I, et al. Evaluation of out-of-pocket costs and treatment intensification with an SGLT2 inhibitor or GLP-1 RA in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2317886. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.17886>
- Dixon DL, Salgado TM, Robinson A, Carbone S, Wagner TD, Hyder H, et al. Prescribing patterns of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes at cardiology, endocrinology, and primary care visits. *Mayo Clin Proc.* 2025;100:647-56. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2024.08.026>
- Chen TH, Hu EH, Chen DY, Lin Y, Chou TS, Lin MS, et al. GLP-1 RAs and Cardiovascular and Kidney Outcomes by Body Mass Index in Type 2 Diabetes. *JAMA Netw Open* 2025;8:e2530952. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.30952>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care* 2026;49(Suppl 1):S277-S296. <https://doi.org/10.2337/dc26-S013>
- McCoy RG, Van Houten HK, Deng Y, Mandic PK, Ross JS, Montori VM, et al. Comparison of Diabetes Medications Used by Adults With Commercial Insurance vs Medicare Advantage, 2016 to 2019. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2035792. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.35792>
- Cromer SJ, Lauffenburger JC, Levin R, Paterno E. Deficits and Disparities in Early Uptake of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and SGLT2i Among Medicare-Insured Adults Following a New Diagnosis of Cardiovascular Disease or Heart Failure. *Diabetes Care* 2023;46:65-74. <https://doi.org/10.2337/dc22-0383>
- Regensteiner JG, Golden S, Huebschmann AG, Barrett-Connor E, Chang AY, Chyun D, et al. Sex Differences in the Cardiovascular Consequences of Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2424-47. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000343>
- Shah N, Edjimi JA, Daou M, Grimshaw AA, Gunderson C, Gupta S. Association of Social Determinants of Health with Utilization of SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* 2026;41:2859-72. <https://doi.org/10.1007/s11606-026-10178-z>
- Alhassan HA, Mann H, Chiu L, Malik B, Countouris M, Johnson AE. Sex Differences in Pharmacologic Optimal Medical Therapy for Ischemic Heart Disease. *JACC Adv* 2026;5(6 Pt 1):102691. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2026.102691>
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45:2753-86. <https://doi.org/10.2337/dci22-0034>

Efectos metabólicos y cardiovasculares del tratamiento combinado de dapagliflozina y suplementación de zinc en el síndrome metabólico

Metabolic and Cardiovascular Effects of Combined Treatment with Dapagliflozin and Zinc Supplementation in Metabolic Syndrome

ANALIA L. TOMAT¹, ROSANA ELES GARAY¹, CAROLINA C. CANIFFI¹, MARIANA ROMERO¹, TAMARA ZAOBORNÝ², CRISTINA ARRANZ¹

FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y metabólicas son la principal causa de mortalidad en las sociedades occidentales. El síndrome metabólico (SM) representa la asociación de varios factores de riesgo, incluyendo obesidad, dislipidemia, hiperglucemia, hiperuricemia, intolerancia oral a la glucosa e hipertensión arterial, y contribuye al desarrollo de ECV y diabetes mellitus tipo 2 (DM2). (1)

La administración de dietas ricas en grasas e hidratos de carbono en ratas, reflejo de la alimentación de la población occidental, induce el desarrollo de distintos componentes del SM. Ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y sobrecarga de fructosa (10%) en el agua de bebida durante 8-9 semanas presentan un incremento en la concentración de triglicéridos y colesterol, así como en la resistencia a la insulina, la adiposidad visceral y la presión arterial. Además, las ratas alimentadas con estas dietas presentan hipertrofia ventricular, fibrosis miocárdica, alteraciones del volumen sistólico y remodelado de las arterias coronarias. Estos cambios fisiopatológicos involucran un incremento de procesos oxidativos, inflamatorios, fibróticos y disfunción mitocondrial. (2)

Por otra parte, el sobrepeso y la obesidad se asocian con frecuencia con la carencia de minerales y vitaminas. (3) Varios metaanálisis han reportado bajas concentraciones de zinc en plasma, hiperzincuria y redistribución de este mineral en pacientes diabéticos y obesos. (4) Más aún, se ha demostrado que la ingesta baja y crónica

de zinc se asocia con una reducción de la secreción y/o resistencia tisular a la insulina, un incremento de la glucemia y alteraciones del metabolismo lipídico. (5) Previamente, hemos demostrado que la deficiencia moderada de zinc durante el desarrollo prenatal y postnatal temprano programa alteraciones renales, cardiovasculares y metabólicas en ratas adultas. En nuestros estudios experimentales, ratas macho sometidas a esta deficiencia presentaron menos peso al nacer y de los tejidos renal y cardíaco, aumento de la presión arterial, disfunción cardiorrenovascular, relacionada con una inadecuada actividad de los sistemas del óxido nítrico (ON) y renina angiotensina renal y cardiovascular, y un aumento del estrés oxidativo renal. También presentaron hipertrigliceridemia, hiperglucemia, resistencia a la insulina, hipertrofia y aumento del estado oxidativo del tejido adiposo retroperitoneal. Las hembras serían menos sensibles a esta injuria nutricional. (6) Más aún, la deficiencia de zinc durante la vida fetal y postnatal mostró exacerbar las alteraciones metabólicas y del tejido adiposo retroperitoneal inducidas por la dieta grasa durante el crecimiento. (7)

Es una necesidad imperiosa buscar nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir la morbimortalidad cardiovascular asociada al SM. Los inhibidores selectivos del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), como empagliflozina, dapagliflozina (DAPA) y canagliflozina, pertenecen a una nueva clase de fármacos aprobados para su uso como terapia antihiper glucémica. Los cotransportadores SGLT2 transportan glucosa y sodio en una

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:323-328. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21024>

Recibido: 12/12/2025 - Aceptado: 11/03/2026

Dirección para correspondencia: Analia L. Tomat. Correo electrónico: atomat@ffyb.uba.ar; analiatomat@gmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Cátedra de Fisiología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química y Metabolismos del Fármaco (IQUIMEFA), UBA-CONICET.

² Cátedra de Físicoquímica, Departamento de Química Analítica y Físicoquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL), UBA-CONICET

proporción 1:1, y se localizan en la membrana apical de los segmentos S1 y S2 de los túbulos proximales. En individuos sanos, el 90% de la glucosa filtrada es reabsorbida en el túbulo proximal renal mediante los SGLT2, que presentan alta afinidad y capacidad. El 10% restante de la glucosa filtrada es reabsorbido por los transportadores SGLT1, que tienen mayor afinidad pero menor capacidad que la isoforma SGLT2. Los SGLT1 se localizan en la membrana luminal de los segmentos S2 y S3 del túbulo proximal, con una relación de acoplamiento glucosa-sodio de 1:2. Ante un bloqueo de los SGLT2, los SGLT1 pueden proporcionar hasta el 50% de la reabsorción de glucosa, ya que se requiere una doble captación de sodio por cada molécula de glucosa absorbida. En el lado basolateral, la glucosa abandona el espacio intercelular por difusión pasiva a través de los transportadores GLUT1 y 2, mientras que el sodio se expulsa hacia el intersticio por la bomba sodio-potasio ATPasa. Por otra parte, los SGLT2 están acoplados física y funcionalmente al intercambiador sodio protón 3 (NHE3). La inhibición de los SGLT2 reduce la actividad del NHE3, disminuyendo aún más la reabsorción proximal de sodio y contribuyendo a la natriuresis. (1, 8-10)

La carga de glucosa filtrada aumenta a medida que se incrementa la concentración plasmática de glucosa, con una capacidad máxima de reabsorción renal de aproximadamente 375 mg/min en un individuo sano. Esto ocurre normalmente con glucemias entre 180 y 215 mg/dL, mientras que niveles glucémicos más elevados provocan glucosuria. En personas con DM2, el umbral en el que aparece glucosa en la orina, así como la capacidad máxima de reabsorción tubular renal, aumentan significativamente debido a una sobreexpresión de los SGLT2. Por lo tanto, los inhibidores de los SGLT2 (iSGLT2) o gliflozinas reducen la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal, y generan diuresis osmótica al inducir glucosuria y natriuresis. De este modo, disminuyen las concentraciones de hemoglobina glicosilada y la glucemia posprandial, gracias a una acción independiente de la insulina. Sus acciones no se ven afectadas por el deterioro de la función de las células β de los islotes pancreáticos ni por una disminución de la sensibilidad a la insulina. Tampoco se asocian con un riesgo de hipoglucemia, incluso en sujetos no diabéticos. (8- 10)

Al reducir la glucemia, los iSGLT2 reducen el daño celular generado por los productos de glicación avanzada, el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis. También promueven la oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos de cadena larga, independientemente de los niveles de insulina, con un modesto aumento en la producción de cuerpos cetónicos (reflejado en niveles plasmáticos más elevados). (1, 8)

Es importante destacar que, debido al aumento de la excreción urinaria de glucosa, la administración de iSGLT2 provoca una pérdida de aproximadamente 200-250 kcal al día. Esto lleva a una disminución del tejido adiposo visceral y subcutáneo, con preservación de la masa magra y una pérdida transitoria de líquido

extracelular. Los ensayos clínicos aleatorizados informan una reducción de aproximadamente 2 kg en comparación con el placebo, un efecto que se estabiliza notablemente después de 6 meses. (8-10)

Los iSGLT2 presentan un amplio espectro de acciones beneficiosas para el riñón. La reducción de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, mediante una acción directa o a través del intercambiador NH3, incrementa el aporte luminal de cloruro de sodio (NaCl) a la mácula densa. Esto lleva al restablecimiento de la retroalimentación túbulo-glomerular mediante la contracción de las arteriolas aferentes mediada por adenosina, y la vasodilatación de la arteriola eferente mediada por una menor actividad del sistema renina angiotensina. Consecuentemente, los iSGLT2 pueden reducir la progresión de la nefropatía diabética al reducir la hipertensión glomerular, la hiperfiltración, y la albuminuria. Además, al aumentar la glucosuria, reducen la absorción de urato en el túbulo contorneado proximal, lo que conduce a una disminución persistente del ácido úrico circulante. Este es también un efecto beneficioso, ya que el ácido úrico favorece los procesos de inflamación, fibrosis y apoptosis, y reduce los niveles de ON a nivel vascular. Finalmente, los iSGLT2 se asocian con un aumento de los valores de hematocrito, un efecto que se debe en parte a sus propiedades diuréticas, y a que estimulan la síntesis de eritropoyetina. (1, 9-11)

Diferentes ensayos clínicos, entre ellos DECLARE-TIMI 58, (12) DAPA-HF, (13) y DAPA-CKD, (14) han demostrado que la DAPA reduce las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y la mortalidad cardiovascular, incluso en pacientes sin diabetes. Esto se debe a que los iSGLT2 han demostrado mejorar la función diastólica y la contractilidad miocárdica al reducir la sobrecarga de volumen, mediante la disminución de la precarga secundaria a la natriuresis y a la diuresis osmótica. También contribuyen a disminuir la poscarga debido a que la reducción del volumen plasmático y la mejora de la función vascular determinan una disminución de la presión arterial. (9- 11)

A pesar de la expresión insignificante de SGLT2 en el corazón, la inhibición de SGLT2 está fuertemente implicada en la homeostasis del sodio y calcio cardíacos debido a sus profundos efectos sobre los transportadores de estos iones. En la insuficiencia cardíaca, la concentración de sodio citosólico en los cardiomiocitos aumenta significativamente debido a un desequilibrio entre su entrada y salida. La concentración de calcio citosólico también se eleva como consecuencia del aumento de su salida desde las mitocondrias a través del intercambiador del sarcolema sodio/calcio. La disminución de la concentración de calcio intramitocondrial reduce la actividad del ciclo del ácido tricarboxílico, que lleva a una menor producción de adenosin trifosfato (ATP) y de dinucleótido de nicotinamida y adenina fosfato reducido (NADPH), y a la alteración de las defensas celulares antioxidantes mitocondriales. La sobrecarga citosólica de sodio y calcio contribuye tanto a la disfunción sistólica, diastólica y mitocondrial, así

como a la arritmogénesis y al remodelado patológico. En este sentido, estudios preclínicos han demostrado que los iSGLT2 pueden contribuir a mejorar la función cardíaca y vascular al aumentar la disponibilidad de ON, disminuir el estrés oxidativo, la inflamación, la fibrosis, la disfunción mitocondrial y la autofagia, así como la masa y el perfil de adipoquinas del tejido adiposo epicárdico. (9-11)

Teniendo en cuenta estos antecedentes, los iSGLT2 ejercen una protección cardiorrenal multifactorial, que no puede atribuirse únicamente al control glucémico, la pérdida de peso, la reducción de la presión arterial, el descenso del ácido úrico o las modificaciones del perfil lipídico. Su eficacia parece depender de un conjunto de mecanismos integrados –metabólicos, hemodinámicos y celulares– que en conjunto contribuyen a reducir la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o preservada y la enfermedad renal diabética. Por ello, en los últimos años se ha incorporado su uso a las guías de práctica clínica, no solo a las específicas de DM2, sino también a las guías de cardiología (prevención cardiovascular).

Por otra parte, teniendo en cuenta que la obesidad y la DM2 pueden asociarse a la deficiencia de zinc, (4) es interesante analizar los efectos de la suplementación de zinc en estas patologías. Los resultados de estudios transversales u observacionales sobre las asociaciones entre la homeostasis del zinc y la aparición de SM son inconsistentes. En algunos estudios no se observaron efectos de la suplementación de zinc sobre ninguno de los componentes del SM. Sin embargo, otros estudios en humanos han observado mejoría en los niveles sanguíneos de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos, lo que podría reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. (15-17) Además, en ratas adultas con hiperlipidemia y diabetes se demostró que la suplementación de zinc mejoró los síntomas de la diabetes, aumentó el nivel sérico de HDL y redujo los marcadores de estrés oxidativo en el hígado. (18) La suplementación con zinc redujo también el aumento de peso, la grasa abdominal, la insulina plasmática, la leptina y los triglicéridos en ratas Wistar adultas alimentadas con una dieta alta en grasas e hidratos de carbono. (19)

Existen varios mecanismos por los cuales el zinc puede ayudar a prevenir el desarrollo o la progresión del SM y la DM tipo 2. El zinc es un oligoelemento con un papel esencial para el crecimiento y la inmunidad, y tiene propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas. Es un componente estructural y funcional de muchas proteínas involucradas en la utilización de la energía y el metabolismo de proteínas, lípidos y glúcidos, y la regulación de la presión arterial. El zinc regula la liberación, el transporte, el almacenamiento y el procesamiento de la insulina, dado que se concentra en las células beta pancreáticas a nivel del núcleo denso de los gránulos secretores de insulina. Posee también propiedades insulinomiméticas al estimular la vía de señalización de la insulina en el

tejido adiposo y los músculos esquelético y cardíaco. De este modo favorece la translocación del transportador GLUT4 a la membrana plasmática que estimula la captación de glucosa, y la disminución de la lipólisis por inhibición de la lipasa hormono sensible. Estos efectos están mediados por el efecto inhibitor del zinc sobre las proteínas tirosina fosfatasas (PTP1B) y de una proteína homóloga de fosfatasa y tensina (PTEN) que regula negativamente la señalización de PI3K/Akt (fosfatidilinositol 3-quinasa/proteínquinasa B). El zinc es fundamental para la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) que, a su vez, pueden inducir la expresión de los genes GLUT 1 y GLUT 4 y regular el metabolismo de lípidos. A nivel del metabolismo lipídico, el zinc participa tanto en el ensamblaje como en la eliminación de los quilomicrones y lipoproteínas. (6, 15)

Numerosos estudios indican que el zinc ejerce sus acciones en el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos a través de la adipoquina zinc- α 2-glicoproteína (ZAG), que posee un sitio de unión al zinc en su estructura. El exceso de grasa corporal reduce las concentraciones sanguíneas de zinc y ZAG, lo que conduce no solo al desarrollo de obesidad, sino también a otros componentes del SM. Se ha demostrado que la ZAG desempeña un papel importante en la reducción de la obesidad y la mejora de la sensibilidad a la insulina, aumenta la liberación de adiponectina de los adipocitos humanos e inhibe la producción de leptina *in vitro*. (20) Estas acciones del zinc sugieren un papel potencial en la prevención y tratamiento del SM.

Estudios epidemiológicos sugieren que bajos niveles de zinc sérico aumentan el riesgo de desarrollo de ECV, mientras que la suplementación con zinc lo puede disminuir, lo que indica la importancia de un manejo adecuado del zinc para la prevención de estas patologías. Adicionalmente, los mecanismos moleculares de la regulación de la función cardíaca mediada por zinc, que incluye transportadores de zinc y señales de calcio, han sido reportados. (21)

El zinc puede modificar la forma en que un medicamento actúa en el organismo mediante interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. (18,19) Sin embargo, es poca la evidencia que demuestra cómo el zinc puede interactuar con la DAPA. Por ello, nos preguntamos si la suplementación de zinc podría aumentar la eficacia del tratamiento farmacológico con DAPA en pacientes con SM.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La evidencia disponible describe los beneficios del tratamiento de DAPA y la suplementación con zinc por separado, pero no hay datos concluyentes sobre los efectos del tratamiento combinado en pacientes o modelos animales con SM.

Por ello, hipotetizamos que la administración de una dieta alta en grasa y fructosa en ratas macho desde el destete hasta la adultez favorece el desarrollo del SM

y la ECV al generar aumento del peso, dislipidemia, hiperglucemia, intolerancia oral a la glucosa, hipertensión, remodelado cardíaco, disfunción mitocondrial y cardíaca. Estas alteraciones están mediadas por un incremento del estado oxidativo, inflamatorio y fibrótico.

La suplementación con zinc contribuye a reducir estas alteraciones, dadas sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias e insulinomiméticas. El tratamiento con DAPA mejora estas alteraciones al inducir efectos antihiperglucemiantes, disminuir la PA y los procesos oxidativos e inflamatorios, y mejorar la función mitocondrial. La combinación de DAPA con suplementos de zinc en ratas con SM produciría mayores efectos beneficiosos en el metabolismo intermedio y el sistema cardiovascular, en comparación con ambos tratamientos por separado (Figura 1).

Sobre la base de esta hipótesis, se plantea como objetivo estudiar los mecanismos por los cuales la administración conjunta de zinc y DAPA, en un modelo de SM en ratas, podría generar mayores efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular y el metabolismo intermedio en comparación con cualquiera de los tratamientos por separado. Para cumplir con dicho objetivo se está realizando un protocolo de investigación básica en la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, y en el Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA)-UBA-CONICET, que cuenta con la aprobación del comité de ética CICUAL de la FFyB-UBA (REDEC-2023-26-E-UBA-DCT-FFYB). Para ello, ratas Sprague Dawley macho reciben alimento balanceado o dieta alta en grasa (60% de las Kcal totales) y fructosa (10%) en el agua de bebida *ad libitum*. Luego de 10 semanas, al grupo alimentado con dieta grasa + fructosa

se le administra por vía oral durante 4 semanas: uno de los siguientes suplemento de zinc 10 mg/kg/día; DAPA 1 mg/kg/día; DAPA 1 mg/kg/día + suplemento de zinc; o agua (Figura 2). Al final del período experimental, se estudian los efectos sobre el metabolismo de hidratos de carbono, mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, y el perfil lipídico sérico. Para evaluar los efectos sobre el sistema cardiovascular, se realizan determinaciones de la presión arterial, estudios ecocardiográficos, estudios morfológicos del corazón y sus vasos; evaluación de la morfología y funcionalidad de las mitocondrias cardíacas, determinación de marcadores de fibrosis (factor de crecimiento transformante beta, TGF- β); inflamación (factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α , e interleucina 6, IL-6) y estrés oxidativo (peroxidación lipídica y actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa) en el tejido cardíaco. Para la realización del proyecto contamos con la Beca de investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología otorgada en 2024.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los resultados de este trabajo de investigación pueden representar un avance significativo en el abordaje de las enfermedades de origen complejo y multifactorial, como el SM. Hasta el momento son pocos los trabajos de investigación básica que estudian la relación entre la DAPA y el zinc. Anton I mostró que la suplementación con zinc en un modelo de rata diabética, inducida por estreptozotocina y una dieta rica en grasas, potencia los efectos de la DAPA en las afecciones metabólicas al producir mayores reducciones en la glucemia, mejorar la función hepática y el metabolismo lipídico, y reducir

Fig. 1. Esquema de la hipótesis de trabajo

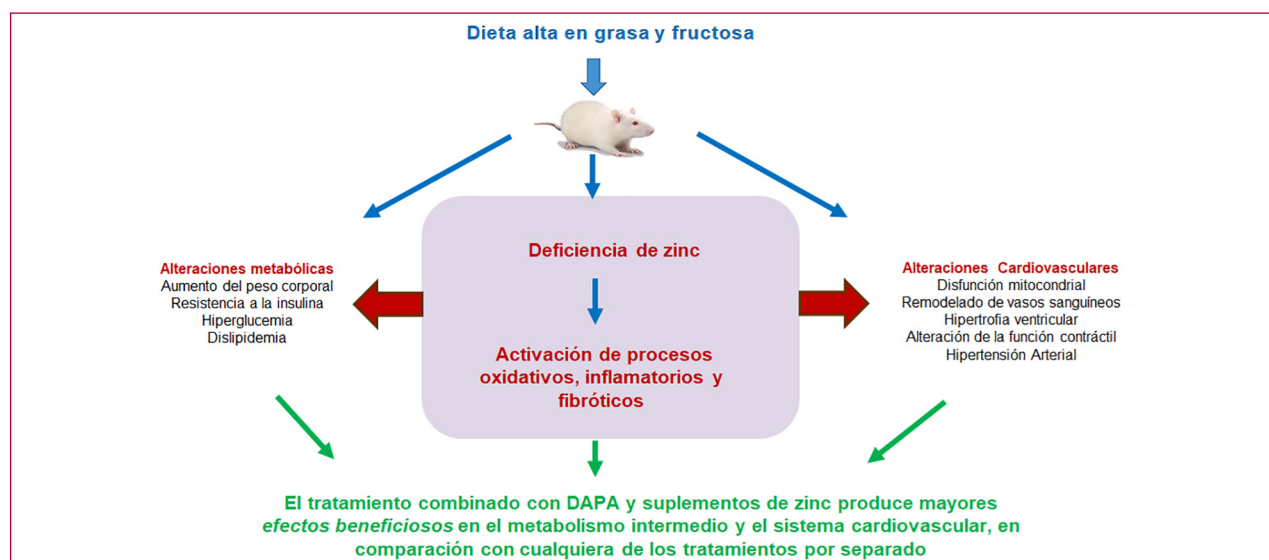
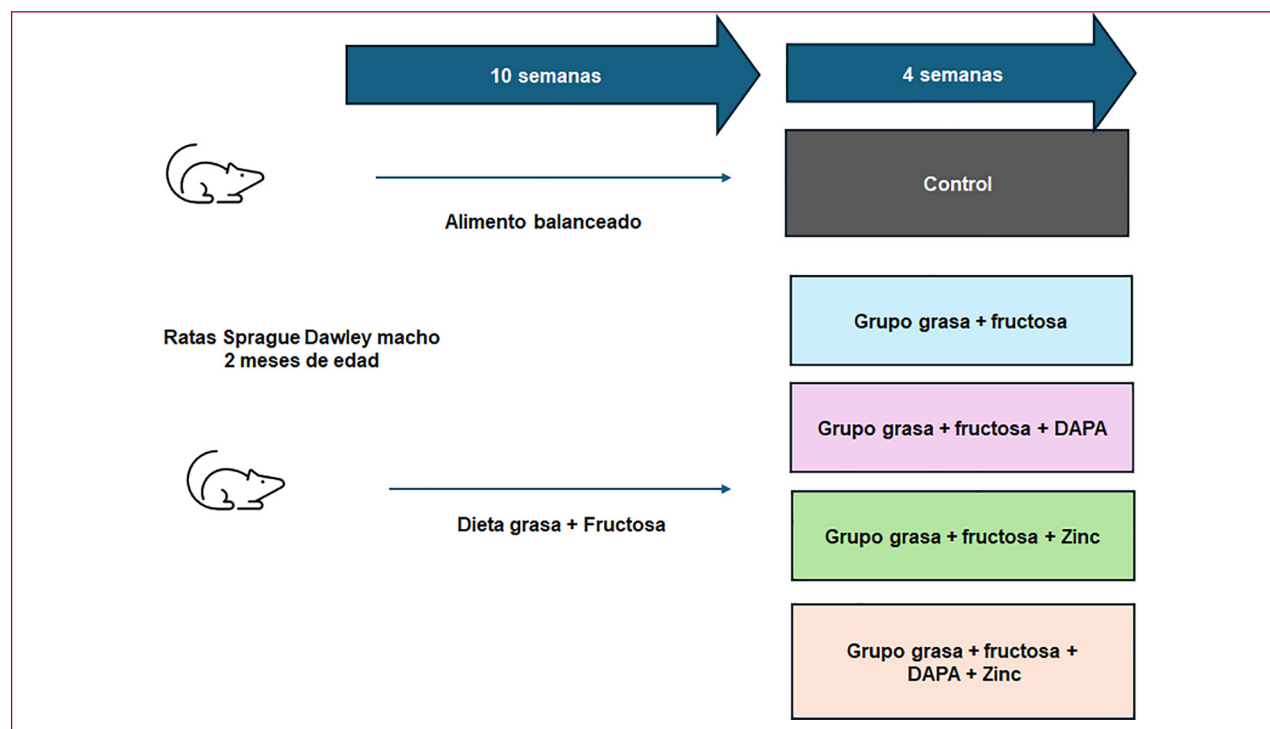


Fig. 2. Esquema del protocolo experimental

el estrés oxidativo en comparación con cualquiera de los tratamientos por separado. (24) También, en un modelo de rata con diabetes inducida por estreptozotocina la combinación de zinc con canagliflozina, otro iSGLT2, demostró mejorar el control de la pérdida de peso relacionada con la diabetes y la esteatosis hepática. (25) Por otra parte, nuevos complejos de DAPA con zinc mostraron efectos protectores contra el daño hepático y la lesión oxidativa en ratas diabéticas. (22) El zinc desempeña funciones importantes en el metabolismo lipídico y la sensibilidad a la insulina, a través de mecanismos que involucran a la ZAG y a las vías de señalización de la insulina, que contribuirían a potenciar las acciones de la DAPA en el SM. (11,20)

Sin embargo, se requieren más investigaciones básicas y clínicas para confirmar y profundizar los efectos de la combinación zinc-DAPA sobre las diferentes alteraciones cardiovasculares asociadas al SM. Por ello, el presente trabajo permitirá generar nuevas estrategias terapéuticas para el manejo del SM y su progresión hacia complicaciones graves.

FINANCIAMIENTO

Beca de investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología, Argentina, 2024-2025. Subsidio de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2023-2026, Código: 20020220100246B.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Chalotra R, Gupta A, Singh TG, Singh R. Metabolic syndrome: risk factors and molecular drug targets. *EXCLI J* 2025;24:1193-223. <https://doi.org/10.17179/excli2025-8703>.
2. Alves da Silva F, Freire LS, Lima TD, Santos SF, Lemes SAF, Gai BM et al. Introduction of high-fat and very-high-fat diets associated with fructose drink in critical development periods causes cardiovascular damage in rats at the beginning of adult life. *Nutrition* 2022;101:111689. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111689>.
3. Prentice AM. The Triple Burden of Malnutrition in the Era of Globalization. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser* 2023;97:51-61. <https://doi.org/10.1159/000529005>.
4. Gu K, Xiang W, Zhang Y, Sun K, Jiang X. The association between serum zinc level and overweight/obesity: a meta-analysis. *Eur J Nutr* 2019;58:2971-82. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1876-x>.
5. Tamura Y. The Role of Zinc Homeostasis in the Prevention of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:1109-22. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17057>.
6. Mendes Garrido Abregú F, Caniffi C, Arranz CT, Tomat AL. Impact of Zinc Deficiency During Prenatal and/or Postnatal Life on Cardiovascular and Metabolic Diseases: Experimental and Clinical Evidence. *Adv Nutr* 2022;13:833-45. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac012>.
7. Paez DT, Mendes Garrido Abregú F, Ciancio Del Giudice N, Soria D, Farina G, Álvarez JH, et al. Zinc deficiency and a high-fat diet during

growth: Metabolic and adipocyte alterations in rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2023;33:1808-16. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2023.06.002>.

8. Al Rashid S, Prasad M, Madar IH, Dhanabalan K, Balasubramanian R, Pakkiri Maideen NM. Exploring the Therapeutic Potential of SGLT-2 Inhibitors in Managing Metabolic Syndrome: A Narrative Review. *Curr Drug Res Rev* 2025. <https://doi.org/10.2174/0125899775382225250811111859>.

9. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, Di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci* 2022;23:3651. <https://doi.org/10.3390/ijms23073651>.

10. Preda A, Montecucco F, Carbone F, Camici GG, Lüscher TF, Kraler S, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res* 2024;120:443-60. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae047>.

11. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422-34.

12. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin

and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347-57.

13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995-2008.

14. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.

15. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Basfi-Fer K, Hernández MC, Pérez A. Nutritional Effects of Zinc on Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: Mechanisms and Main Findings in Human Studies. *Biol Trace Elem Res* 2019;188:177-88. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1611-8>.

16. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. *Int J Mol Sci* 2018;19:476. <https://doi.org/10.3390/ijms19020476>.

17. Klein E, Velina D, Mutallibzoda S, Tefikova S, Orlovtsseva O, Kosenkov AN, et al. Zinc and Type 2 Diabetes: A Systematic Review

with a Narrative Synthesis of Their Bidirectional Relationship and Clinical Perspectives for Personalized Nutritional Support. *Diseases* 2025;13:396. <https://doi.org/10.3390/diseases13120396>.

18. Lu Y, Liu Y, Li H, Wang X, Wu W, Gao L. Effect and mechanisms of zinc supplementation in protecting against diabetic cardiomyopathy in a rat model of type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci* 2015;15:14-20. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2015.63>.

19. Thoen RU, Barther NN, Schemitt E, Bona S, Fernandes S, Coral G, et al. Zinc supplementation reduces diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2019;44:580-6.

20. Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Zinc and the Innovative Zinc- α 2-Glycoprotein Adipokine Play an Important Role in Lipid Metabolism: A Critical Review. *Nutrients* 2021;13:2023. <https://doi.org/10.3390/nu13062023>.

21. Hara T, Yoshigai E, Ohashi T, Fukada T. Zinc in Cardiovascular Functions and Diseases: Epidemiology and Molecular Mechanisms for Therapeutic Development. *Int J Mol Sci* 2023;24:7152. <https://doi.org/10.3390/ijms24087152>.

22. Prasad AS, Malysa A, Bepler G, Fribley A, Bao B. The Mechanisms of Zinc Action as a Potent Anti-Viral Agent: The Clinical Therapeutic Implication in COVID-19. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:1862. <https://doi.org/10.3390/antiox11101862>.

23. Mlyniec K. Interaction between Zinc, GPR39, BDNF and Neuropeptides in Depression. *Curr Neuropharmacol* 2021;19:2012-9. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210225153404>.

24. Anton IC, Mititelu-Tartau L, Iliescu R, Serban IL, Hancianu M, Mircea CG. Zinc potentiates the antioxidant effect of dapagliflozin in rats with experimental-induced diabetes. *Rev Medico-Chirurgica* 2023;127:63-72. <https://doi.org/10.22551/MSJ.2023.01.08>

25. Zia AE, Yousaf N, Talha MU, Siddiqui W, Irum Z. The Evaluation of the protective roles of canagliflozin and zinc sulphate on body weight and hepatic histology in diabetic dyslipidemia. *J Islamabad Med Dental Coll* 2024;13. <https://doi.org/10.35787/jimdc.v13i2.1195>

26. El-Megharbel SM, Al-Thubaiti EH, Qahl SH, Al-Eisa RA, Hamza RZ. Synthesis and Spectroscopic Characterization of Dapagliflozin/Zn (II), Cr (III) and Se (IV) Novel Complexes That Ameliorate Hepatic Damage, Hyperglycemia and Oxidative Injury Induced by Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats and Their Antibacterial Activity. *Crystals* 2022;13:304. <https://doi.org/10.3390/cryst12030304>

La genética y el cardiólogo clínico

Genetics and Clinical Cardiologist

ARTURO CAGIDE¹, MTSAC, , MARIANO BERGIER¹ , RODOLFO PIZARRO¹, MTSAC, 

RESUMEN

El estudio de la genética cardiovascular modificó la interpretación tradicional de numerosas enfermedades cardiovasculares. La relación entre genotipo y fenotipo depende de fenómenos como penetrancia incompleta, expresividad variable y acción de modificadores genéticos y epigenéticos, que contribuyen a la heterogeneidad clínica observada entre individuos. Mientras las enfermedades monogénicas suelen depender de variantes de alto impacto, muchas enfermedades cardiovasculares frecuentes poseen una arquitectura poligénica, donde múltiples variantes comunes de pequeño efecto contribuyen de manera acumulativa al riesgo individual. Los scores de riesgo poligénico intentan cuantificar esta susceptibilidad genética acumulativa. La integración entre información genética, fenotipo y variables clínicas tradicionales representa actualmente uno de los principales desafíos de la cardiología clínica y de los modelos contemporáneos de medicina personalizada.

Palabras clave: Genética cardiovascular - cardiología clínica - riesgo poligénico - medicina personalizada

ABSTRACT

Cardiovascular genetics has modified the traditional interpretation of numerous cardiovascular diseases. The relationship between genotype and phenotype depends on phenomena such as incomplete penetrance, variable expressivity, and the action of genetic and epigenetic modifiers, contributing to the clinical heterogeneity observed among individuals. While monogenic diseases are usually associated with high-impact variants, many common cardiovascular diseases have a polygenic architecture in which multiple common variants with small individual effects contribute cumulatively to overall risk. Polygenic risk scores attempt to quantify this cumulative genetic susceptibility. The integration of genetic information with phenotype and traditional clinical variables currently represents one of the main challenges in clinical cardiology and contemporary models of personalized medicine.

Key words: Cardiovascular genetics - clinical cardiology - polygenic risk - personalized medicine

INTRODUCCIÓN

La genética cardiovascular dejó de ser un tema limitado a enfermedades hereditarias poco frecuentes, para comenzar a integrarse progresivamente en la práctica clínica cotidiana. Hoy, conceptos como susceptibilidad genética, variantes modificadoras y riesgo poligénico forman parte creciente de la interpretación cardiovascular. Sin embargo, la relación entre genética y enfermedad cardiovascular rara vez es lineal. La misma variante puede expresarse de manera diferente entre individuos y muchas enfermedades frecuentes resultan

del efecto acumulativo de múltiples variantes de pequeño impacto junto con factores ambientales.

En este contexto, el desafío para el cardiólogo clínico ya no consiste sólo en identificar mutaciones, sino en comprender cómo la información genética puede ayudar a interpretar mejor el riesgo, la heterogeneidad fenotípica y la variabilidad.

Del genotipo al fenotipo: penetrancia, expresividad y modificadores

La presencia de una variante genética no determina necesariamente una expresión clínica uniforme.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:329-335. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21041>

Recibido: 17/05/2026 - Aceptado: 03/07/2026

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



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Pacientes con el mismo genotipo pueden presentar diferencias en penetrancia, gravedad, edad de inicio y órganos comprometidos, reflejando la influencia de factores modificadores o condicionantes, genéticos, epigenéticos y ambientales sobre el fenotipo final. (Figura 1). (1)

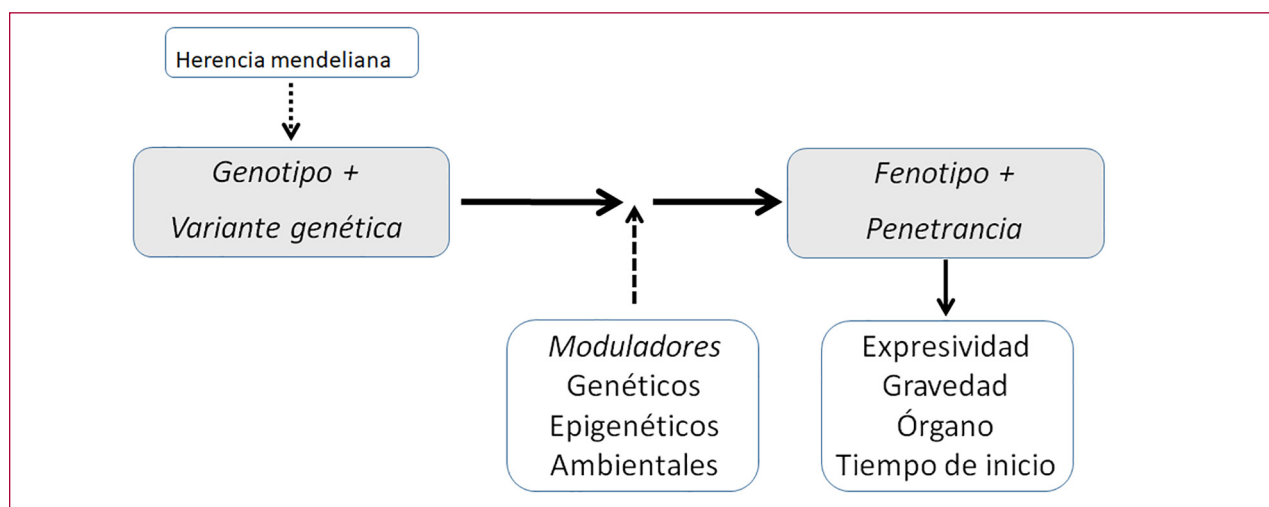
Las variantes monogénicas suelen asociarse a alta penetrancia y fenotipos de menor frecuencia poblacional y mayor magnitud de efecto biológico, lo que facilita su reconocimiento clínico y familiar. En contraste, las variantes poligénicas están constituidas por múltiples polimorfismos de nucleótido único (SNPs) de pequeño efecto individual, frecuentes en la población general y con una expresión fenotípica más gradual y probabilística.

Ambas, monogénicas y poligénicas, representan extremos de un continuo biológico más que entidades completamente separadas, de modo que en la prác-

tica clínica ambos mecanismos suelen interactuar. Incluso en enfermedades consideradas monogénicas, la penetrancia y expresividad pueden ser modificadas por variantes poligénicas, mecanismos epigenéticos y factores ambientales. Esto contribuye a explicar la heterogeneidad clínica observada entre pacientes portadores de una misma variante genética, incluyendo diferencias en gravedad, edad de inicio y compromiso orgánico (Figura 2). (2)

Las alteraciones genéticas pueden originarse por el cambio de una sola base del ácido desoxirribonucleico (ADN), aunque su impacto clínico depende fundamentalmente de la localización funcional comprometida. Las variantes localizadas en regiones críticas de un gen pueden modificar aminoácidos esenciales y asociarse a alteraciones estructurales o funcionales relevantes de la proteína. En contraste, muchos SNPs frecuentes presentan efectos biológicos pequeños o neutros y

Fig. 1. Esquema conceptual de la relación entre genotipo y fenotipo en enfermedades hereditarias



Una variante genética con posible patrón mendeliano puede asociarse a un fenotipo positivo con penetrancia variable. La expresión fenotípica final puede ser modulada por factores genéticos, epigenéticos y ambientales, condicionando diferencias en expresividad, severidad, órgano comprometido y edad de inicio

Fig. 2. Variantes monogénicas de efecto fuerte o moderado y poligénicas asociadas por sumatoria de SNPs

Variante monogénica de efecto fuerte Es una variante rara en un único gen. Puede ser una variación en un solo nucleótido (SNP), con prevalencia poblacional <0,1% (frecuentemente <0,01%), que afecta una posición crítica por lo que tiene alto impacto biológico y elevada asociación con un fenotipo o enfermedad. Sigue un patrón de herencia mendeliano, frecuentemente dominante, con penetrancia completa y menor dependencia de modificadores o moduladores.
Polimorfismo de nucleótido único (SNPs) Son polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs por sus siglas en inglés) distribuidos a lo largo del genoma, con prevalencia poblacional elevada (>1%). Son formas de variabilidad genética individual mendeliana para cada uno de ellos pero no del conjunto. Aisladamente no tiene efecto por afectar regiones no críticas del genoma, pero múltiples SNPs de mínima acción individual generan susceptibilidad poligénica (PRS, siglas en inglés de score de riesgo poligénico). Se comportan como una variable continua (sumatoria algebraica de SNPs) con distribución poblacional gaussiana, con aparición del fenotipo al superar determinado umbral clínico. Tiene elevada dependencia de moduladores que determinan la penetrancia y expresividad.

Se describen las características diferenciales de las variantes monogénicas y poligénicas según penetrancia, frecuencia poblacional, magnitud del efecto biológico y patrón de distribución fenotípica.

Un posible tercer grupo es una variante monogénica de efecto intermedio con características intermedias entre las categorías anteriores.

suelen actuar de manera combinada y probabilística a través de múltiples genes. (Figura 3) (3)

Como se señaló, la expresión clínica de las enfermedades con base genética no responde a un único modelo biológico, sino a un espectro continuo de arquitecturas genéticas. Algunas entidades están dominadas por variantes monogénicas de gran efecto y elevada penetrancia, mientras que otras dependen de la interacción acumulativa de múltiples variantes de menor impacto individual. Entre ambos extremos existen modelos intermedios en los que diferentes alteraciones genéticas relevantes contribuyen conjuntamente al fenotipo.

Esta heterogeneidad ayuda a explicar las diferencias observadas en edad de inicio, severidad, progresión y compromiso orgánico entre pacientes con diagnósticos aparentemente similares. (Figura 4). (4)

En resumen, el impacto clínico de una variante genética en el diagnóstico / pronóstico queda condicionado a:

- patrón de herencia: dominante / recesivo
- daño funcional de la variante
- sector crítico del gen
- tipo de mutación: sustitución, delección, inserción.
- penetrancia / expresividad: modificadores, genéticos, epigenéticos y ambientales.

Distribución poblacional de la carga genética y de la expresión fenotípica

El concepto de carga genética representa la integración de la variante principal y modificadores condicionantes de la penetrancia y expresividad fenotípica; en general,

en los estudios clínicos suele constituir una estimación derivada de múltiples entradas genéticas más que un *input* aislado

En las variantes monogénicas, la limitada superposición entre distribuciones de la carga genética con sin fenotipo indican una adecuada discriminación y elevada especificidad.

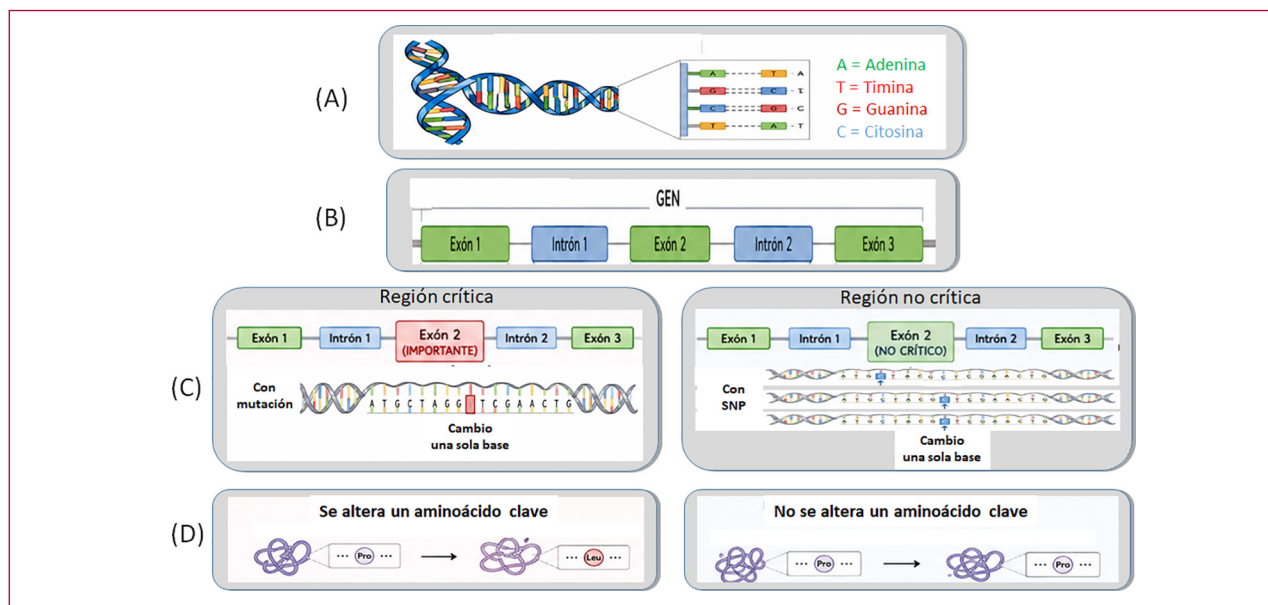
Aun así, el riesgo estimado se eleva significativamente solo cuando alcanza expresividad clínica. En otras palabras, genotipo positivo con fenotipo negativo, en la mayoría de los casos, no es un condicionante que por sí solo defina conductas de intervención. (Figura 5)

Por otro lado, la reducida sensibilidad, propia de indicadores con baja prevalencia poblacional, indica que su ausencia no excluye enfermedad ni riesgo clínico. Por ello, la información genética debe integrarse con variables clínicas para una adecuada estratificación diagnóstica y pronóstica.

Por el contrario, las variantes poligénicas resultantes de múltiples polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), presentan una distribución típicamente gaussiana. La dispersión, al igual que la discriminación entre fenotipos negativos y positivos, es mucho menor, con curvas más amplias y mayor superposición, condiciones asociadas a los modificadores de la penetrancia. (Figura 5)

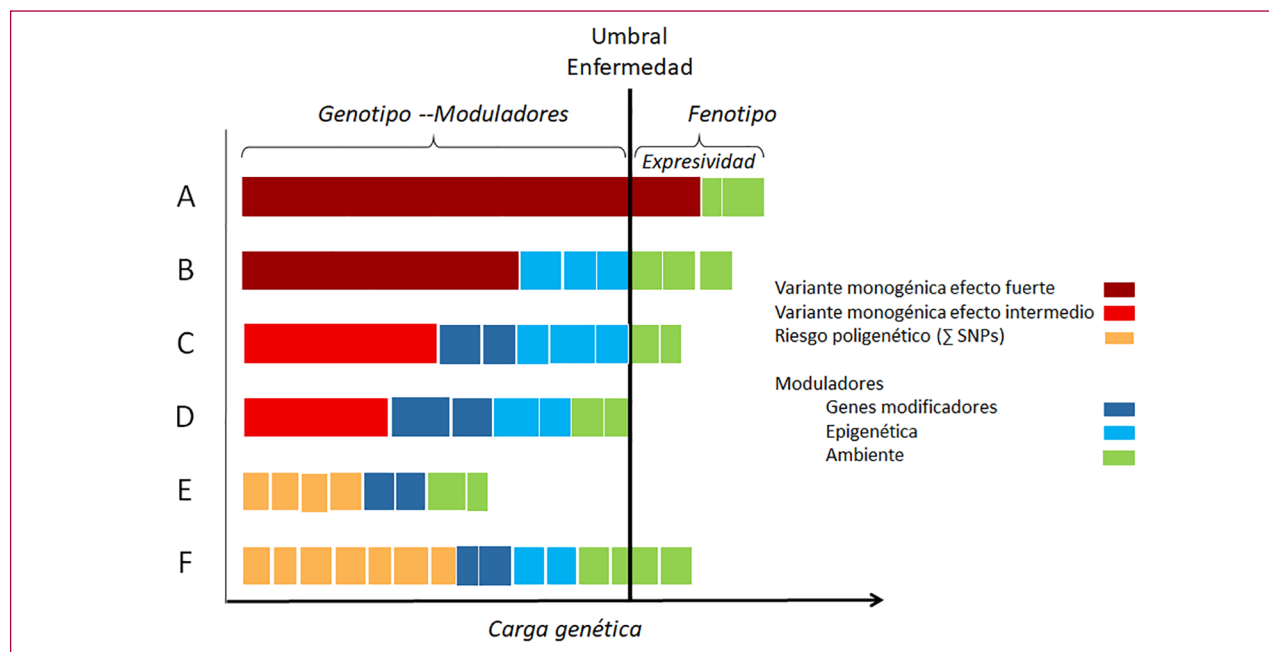
A diferencia de las monogénicas, en las variantes poligénicas es posible seleccionar un punto de corte con especificidad y sensibilidad balanceadas. También en este caso, el riesgo se acentúa significativamente con el fenotipo positivo, aunque la pendiente de incremento es menor. (Figura 5) (5)

Fig. 3. Esquema conceptual de la organización estructural y funcional del ADN y los genes.

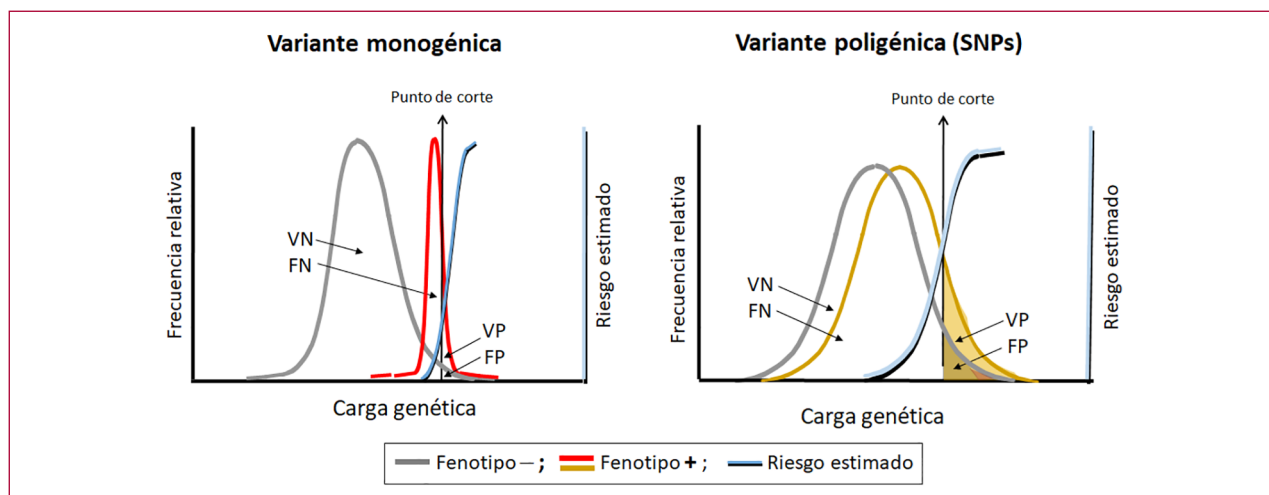


(A) Estructura de doble hélice del ADN y apareamiento de las bases nitrogenadas, adenina (A), timina (T), guanina (G) y citosina (C). (B) Representación esquemática de un gen, unidad funcional del ADN, compuesta por exones e intrones. (C) A la izquierda, ejemplo de sustitución de una sola base en una región crítica de un único gen, capaz de alterar un aminoácido clave y modificar la estructura o función proteica. (C) A la derecha, ejemplo conceptual de SNPs localizados en regiones de menor impacto funcional y distribuidos en diferentes genes (se ejemplifican tres), que individualmente pueden no producir alteraciones relevantes de la proteína resultante.

(D) Repercusión estructural y funcional según se afecte o no un aminoácido clave

Fig. 4. Modelo conceptual de carga genética y umbral de enfermedad

(A) Modelo monogénico clásico, dominado por una variante genética principal de alta penetrancia y gran efecto biológico, con escasa influencia de modificadores genéticos, epigenéticos y ambientales. (B) Modelo monogénico, en el que una variante genética principal con penetrancia incompleta interactúa con modificadores, determinantes de la expresividad clínica. (E y F) Modelo poligénico determinado por el efecto acumulativo de numerosos SNPs de pequeño efecto individual distribuidos en diferentes genes asociados a modificadores que permiten en (F), pero no en (E) alcanzar el umbral de penetrancia. (C) y (D) representan variantes monogénicas de efecto intermedio.

Fig. 5. Distribución de la carga genética en variantes monogénicas y poligénicas.

A la derecha se grafica la distribución gaussiana (demostrada para los scores de riesgo poligénico, de la carga genética en relación con un criterio fenotípico (ej., LDL-colesterol, presión arterial, etc.) o con un riesgo estimado (ej., evento vascular, fibrilación auricular, etc.). Con fines comparativos, a la izquierda se representa la distribución teórica de variantes monogénicas de penetrancia alta e intermedia.

En ambos paneles, las distribuciones se representan esquemáticamente como gaussianas, bajo la premisa de que la carga genética resulta de la interacción entre la variante principal y múltiples modificadores genéticos, epigenéticos y ambientales que condicionan la penetrancia y la expresividad, confiriéndole el comportamiento de una variable continua.

En las enfermedades poligénicas, la mayor dispersión de la curva refleja el efecto acumulativo de múltiples variantes de pequeño efecto y de sus modificadores asociados, mientras que su superposición indica una menor capacidad discriminativa.

En las variantes poligénicas el punto de corte balancea sensibilidad (70%) y especificidad (80%); en las monogénicas, la especificidad suele ser elevada (>90%), mientras que la sensibilidad poblacional es menor (<25%) debido a su baja prevalencia.

El riesgo estimado (representado por una curva sigmoidea derivada de una regresión logística) aumenta progresivamente con la carga genética y con la probabilidad de presentar el fenotipo.

VP: verdaderos positivos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; FN: falsos negativos.

La figura tiene una finalidad exclusivamente conceptual y no representa distribuciones epidemiológicas exactas.

Predicción genética de fenotipos subclínicos y clínicos

En ensayos diagnósticos y pronósticos, la variante genética sola o integrada con factores de riesgo adquiridos, es la variable predictora, y el fenotipo subclínico o clínico, el riesgo estimado. En otros términos, el genotipo constituye el *input* o variable independiente del modelo, mientras que el fenotipo representa el *output* o variable dependiente.

La Figura 6 detalla variados fenotipos utilizados como *outputs* en estudios clínicos de genética predictiva en cardiología. Los subclínicos pueden analizarse como variables continuas o dicotomizadas, mientras que los fenotipos clínicos suelen expresarse como variables discretas correspondientes a enfermedades o complicaciones. (2-6)

Asociación simple, *performance* pronóstica e inteligencia artificial

Las asociaciones entre variantes genéticas y fenotipos, comunicadas desde centros de referencia, no implican necesariamente utilidad pronóstica en poblaciones generales. En general, este tipo de estudios constituye una etapa inicial que permite conocer la prevalencia o incidencia de una o variadas mutaciones. La aplicabilidad clínica requiere evaluar posteriormente la capacidad predictiva real mediante cohortes prospectivas y seguimiento longitudinal. (Figura 7)

Desde el punto de vista clínico, los estudios de *performance* pronóstica permiten determinar si un marcador genético identifica adecuadamente individuos que desarrollarán la enfermedad, estimando sensibilidad y especificidad y los valores predictivos positivo y negativo. Este paso es esencial antes de incorporar variantes genéticas a modelos de predicción de riesgo o a decisiones clínicas individuales. (7)

La inteligencia artificial permite integrar simultáneamente grandes volúmenes de información genética, biológica y clínica, superando las limitaciones de los modelos estadísticos convencionales basados en pocas variables. (Figura 8)

Sin embargo, el aumento de complejidad incrementa el riesgo de asociaciones espurias y sobreajuste, especialmente debido al elevado número de comparaciones simultáneas.

Por este motivo, la utilidad clínica de un modelo no depende únicamente de su capacidad de predicción, sino también de la adecuada calibración, discriminación y validación metodológica durante el denominado entrenamiento en inteligencia artificial.

La validación externa constituye además un requisito fundamental antes de trasladar estos modelos a la práctica clínica, para corregir probables errores resultantes de múltiples comparaciones, pero, sobre todo, para asegurar reproducibilidad y generalización en poblaciones diferentes. (8)

Fig. 6. Fenotipos subclínicos y clínicos como outputs de predicción genética

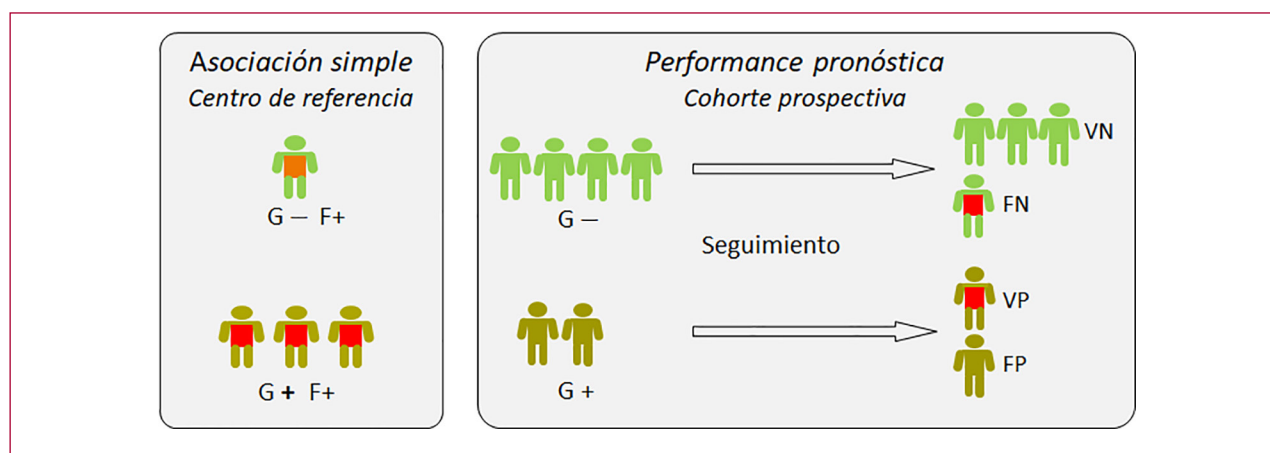
Fenotipos subclínicos continuos	Fenotipos clínicos discretos
Presión arterial (***)	Enfermedad / complicación
LDL (**)	Infarto de miocardio (***)
Glucemia (***)	Enfermedad coronaria (***)
Fracción de eyección (***)	Insuficiencia cardíaca (***)
Masa ventricular (***)	Fibrilación auricular (***)
QT largo (*)	Muerte súbita (**)
Score de calcio (***)	Miocardiopatía hipertrófica (*)
Espesor íntima-media carotídeo (***)	Miocardiopatía dilatada (*)
IMC (***)	Miocardiopatía restrictiva (*)
PCR ultrasensible (***)	Hipertensión arterial clínica (**)
Fenotipos subclínicos dicotomizados	Hipercolesterolemia familiar (*)
HTA sí/no (***)	Aneurisma de aorta (*)
LDL > 190 sí/no (**) (***)	Accidente cerebrovascular (***)
FEV1 < 40% sí/no (***)	Diabetes tipo 2 (***)
Diabetes sí/no (***)	Obesidad clínica (***)
Calcio coronario presente/ausente (***)	Enfermedad renal crónica (***)

Se detallan los fenotipos explorados en ensayos clínicos.

Los fenotipos subclínicos pueden analizarse como variables continuas o dicotomizadas, mientras que los fenotipos clínicos suelen expresarse como variables discretas correspondientes a enfermedades o sus complicaciones.

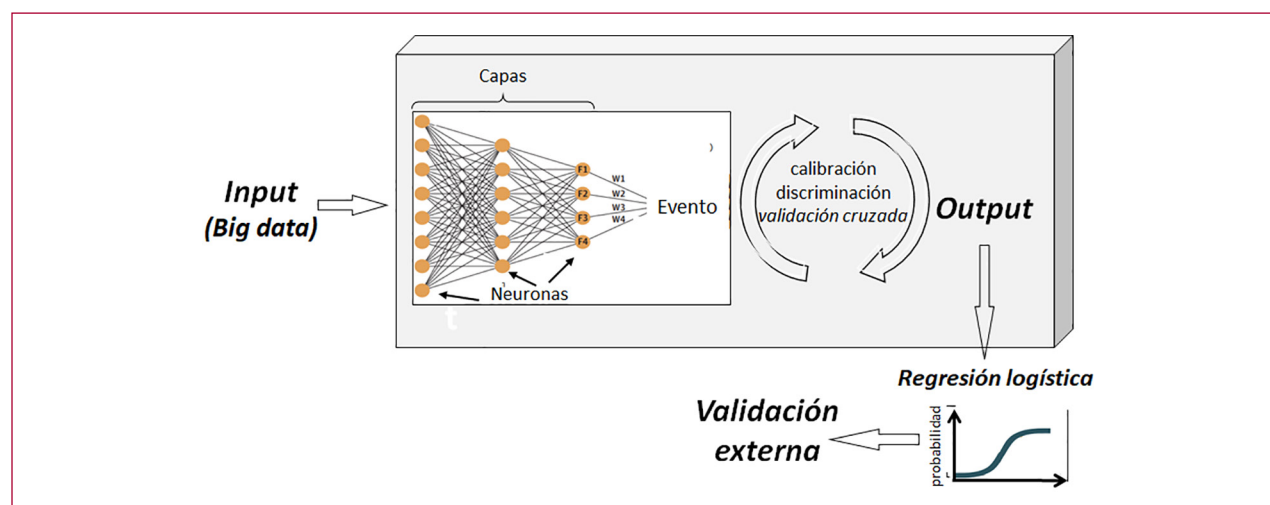
Se indica, la magnitud de la contribución genética relativa en diferentes genotipos:

* monogénicas fuertes; ** monogénicas y poligénicas; *** poligénicas.

Fig. 7. Asociación simple versus *performance* pronóstica genética.

Izquierda: la asociación entre variante genética ($G +$) y fenotipo ($F +$) en centros de referencia refleja el enriquecimiento de casos, resultante de una derivación selectiva, pero sin estimación de la capacidad predictiva.

Derecha: en cohortes prospectivas, el seguimiento clínico permite estimar verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), y así evaluar la *performance* pronóstica de la variante genética.

Fig. 8. Esquema conceptual de un modelo de inteligencia artificial aplicado a predicción clínica.

Múltiples posibles variables de entrada (*inputs*) son procesadas mediante capas interconectadas de una red neuronal artificial. Cada capa está graficada por puntos amarillos, cada uno de los cuales representa una "neurona". Partiendo de alrededor de un millón de SNPs (rango habitual 500.000-2.000.000) como covariables de entrada, a IA genera en cada neurona múltiples ecuaciones de regresión múltiple ajustadas a la predicción del evento. En las primeras capas (por ejemplo, 100 ecuaciones construidas a partir de aproximadamente 1 millón de covariables cada una $[F_1 \times W_1; F_2 \times W_2; F_{1\text{ millón}} \times W_{1\text{ millón}}]$, donde P es el SNP y W el peso asignado). En las capas sucesivas se va reduciendo progresivamente la información hasta obtener unas pocas variables latentes en la etapa final (por ejemplo 20, $F_1 \times W_1; F_2 \times W_2; F_{20} \times W_{20}$). La integración de estas funciones genera un score continuo que posteriormente es transformado en una probabilidad estimada del evento o enfermedad (*output*).

En el proceso se estima el desempeño predictivo del modelo mediante la evaluación de validación interna, calibración y discriminación, con el objetivo de reducir errores derivados de múltiples comparaciones y mejorar la generalización del modelo.

La aplicabilidad clínica final requiere, además, de validación externa para poder generalizar sus conclusiones.

CONCLUSIONES

Suele considerarse que las variables genéticas se comportan en forma dicotómica (presencia/ausencia), pero este concepto no explica la complejidad cuando la información genética se traslada a la práctica clínica.

La carga genética es un concepto teórico que integra múltiples factores: patrón de herencia (dominante/recesivo), daño funcional de la variante (sector crítico o no crítico del gen) y penetrancia (completa/incompleta), condicionados por modificadores genéticos, epigenéticos y ambientales.

Los modificadores ambientales pueden no incluirse dentro del concepto estricto de carga genética, y considerarse factores adicionales que mejoran la capacidad predictiva de los modelos clínicos.

Las variables genéticas incluyen básicamente dos grandes grupos:

- variables monogénicas de efecto fuerte o moderado (prevalencia <1%), con patrón mendeliano de transmisión.
- variables poligénicas (PRS, siglas en inglés de polygenic risk score), definidas por la sumatoria de múltiples SNPs (prevalencia >1%).

En enfermedades monogénicas con fondo poligénico, la incorporación de SNPs mejora la estimación del riesgo.

Como cualquier marcador biológico, la carga genética con finalidad diagnóstica o pronóstica debe interpretarse dentro de las reglas generales de evaluación de cualquier test biológico.

En los *scores* poligénicos, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo son los parámetros que permiten definir la utilidad clínica del test genético. En general, la información genética se integra a *scores* clínicos convencionales.

En sujetos con genotipo positivo, la aparición de expresión fenotípica aumenta significativamente la probabilidad de enfermedad. Por el contrario, un fenotipo negativo aislado tiene un valor limitado, aspecto crítico en el traslado de la información genética a la toma de decisiones médicas.

La inteligencia artificial amplía y facilita el análisis de grandes volúmenes de información genética; sin embargo, sus fundamentos interpretativos continúan basándose en los principios clásicos de la estadística y la probabilidad.

El análisis de *big data* incrementa significativamente el riesgo de falsos positivos debido a comparaciones múltiples y sobreajuste estadístico. Por ello, la validación externa resulta fundamental para confirmar la consistencia y reproducibilidad de los hallazgos iniciales.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper DN, Krawczak M, Polychronakos C, Tyler-Smith C, Kehrer-Sawatzki H. Where genotype is not predictive of phenotype: towards an understanding of the molecular basis of reduced penetrance in human inherited disease. *Hum Genet* 2013;132:1077-130. <https://doi.org/10.1007/s00439-013-1331-2>
2. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, Luzum JA, Damrauer SM, Ashley EA, et al; American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e93-e118. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001077>
3. Nussbaum R, McInnes R, Willard F, Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016
4. Wilde AA, Semsarian C, Márquez MF, Shamloo AS, Ackerman MJ, Ashley EA, et al; Developed in partnership with and endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA), a branch of the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS).. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. *Europace* 2022;24:1307-67. <https://doi.org/10.1093/europace/euac030>
5. Maron B, Maron M, Semsarian C. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy after 20 years: clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:705-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.068>
6. Misra A, Jowell A, Haidermota S, Perez E, Mahanta L, O'Brien KJ, et al; Development and Validation of a Clinical Polygenic Risk Report in U.S.-Based Health Systems for 8 Cardiovascular Conditions *J Am Coll Cardiol* 2026;87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2026.03.035>
7. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med* 1978;299:926-30. <https://doi.org/10.1056/NEJM197810262991705>
8. Wehbe RM, Katsaggelos AK, Hammond KJ, Hong H, Ahmad FS, Ouyang D, et al. Deep Learning for Cardiovascular Imaging: A Review. *JAMA Cardiol* 2023;8:1089-98. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3142>

Alopurinol y su potencial efecto cardioprotector: una revisión narrativa

Allopurinol and Its Potential Cardioprotective Effect: A Narrative Review

CARLOS MANUEL RESTREPO-GUETTE¹, JUAN CAMILO GARCÍA-DOMÍNGUEZ², GABRIELA FERNÁNDEZ³, ELÍAS FORERO⁴, FRANK BALDOVINO⁵, KATHERIN PERTUZ⁵

RESUMEN

El alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa utilizado tradicionalmente para la gota y la hiperuricemia, ha surgido como un potencial agente cardioprotector. Los estudios experimentales y clínicos sugieren que sus beneficios se extienden más allá de la reducción del ácido úrico, y abarcan la modulación del estrés oxidativo, la disfunción endotelial y el remodelado miocárdico. Aunque los grandes ensayos aleatorizados en la población general han tenido resultados neutros, algunos análisis exploratorios y estudios en subgrupos clínicos han mostrado hallazgos potencialmente favorables en pacientes con hiperuricemia, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca.

La eficacia cardiovascular del alopurinol parece depender del fenotipo metabólico y de la carga oxidativa-inflamatoria del paciente. Su función se extiende más allá de la reducción de urato, actuando como un modulador redox y metabólico. Se necesitan ensayos clínicos estratificados adicionales para confirmar sus beneficios en poblaciones cardiorrenometabólicas de alto riesgo.

Palabras clave: Alopurinol - Inhibición de la xantina oxidasa - Protección cardiovascular - Estrés oxidativo - Disfunción endotelial - Insuficiencia cardíaca.

ABSTRACT

Allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor traditionally used for gout and hyperuricemia, has emerged as a potential cardioprotective agent. Experimental and clinical studies suggest that its benefits extend beyond urate reduction, encompassing modulation of oxidative stress, endothelial dysfunction, and myocardial remodeling. While large randomized trials in the general population have shown neutral results, some exploratory analyses and subgroup studies have suggested potentially favorable findings in patients with hyperuricemia, chronic kidney disease, or heart failure.

The cardiovascular efficacy of allopurinol appears to depend on the metabolic phenotype and oxidative-inflammatory burden of the patient. Its role extends beyond urate lowering, acting as a redox and metabolic modulator. Further stratified clinical trials are needed to confirm its benefits in high-risk cardiorenal-metabolic populations.

Key words: Allopurinol - Xanthine oxidase inhibition - Cardiovascular protection - Oxidative stress - Endothelial dysfunction - Heart failure

INTRODUCCIÓN

El alopurinol, un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa (XO), se ha utilizado durante más de seis décadas en el tratamiento de la hiperuricemia y la gota. Sin embargo, su posible papel como agente cardioprotector ha despertado un creciente interés en los últimos años, dada la evidencia que relaciona el ácido úrico sérico

(AUS) con la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la rigidez arterial, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). (1-4) Desde una perspectiva fisiopatológica, la XO es una fuente clave de especies reactivas de oxígeno (ROS), y su inhibición por alopurinol podría mejorar la biodisponibilidad de óxido nítrico, reducir la inflamación vascular y atenuar el remodelado miocárdico. (5-7)

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:336-347. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21028>

Recibido: 29/11/2025 - Aceptado: 18/05/2026

Dirección para correspondencia: Carlos Manuel Restrepo-Guette - Correo electrónico: drcarlosrestrepo@gmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

²Cardiología, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia; Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

³Departamento de Medicina Interna, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia; Hospital Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁴Departamento de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁵Residencia de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

Los primeros estudios clínicos sugirieron beneficios estructurales y vasculares del alopurinol, incluyendo mejoría de la función endotelial y reducción de la masa ventricular izquierda. (5,6) Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos aleatorizados recientes, como ALL-HEART, no demostraron una reducción significativa en los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con enfermedad isquémica estable. (8,9) Este hallazgo ha generado debate sobre si los posibles efectos beneficiosos del alopurinol dependen del contexto clínico (hiperuricemia severa, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica) en lugar de ser universales. (1,10)

Por otro lado, los metaanálisis y estudios de cohortes continúan mostrando asociaciones favorables entre la reducción del AUS y la mejoría en marcadores subclínicos de daño cardiovascular. (11-15) Además, investigaciones recientes en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) sugieren que la combinación de alopurinol con verinurad no mejoran los síntomas y la capacidad funcional. (16)

A ello se suma la evidencia proveniente de grandes cohortes poblacionales: en el estudio sueco AMORIS, Ding et al. hallaron que las concentraciones elevadas de ácido úrico se asociaron con un mayor riesgo de fibrilación auricular de novo, ampliando el espectro de desenlaces cardiovasculares potencialmente vinculados al metabolismo del urato. (2)

En el plano de la inferencia causal, los análisis de randomización mendeliana y los estudios epidemiológicos de gran escala sugieren una posible participación del ácido úrico en el riesgo cardiovascular, aunque la magnitud del beneficio clínico derivado de su reducción farmacológica sigue siendo incierta. (4,17)

En este contexto, la presente revisión narrativa tiene como objetivo sintetizar la evidencia más reciente sobre los efectos cardiovasculares del alopurinol, integrando hallazgos fisiopatológicos, clínicos y epidemiológicos para discutir su posible rol en la prevención y el manejo de enfermedades cardiovasculares desde una perspectiva interdisciplinaria que abarca la cardiología, la medicina interna, la reumatología y la epidemiología clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa sobre los posibles efectos cardiovasculares del alopurinol. Se buscaron publicaciones en PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS, Cochrane Library y Google Scholar, en inglés y español, entre enero de 2015 y Noviembre de 2025, con última búsqueda el 1 de Noviembre de 2025. Se emplearon términos MeSH, Emtree y términos libres relacionados con alopurinol, inhibición de la xantina oxidasa y desenlaces cardiovasculares; las estrategias completas se presentan en el Apéndice suplementario.

Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios de randomización mendeliana, protocolos y artículos de opinión relevantes, priorizando desenlaces cardiovasculares, biomarcadores y mecanismos fisiopatológicos. Se excluyeron duplicados, resúmenes de congresos, cartas sin datos primarios, artículos sin texto completo y estudios sin información cardiovascular

pertinente. Los tres primeros autores realizaron de forma independiente el cribado de títulos, resúmenes y textos completos, resolviendo discrepancias por consenso. De 1.316 registros identificados, 20 fueron incluidos en la síntesis narrativa (Figura 1).

RESULTADOS

1. Fisiopatología y mecanismos cardioprotectores del alopurinol

El potencial efecto cardioprotector del alopurinol se basa en la inhibición de la XO, una enzima clave en el metabolismo de las purinas que convierte hipoxantina en xantina y posteriormente en ácido úrico, generando radicales superóxido y peróxido de hidrógeno como subproductos. (1) Este proceso contribuye al estrés oxidativo vascular, uno de los mecanismos fisiopatológicos más relevantes en el desarrollo de disfunción endotelial, hipertrofia miocárdica y la progresión de la aterosclerosis. (4,5,7)

a. Modulación del estrés oxidativo y la disfunción endotelial

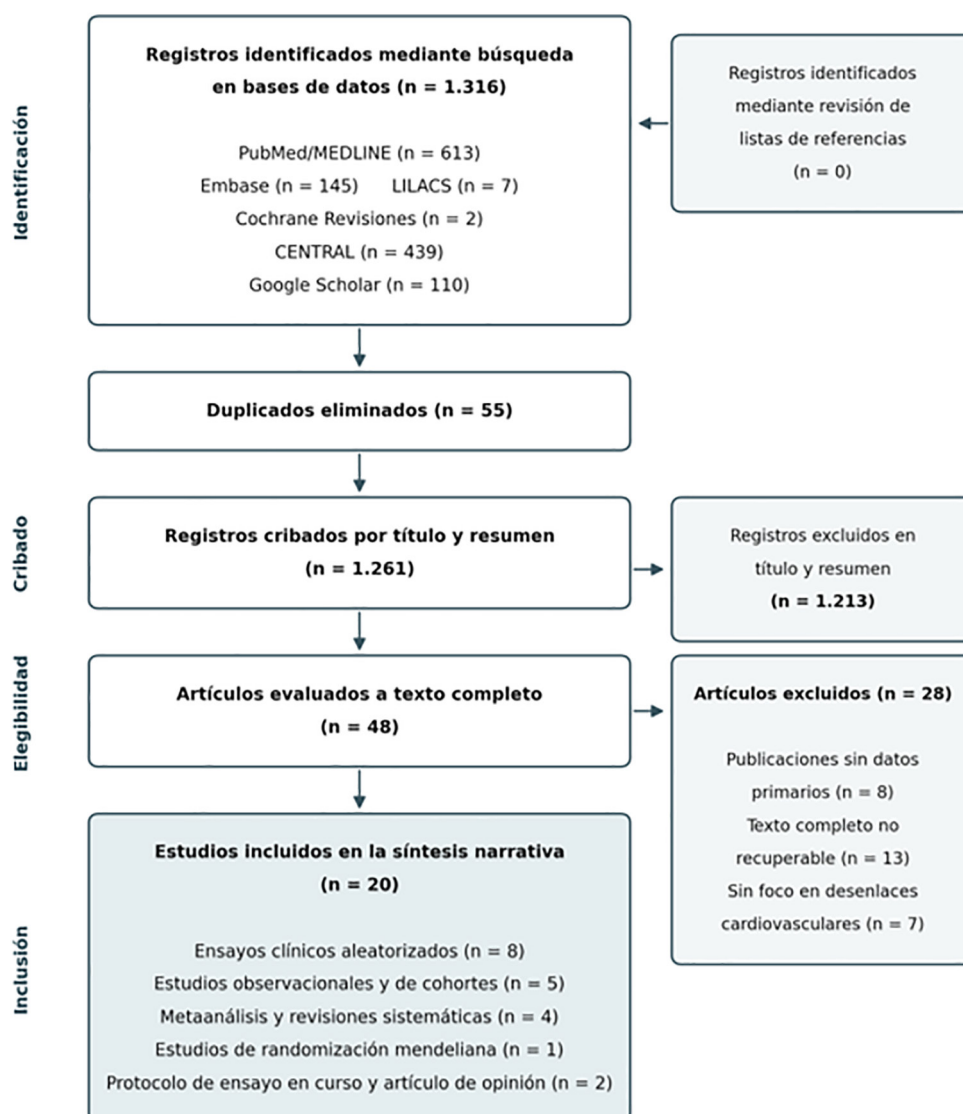
Varios estudios han demostrado que la inhibición de la XO reduce de manera significativa la producción de ROS, mejora la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO) y restaura la función endotelial. (6,7) En un ensayo controlado, Borgi et al. evaluaron el efecto de los agentes reductores de urato sobre la función endotelial (6). Por su parte, Gaffo et al. observaron un descenso de la presión arterial con alopurinol en adultos jóvenes en un ensayo cruzado. (18) De manera similar, la revisión sistemática de Alem et al. mostró mejoras consistentes en los marcadores de función endotelial y rigidez arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica. (7)

La reducción de ROS inducida por el alopurinol también puede limitar la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminuir la activación plaquetaria y atenuar la inflamación endotelial-factores que en conjunto contribuyen a un microambiente vascular más estable. (1)

b. Efectos sobre la hipertrofia ventricular y el remodelado miocárdico

El estrés oxidativo generado por la XO participa directamente en la señalización miocárdica prohipertrofica a través de vías como las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK) y el factor nuclear kappa B (NF-κB). En el ámbito clínico, Rutherford et al. evaluaron el efecto del alopurinol sobre la masa ventricular izquierda en pacientes en hemodiálisis. (5) Estos hallazgos son coherentes con el marco fisiopatológico que vincula la actividad de la XO con la fibrosis intersticial y el estrés oxidativo miocárdico. (1)

La hipótesis del remodelado oxidativo reversible propone que la reducción sostenida del estrés oxidativo mediante alopurinol puede revertir parcialmente la

Fig. 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión narrativa.

hipertrofia ventricular izquierda y mejorar la eficiencia miocárdica, particularmente en etapas tempranas de la insuficiencia cardíaca. (5,7)

c. Influencia en la inflamación y el metabolismo energético miocárdico

El exceso de ácido úrico y el aumento de la actividad de la XO activan el inflamasoma NLRP3, promoviendo una respuesta inflamatoria sistémica y local que acelera la lesión endotelial y la aterogénesis (1). Se ha propuesto que el alopurinol modula positivamente el equilibrio redox y reduce la expresión de citocinas proinflamatorias como la interleuquina 1 β (IL-1 β) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α). (1)

Además, al limitar la generación de ROS, el alopurinol optimiza el metabolismo energético miocárdico,

promueve la fosforilación oxidativa y reduce el consumo de oxígeno durante el trabajo cardíaco. (1) Este mecanismo podría explicar los beneficios hemodinámicos descritos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER) en algunos subgrupos de pacientes hiperuricémicos. (19)

d. Efecto sobre la comorbilidad metabólica y renal

La hiperuricemia está estrechamente vinculada al síndrome cardiorrenometabólico, caracterizado por resistencia a la insulina, inflamación de bajo grado y disfunción endotelial persistente. (4) En este contexto, el alopurinol puede ejercer un efecto pleiotrópico, mejorar el control metabólico y renal, y reducir la progresión de la nefropatía y la sobrecarga cardíaca secundaria. (5,13) Estos mecanismos integrados res-

paldan su potencial como herramienta terapéutica en la prevención secundaria del daño cardiovascular en pacientes con gota, enfermedad renal crónica (ERC) o riesgo metabólico elevado.

2. Evidencia clínica sobre los efectos cardiovasculares del alopurinol

El posible beneficio cardiovascular del alopurinol ha sido explorado durante las últimas dos décadas mediante estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y metaanálisis con resultados heterogéneos. La evidencia actual sugiere que, aunque el alopurinol mejora parámetros intermedios como la función endotelial, la masa ventricular izquierda o la capacidad funcional, no ha demostrado de manera concluyente una reducción de los MACE en la población general con enfermedad cardiovascular establecida.

a. Ensayos clínicos aleatorizados

El estudio ALL-HEART sigue siendo el más grande hasta la fecha sobre el tema. Incluyó 5721 pacientes ≥ 60 años con enfermedad coronaria estable y sin antecedentes de gota, asignados aleatoriamente a recibir alopurinol (600 mg/día) o atención habitual. Después de un seguimiento mediano de 4,8 años, no se observaron diferencias significativas en el desenlace compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Estos resultados se interpretaron como evidencia de que la inhibición de la XO no proporciona un beneficio cardiovascular universal, y que su impacto puede depender del fenotipo clínico y metabólico del paciente. (8)

En el ensayo EXACT-HF, que incluyó pacientes con ICFE y hiperuricemia, el alopurinol redujo los niveles séricos de ácido úrico. Sin embargo, tuvo un efecto clínicamente neutro, sin demostrar mejoría significativa en el desenlace primario, ni en síntomas, calidad de vida ni remodelado ventricular. (19) Estos hallazgos sugieren que, aunque el alopurinol reduce eficazmente el ácido úrico, su traducción clínica en términos de función cardíaca puede requerir condiciones fisiopatológicas específicas como estrés oxidativo elevado o disfunción endotelial severa.

Más recientemente, el estudio ALL-VASCOR, fue diseñado para evaluar si el alopurinol en dosis altas (200-500 mg/día) en pacientes con alto riesgo cardiovascular pero sin gota podría modificar marcadores de rigidez arterial y masa ventricular izquierda. Aunque los resultados finales están pendientes de publicación, los reportes preliminares indican un efecto neutro sobre desenlaces clínicos mayores, pero mejoras modestas en parámetros hemodinámicos subclínicos. (10)

Finalmente, en el contexto de la ICFE, el estudio de Kitzman et al. analizó la combinación de verinurad + alopurinol para potenciar la reducción del ácido úrico y el estrés oxidativo. Se observó reducción de los niveles séricos de ácido úrico y mostró cambios modestos en algunos parámetros funcionales; sin em-

bargo, no demostró beneficios clínicos significativos en los desenlaces cardiovasculares evaluados. (16) Esto pone en duda que la inhibición combinada del metabolismo del urato podría ser más efectiva que el bloqueo aislado de la XO.

b. Estudios observacionales y de cohortes

Grandes estudios poblacionales han descrito asociaciones entre el uso de alopurinol y menor incidencia de eventos cardiovasculares, aunque es posible la presencia de confusión residual. En la cohorte de Drivelegka et al. la terapia continua con alopurinol en pacientes con gota incidente se asoció con una reducción del 15-20% en la incidencia de síndrome coronario agudo, particularmente entre aquellos que alcanzaron niveles de ácido úrico < 6 mg/dL. (12) Asimismo, Cipolletta et al. reportaron que los pacientes con gota tratados con terapia reductora de urato, colchicina o alopurinol, tenían un menor riesgo de hospitalización por causas cardiovasculares. (13)

Además, los análisis de randomización mendeliana y las cohortes epidemiológicas sugieren un posible vínculo causal entre hiperuricemia y riesgo cardiovascular. Zhang et al., Ding et al. y Liu et al. observaron que niveles elevados de ácido úrico se asocian con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, fibrilación auricular y mortalidad por todas las causas, lo que refuerza la hipótesis de que el urato actúa como mediador fisiopatológico más que como un simple epifenómeno. (2,3,17)

c. Metaanálisis y revisiones sistemáticas

El metaanálisis de Lin et al., que incluyó más de 20 000 pacientes tratados con alopurinol o febuxostat, mostró una tendencia hacia un menor riesgo de mortalidad cardiovascular con alopurinol, aunque sin significación estadística global. (11) Del mismo modo, Van der Pol et al. encontraron un efecto neutro a beneficioso sobre eventos cardiovasculares mayores, pero observaron alta heterogeneidad y baja calidad de evidencia entre los estudios observacionales. (14)

Es importante interpretar estos hallazgos con cautela. Aunque los metaanálisis disponibles han descrito asociaciones potencialmente favorables entre el uso de alopurinol y algunos desenlaces cardiovasculares, estos resultados presentan heterogeneidad metodológica y se basan principalmente en estudios observacionales y datos agregados, lo que limita la solidez de las conclusiones (1,15). Asimismo, la ausencia de resultados consistentes en ensayos clínicos aleatorizados de gran escala como ALL-HEART y EXACT-HF, dificulta establecer un efecto cardioprotector concluyente. (8,19)

d. Interpretación clínica y perspectivas

En conjunto, la evidencia sugiere que el alopurinol tiene un perfil fisiopatológico favorable y seguro, pero su beneficio clínico cardiovascular no es uniforme. Si bien los grandes ECAs en la población general han arrojado resultados neutros, los estudios en contextos específicos –gota, ERC, ICFE y fenotipos cardiorrenometabóli-

cos– sugieren posibles efectos sobre biomarcadores subclínicos y parámetros fisiopatológicos, aunque sin evidencia concluyente de reducción de eventos cardiovasculares mayores.

Desde un punto de vista epidemiológico, estas discrepancias pueden reflejar modificadores biológicos generadores de confusión, como niveles basales de ácido úrico, actividad inflamatoria o estrés oxidativo endotelial. Por lo tanto, se requieren ensayos dirigidos en poblaciones seleccionadas con fenotipos cardiorrenometabólicos de alto riesgo para determinar si la inhibición sostenida de la XO puede realmente traducirse en reducciones de eventos cardiovasculares mayores.

DISCUSIÓN

La evidencia acumulada sobre el alopurinol y sus posibles efectos cardioprotectores ha evolucionado desde observaciones fisiopatológicas prometedoras hasta una comprensión más matizada de sus limitaciones clínicas. Aunque la inhibición de la XO reduce el estrés oxidativo, mejora la función endotelial y atenúa la hipertrofia miocárdica, los grandes ensayos clínicos como ALL-HEART han mostrado que estos efectos biológicos no siempre se traducen en una reducción significativa de los eventos cardiovasculares mayores. (8) La aparente discrepancia entre los beneficios fisiopatológicos observados y los resultados clínicos neutrales puede reflejar diferencias entre los efectos sobre biomarcadores intermedios y los desenlaces cardiovasculares mayores evaluados en los estudios clínicos. Aunque algunos estudios observacionales y análisis exploratorios han sugerido posibles asociaciones favorables en determinados subgrupos clínicos, estos hallazgos deben interpretarse con cautela, dado que no han sido confirmados consistentemente en ECAs de gran escala. (8,10)

La aparente discrepancia entre los beneficios fisiopatológicos y los resultados clínicos puede explicarse por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y factores de confusión como el nivel basal de ácido úrico, la función renal y la carga inflamatoria sistémica. (10,11,16,19) En pacientes con enfermedad coronaria estable y niveles moderados de ácido úrico, el estrés oxidativo inducido por XO puede no ser un determinante clave del riesgo cardiovascular. En contraste, los subgrupos con hiperuricemia franca, ERC, insuficiencia cardíaca o síndrome cardiorrenometabólico exhiben cargas oxidativas e inflamatorias significativamente mayores, donde la inhibición de la XO podría desempeñar un papel más relevante y clínicamente detectable. (12-15)

Desde una perspectiva epidemiológica y mecanística, los estudios de randomización mendeliana sugieren una posible relación biológica entre niveles elevados de ácido úrico genéticamente determinados con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, fibrilación auricular y mortalidad cardiovascular. (17) Tal evidencia sugiere que el ácido úrico actúa no sólo como un marcador, sino

potencialmente como un mediador patogénico dentro de fenotipos metabólicos complejos. Así, el alopurinol puede considerarse, más que un agente reductor de urato, un modulador redox y metabólico cuyo impacto clínico depende de la gravedad del estrés oxidativo y del contexto inflamatorio subyacente.

En este marco, el ensayo CARES (20) proporciona información complementaria altamente relevante. En más de 6000 pacientes con gota y enfermedad cardiovascular establecida, el febuxostat y alopurinol mostraron tasas similares de MACE, pero se observaron mayores tasas de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en el grupo febuxostat. Aunque CARES no fue diseñado para evaluar los beneficios del alopurinol, sus resultados refuerzan el perfil de seguridad cardiovascular favorable del alopurinol, particularmente en poblaciones de alto riesgo. Clínicamente, este hallazgo sugiere que, a diferencia de otros inhibidores de XO, el alopurinol no aumenta el riesgo cardiovascular y puede mantener un efecto neutral o incluso beneficioso sobre la mortalidad global en pacientes con comorbilidades cardiovasculares o renales.

Además, estudios controlados y revisiones sistemáticas recientes han mostrado que la reducción del AUS mediante alopurinol se asocia con mejoras en parámetros subclínicos de rigidez arterial, función endotelial y remodelado ventricular. (5-7,18) En pacientes con ICFEp, la inhibición de la XO puede mejorar la capacidad funcional y reducir el estrés miocárdico, particularmente cuando coexisten disfunción endotelial o hiperuricemia persistente (16). Aunque todavía no son definitivos, estos hallazgos se alinean con el marco fisiopatológico que vincula la producción excesiva de ROS con el deterioro hemodinámico progresivo.

Desde una perspectiva epidemiológica y de salud pública, las discrepancias entre los resultados experimentales, clínicos y observacionales también pueden reflejar la naturaleza multifactorial de los determinantes del riesgo cardiovascular en la población general. En grandes cohortes, la hiperuricemia a menudo coexiste con obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y enfermedad renal crónica –actuando más como un marcador de dismetabolismo sistémico que como un factor patogénico aislado. (4) Por lo tanto, la eficacia clínica del alopurinol puede depender no solo de su capacidad para reducir los niveles de urato, sino también de su influencia sobre el equilibrio redox, la función endotelial y la homeostasis metabólica en individuos predispuestos.

La Tabla 1 resume las principales líneas de evidencia que respaldan la plausibilidad fisiológica del papel cardioprotector del alopurinol, integrando hallazgos de ensayos clínicos aleatorizados, análisis de subgrupos, estudios de cohortes y datos de randomización mendeliana. En conjunto, estos hallazgos sugieren un patrón consistente en el que el alopurinol parece ejercer mayor beneficio en fenotipos caracterizados por alto estrés oxidativo e inflamación metabólica.

Tabla 1. Resumen de la evidencia clave que respalda la plausibilidad fisiológica del efecto cardioprotector del alopurinol

Tipo de estudio	Resultados clave	Implicación clínica	Fuente
ALL-HEART (Mayor ensayo clínico aleatorizado)	No se observaron diferencias significativas en MACE en pacientes con enfermedad isquémica estable.	No respalda un beneficio cardiovascular universal del alopurinol en enfermedad coronaria estable.	(8,9)
Estudios de subgrupos (hiperuricemia marcada, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica)	Se observaron mejoras hemodinámicas, endoteliales y estructurales. En ICfEp, la combinación verinurad + alopurinol no mostró mejoría sintomática.	Describe hallazgos exploratorios en subgrupos clínicos que requieren confirmación en estudios prospectivos.	(5–7,16,18,19)
Estudios de cohortes (ej: gota)	La terapia continua con alopurinol se asoció con una reducción del 15–20% en la incidencia de síndrome coronario agudo.	Las asociaciones observacionales descritas no permiten establecer un beneficio cardiovascular causal.	(12,13)
Estudios de randomización mendeliana	Sugieren una posible participación del ácido úrico en el riesgo cardiovascular.	Apoya la plausibilidad biológica de una posible participación del ácido úrico en enfermedad cardiovascular.	(2,3,17)

ICfEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores

Tomada en conjunto, la evidencia disponible sugiere que los efectos cardiovasculares del alopurinol podrían variar según el contexto clínico y el perfil metabólico del paciente. Aunque los grandes ECAs han mostrado resultados predominantemente neutrales sobre eventos cardiovasculares mayores, algunos estudios observacionales y análisis exploratorios han descrito posibles asociaciones favorables en pacientes con hiperuricemia, ERC o insuficiencia cardíaca. Sin embargo, estos hallazgos continúan siendo heterogéneos y no permiten establecer un efecto cardioprotector concluyente. En este contexto, el ensayo CARES (20) aporta información relevante sobre la seguridad cardiovascular comparativa de los inhibidores de la XO, aunque no fue diseñado para demostrar beneficios cardiovasculares específicos del alopurinol.

CONCLUSIONES

El alopurinol sigue siendo el fármaco de elección para el manejo de la gota y la hiperuricemia; sin embargo, su posible papel cardiovascular continúa siendo motivo de investigación y parece estar condicionado por el contexto clínico y metabólico. La evidencia actual sugiere que:

En la población general con enfermedad cardiovascular estable, el alopurinol no reduce significativamente los eventos cardiovasculares mayores.

La inhibición de la XO mediante alopurinol continúa representando una estrategia biológicamente

plausible para modular mecanismos relacionados con estrés oxidativo, disfunción endotelial y remodelado cardiovascular; sin embargo, dicha plausibilidad fisiopatológica no se ha traducido de manera consistente en reducción de eventos cardiovasculares mayores en los ECAs disponibles.

La heterogeneidad observada entre los resultados mecanísticos, observacionales y clínicos sugiere que el posible impacto cardiovascular del alopurinol podría depender del contexto metabólico e inflamatorio basal, particularmente en escenarios caracterizados por hiperuricemia, ERC o insuficiencia cardíaca.

Aunque algunos estudios exploratorios y análisis de subgrupos han mostrado señales potencialmente favorables sobre biomarcadores vasculares y parámetros funcionales, la evidencia actual continúa siendo insuficiente para establecer un efecto cardioprotector concluyente o recomendar su utilización con fines de prevención cardiovascular.

Futuras investigaciones deberán centrarse en poblaciones cuidadosamente fenotipificadas y en desenlaces clínicamente relevantes, con el objetivo de esclarecer si la modulación sostenida de vías oxidativas dependientes de la XO podría tener implicaciones terapéuticas relevantes dentro del espectro cardiorrenal y metabólico.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo no contó con financiamiento externo.

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

- Desideri G, Borghi C. Xanthine oxidase inhibition and cardiovascular protection: don't shoot in the dark. *Eur J Intern Med* 2023;113:10-2. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.04.006>
- Ding M, Viet NN, Gigante B, Lind V, Hammar N, Modig K. Elevated uric acid is associated with new-onset atrial fibrillation: results from the Swedish AMORIS cohort. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e027089. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027089>
- Liu CH, Huang SC, Yin CH, Huang WC, Chen JS, Chen YS, et al. Atrial fibrillation risk and urate-lowering therapy in patients with gout: a cohort study using a clinical database. *Biomedicines* 2023;11:59. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010059>
- Han Y, Yao M, Zhao H, Han X, Di H, Xie T, et al. Exploration of the interrelationship between serum uric acid, gout, and cardiac, renal, and metabolic conditions in middle aged and older people. *J Am Heart Assoc* 2025;14:e038723. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.038723>
- Rutherford E, Ireland S, Mangion K, Stewart GA, MacGregor MS, Roditi G, et al. A randomized, controlled trial of the effect of allopurinol on left ventricular mass index in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep* 2021;6:146-55. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.025>
- Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. Effect of uric acid-lowering agents on endothelial function: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension* 2017;69:243-8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSION.116.08488>
- Alem MM. Allopurinol and endothelial function: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther* 2018;36:e12432. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12432>
- Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A, et al. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400:1195-205. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01657-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01657-9)
- Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in patients with ischaemic heart disease: the ALL-HEART RCT and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2024;28:1-55. <https://doi.org/10.3310/ATTM4092>
- Lewandowska K, Lipski D, Uruski P, Narkiewicz K, Januszewicz A, Wolf J, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of allopurinol on the risk of cardiovascular events in patients with high and very high cardiovascular risk, including the presence of long-COVID-19 syndrome: the ALL-VASCOR study protocol. *BMJ Open* 2024;14:e075741. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075741>
- Lin TS, Lin YL, Hsu CH, Hsieh SC, Shau WY, Yang WS, et al. A systematic review and network meta-analysis of cardiovascular safety of benzbromarone compared to febuxostat and allopurinol in patients with gout. *Front Cardiovasc Med* 2025;12:1541307. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1541307>
- Drivelegka P, Jacobsson L, Sandström TZ, Lindström U, Bengtsson K, Dehlin M. Allopurinol use and risk of acute coronary syndrome in gout patients: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2025;15:e092522. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-092522>
- Cipolletta E, Nakafero G, McCormick N, Yokose C, Avery AJ, Mamas MA, et al. Cardiovascular events in patients with gout initiating urate-lowering therapy with or without colchicine for flare prophylaxis: a retrospective new-user cohort study using linked primary care, hospitalisation, and mortality data. *Lancet Rheumatol* 2025;7:e197-207. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(24\)00248-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(24)00248-0)
- van der Pol KH, Wever KE, Verbakel M, Visseren FLJ, Cornel JH, Rongen GA. Allopurinol to reduce cardiovascular morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0260844. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260844>
- Ye Y, Liao G, Liu T, Hu X, Chen X, Bai L, et al. Allopurinol for secondary prevention in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023;10:379. <https://doi.org/10.3390/jcdd10090379>
- Kitzman DW, Voors AA, Mentz RJ, Lewis GD, Perl S, Myte R, et al. Verinurad plus allopurinol for heart failure with preserved ejection fraction: the AMETHYST randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2024;9:892-900. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.2435>
- Zhang Y, Guo C, Wang L, Wu L, Lv J, Huang X, et al. Mendelian randomization study reveals causal pathways for hypertrophic cardiomyopathy, cardiovascular proteins, and atrial fibrillation. *Br J Hosp Med (Lond)* 2025;86:1-19. <https://doi.org/10.12968/hmed.2024.0504>
- Gaffo AL, Calhoun DA, Rahn EJ, Oparil S, Li P, Dudenbostel T, et al. Effect of serum urate lowering with allopurinol on blood pressure in young adults: a randomized, controlled, crossover trial. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1514-22. <https://doi.org/10.1002/art.41749>
- Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation* 2015;131:1763-71. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014536>
- White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378:1200-10. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>

APÉNDICE SUPLEMENTARIO. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y REGISTRO DE BÚSQUEDA

Alopurinol y su potencial efecto cardioprotector: una revisión narrativa

Rev Argent Cardiol Manuscrito Restrepo

Bases consultadas: PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS, Cochrane Library y Google Scholar. **Ventana de publicación:** 1 de enero de 2015 - 1 de Noviembre de 2025. **Idiomas:** inglés y español. Se combinó vocabulario controlado (MeSH, Emtree) con términos libres en título y resumen mediante operadores booleanos. Última ejecución de la búsqueda: **15 de Noviembre de 2025.**

1. Estructura de la búsqueda

La búsqueda combinó dos bloques conceptuales mediante el operador AND, de modo que todo registro debía abordar simultáneamente la intervención farmacológica y algún desenlace cardiovascular.

Bloque	Términos
A -Intervención farmacológica	allopurinol; xanthine oxidase inhibitor; urate-lowering therapy; verinurad
B - Desenlaces cardiovasculares	cardiovascular diseases; major adverse cardiovascular events; myocardial infarction; heart failure; atrial fibrillation; endothelial function; flow-mediated dilation; arterial stiffness; left ventricular hypertrophy; left ventricular mass; cardiorenal syndrome

Se ensayó inicialmente una estrategia más amplia que incorporaba un tercer bloque de exposición metabólica (ácido úrico, hiperuricemia, gota) combinado con OR respecto del bloque A. Esa versión recuperó 7648 registros en PubMed y 35.346 en Embase, cifras incompatibles con un cribado exhaustivo y con un rendimiento marcadamente inespecífico, ya que incorporaba literatura sobre ácido úrico sin relación con la inhibición farmacológica de la xantina oxidasa. La estrategia fue por ello acotada a la estructura de dos bloques que se reporta.

2. PubMed / MEDLINE

Interfaz: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov — Advanced Search Builder. Ejecutada como consulta única.

```
("Allopurinol"[MeSH] OR allopurinol[tiab]
OR "xanthine oxidase inhibitor"[tiab]
OR "urate-lowering therapy"[tiab] OR verinurad[tiab])
AND
("Cardiovascular Diseases"[MeSH]
OR "major adverse cardiovascular event"[tiab]
OR "Myocardial Infarction"[MeSH]
OR "Heart Failure"[MeSH] OR "heart failure"[tiab]
OR "Atrial Fibrillation"[MeSH] OR "atrial fibrillation"[tiab]
OR "Endothelium, Vascular"[MeSH] OR "endothelial function"[tiab]
OR "flow-mediated dilation"[tiab]
OR "Vascular Stiffness"[MeSH] OR "arterial stiffness"[tiab]
OR "Hypertrophy, Left Ventricular"[MeSH]
OR "left ventricular mass"[tiab]
OR "Cardio-Renal Syndrome"[MeSH] OR cardiorenal[tiab])
AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2025/12/31"[PDAT])
AND (english[Filter] OR spanish[Filter])
```

Registros recuperados: 613

3. Embase

Interfaz: embase.com — Advanced Search, con términos Emtree habilitados. Ejecutada como consulta única.

```
('allopurinol'/exp/dd_dt,dd_ct OR allopurinol:ti
OR 'urate lowering therapy':ti OR verinurad:ti)
AND
('cardiovascular disease'/mj
OR 'heart infarction'/mj
OR 'heart failure'/mj
OR 'heart atrium fibrillation'/mj
OR 'endothelial function':ti
OR 'flow mediated vasodilation'/mj
OR 'arterial stiffness'/mj
OR 'heart left ventricle hypertrophy'/mj
OR 'heart left ventricle mass':ti
OR 'cardiorenal syndrome'/mj)
AND [2015-2025]/py
AND ([english]/lim OR [spanish]/lim)
AND [humans]/lim
AND ([article]/lim OR [review]/lim)
NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim)
```

Registros recuperados: 145

3b. Refinamiento progresivo de la estrategia en Embase

Se documenta el efecto de cada restricción sucesiva, dado que la primera versión resultó inespecífica.

Versión de la estrategia	Registros	Reducción
Tres bloques, sin restricciones de campo ni tipo de publicación	35.346	—
Dos bloques; restricción a título; subencabezados de Emtree; límites de humanos, tipo de publicación y exclusión de resúmenes de congreso	1.389	96,1 %
Adición de restricción a tema mayor (/mj) en el bloque cardiovascular	145	89,6 %

4. LILACS

Interfaz: pesquisa.bvsalud.org, con filtro de base de datos LILACS. Se incorporó con el fin de recuperar literatura regional latinoamericana no indexada en las bases anteriores, dado que el manuscrito se publica en el ámbito iberoamericano.

```
(alopurinol OR allopurinol OR "acido urico" OR "ácido úrico"
OR hiperuricemia OR gota)
AND
(cardiovascular OR "insuficiencia cardiaca" OR "insuficiencia cardíaca"
OR "fibrilacion auricular" OR "funcion endotelial"
OR "hipertrofia ventricular" OR "estres oxidativo"
OR cardiorrenal)
AND (year_cluster:[2015 TO 2025])
```

Registros recuperados: 7

Se mantuvo en LILACS la estrategia de tres bloques, sin restricción de campo, dado el reducido volumen de la base y con el fin de maximizar la sensibilidad para literatura regional.

5. Cochrane Library

Interfaz: cochranelibrary.com — Advanced Search. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, Número 8 de 12, Noviembre de 2025. Ejecutada como consulta única sobre los campos Título, Resumen y Palabra clave.

(allopurinol OR "xanthine oxidase inhibitor" OR "urate lowering")
AND
(cardiovascular OR "heart failure" OR "atrial fibrillation"
OR "endothelial function" OR "arterial stiffness"
OR "left ventricular" OR cardiorenal)

Segmento de la biblioteca	Registros	Cribado
Revisiones Cochrane	2	Sí
Ensayos (CENTRAL)	439	Sí
Protocolos, editoriales, colecciones especiales y respuestas clínicas	0	–

Registros recuperados e incorporados al cribado: 441 (2 revisiones sistemáticas y 439 ensayos del registro CENTRAL).

6. Google Scholar

Google Scholar no admite vocabulario controlado, etiquetas de campo ni recuentos fiables de resultados. Se revisó por ello un número predefinido de resultados ordenados por relevancia, según la práctica convencional. Rango de fechas personalizado 2015–2025; patentes y citas excluidas

allopurinol AND ("cardiovascular outcomes" OR "heart failure"
OR "endothelial function" OR "left ventricular mass")

Registros cribados: 110 (primeros 110 resultados ordenados por relevancia). Declarado como tal en Material y métodos.

7. Registro de búsqueda

Base de datos	Fecha	Registros	Notas
PubMed/MEDLINE	01-12-2025	613	Estrategia de dos bloques
Embase	01-12-2025	145	Estrategia refinada; ver sección 3b
LILACS	01-12-2025	7	Estrategia de tres bloques, sin restricción
Cochrane Library – Revisiones			de campo
Cochrane Library – CENTRAL	01-12-2025	2	Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas
Google Scholar	01-12-2025	439	Registro de ensayos; incorporado al cribado
	01-12-2025	110	Primeros 110 resultados por relevancia
A. Total identificado en bases de datos		1.316	
B. Identificado mediante revisión de referencias		0	

8. Cascada de cribado

Los valores de esta tabla son los que deben trasladarse a la Figura 1 del manuscrito. Las tres identidades aritméticas deben verificarse antes del envío.

Etapas	n	Comprobación
C. Duplicados eliminados	55	Provisional; ver nota
D. Registros cribados por título y resumen	1.261	A + B – C
E. Excluidos en título y resumen	1.213	
F. Textos completos evaluados para elegibilidad	48	D – E
F1. Excluidos – publicaciones sin datos primarios	8	7 resúmenes de congreso y 1 carta
F2. Excluidos – texto completo no recuperable	13	
F3. Excluidos – sin foco en desenlaces cardiovasculares ni relevancia fisiopatológica	7	
G. Total de textos completos excluidos	28	F1 + F2 + F3
H. Incluidos en la síntesis narrativa	20	F – G

8b. Método empleado para la detección de duplicados

Los registros se exportaron desde cada base (PubMed en formato .nbib y Embase en RIS) y se cotejaron de forma programática, primero por identificador de objeto digital y luego por título normalizado en los registros sin DOI.

Vía de detección	Duplicados identificados
Por identificador de objeto digital (DOI)	17
Por título normalizado, en registros sin DOI	38
Total (provisional, PubMed frente a Embase)	55

La detección automática del gestor bibliográfico subestimó el solapamiento, al importarse los registros con tipos de ítem heterogéneos, por lo que no se empleó como método principal.

9. Criterios de elegibilidad aplicados en la fase de texto completo

Incluidos	Excluidos
Ensayos clínicos aleatorizados	Resúmenes de congreso
Estudios observacionales (cohortes, casos y controles, transversales)	Cartas sin datos primarios
Revisiones sistemáticas y metaanálisis	Artículos sin texto completo disponible
Estudios de randomización mendeliana	Estudios sin desenlaces cardiovasculares ni relevancia fisiopatológica
Protocolos de ensayos en curso de relevancia directa	Publicaciones fuera de 2015–2025 o en idiomas distintos de inglés y español
	Publicaciones duplicadas

10. Revisores y resolución de discrepancias

Función	Autor
Cribado — revisor 1	C.M.R.G. (Carlos Manuel Restrepo-Guette)
Cribado — revisor 2	E.F. (Elías Forero)
Cribado — revisor 3	J.C.G.D. (Juan Camilo García-Domínguez)
Procedimiento	Los tres revisores cribaron de forma independiente la totalidad de los registros, tanto en la fase de título y resumen como en la de texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por discusión entre los tres hasta alcanzar consenso

11. Instrumentos de valoración metodológica

La valoración orientó el peso asignado a cada cuerpo de evidencia y no se utilizó como criterio de exclusión, en coherencia con el diseño narrativo del artículo.

Diseño del estudio	Instrumento
Revisiones sistemáticas y metaanálisis	AMSTAR-2
Ensayos clínicos aleatorizados	Cochrane RoB 2
Estudios observacionales	Escala de Newcastle-Ottawa
Estudios de randomización mendeliana	Supuestos centrales de variable instrumental

12. Limitaciones de la búsqueda

- El cotejo de duplicados se realizó inicialmente entre PubMed y Embase; su actualización con la exportación del registro CENTRAL se encuentra pendiente y modificará el número de registros cribados por título y resumen.
- Trece de los cuarenta y ocho artículos evaluados en la fase de texto completo no pudieron recuperarse por limitaciones de acceso institucional, lo que constituye una potencial fuente de sesgo de disponibilidad.
- La estrategia aplicada en Embase fue deliberadamente más restrictiva que la de PubMed, al exigir el fármaco en el título y el desenlace cardiovascular como tema mayor. Ello privilegió la especificidad sobre la sensibilidad y pudo dejar fuera trabajos pertinentes indexados de forma menos precisa.
- No se registró previamente un protocolo de revisión, práctica habitual en revisiones narrativas pero que conviene explicitar.
- La restricción idiomática a inglés y español conlleva riesgo de sesgo de idioma.
- La ventana temporal 2015–2025 excluye literatura fundacional previa sobre inhibición de la xantina oxidasa.
- No se realizó búsqueda en literatura gris ni en registros de ensayos clínicos, más allá de los protocolos identificados en las bases consultadas.

Caracterización angiográfica del tronco coronario izquierdo tras corrección quirúrgica de anomalía del origen de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar (ALCAPA)

Angiographic Characterization of the Left Main Coronary Artery Following Surgical Repair of Anomalous Origin of the Left Main Coronary Artery from the Pulmonary

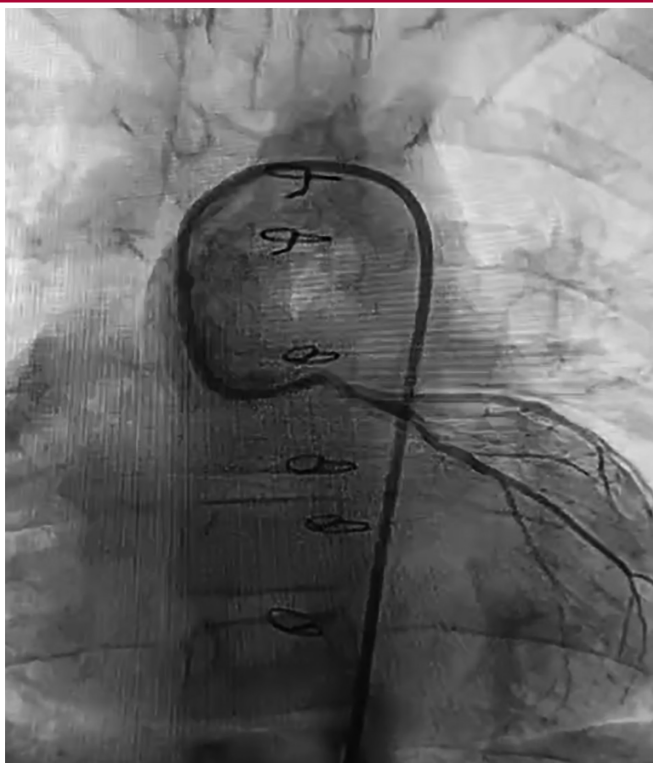
CARLOS VARGAS ECHEVERRÍA¹, RAFAEL ECHEVERRÍA², LUISA VARGAS ECHEVERRÍA³

Paciente femenina de 10 años, asintomática, con antecedente de corrección quirúrgica en la infancia por anomalía del origen de la arteria coronaria izquierda desde la arteria pulmonar (ALCAPA). (1) Fue remitida para cateterismo cardíaco en el contexto de seguimiento de cardiopatía congénita previamente intervenida.

El aortograma inicial no evidenció cortocircuitos residuales ni persistencia del conducto arterioso. (Figura 1) Durante el procedimiento se observó un sistema coronario izquierdo de menor calibre en comparación con el territorio coronario derecho, motivo por el cual se realizó coronariografía selectiva para caracterización anatómica detallada.

La inyección selectiva de contraste mediante catéter tipo Tiger demostró adecuada reimplantación del tronco coronario izquierdo a la aorta, asociada a estrechamiento de su segmento proximal y disminución difusa del calibre del vaso (Figura 2A-B), con adecuada opacificación distal. No se evidenciaron alteraciones hemodinámicas durante el procedimiento.

Fig. 1. Aortograma sin evidencia de persistencia del conducto arterioso.



REV ARGENT CARDIOL 2026;94:348-349. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21032>

Dirección para correspondencia: Carlos Vargas Echeverría. Correo electrónico: vargasce@uninorte.edu.co



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

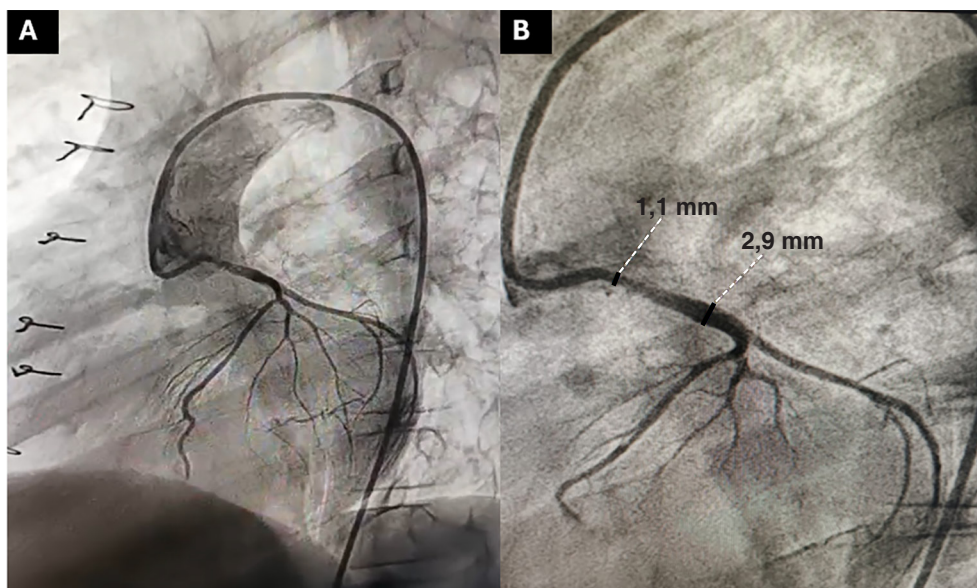
©Revista Argentina de Cardiología

¹ Departamento de Medicina, División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Puerto Colombia, Colombia.

² Departamento de Hemodinamia, Organización Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia.

³ Facultad de Ciencias de la Salud, Exactas y Naturales, Universidad Libre, Puerto Colombia, Colombia.

Fig. 2. Coronariografía selectiva izquierda. A) Reimplantación del tronco coronario izquierdo en la aorta. B) Estrechamiento proximal y disminución difusa del calibre del vaso con adecuada opacificación distal.



Los hallazgos angiográficos fueron considerados compatibles con cambios coronarios residuales posteriores a la corrección quirúrgica de ALCAPA. En este contexto, la evaluación anatómica coronaria continúa siendo un componente relevante del seguimiento a largo plazo, incluso en pacientes sin manifestaciones clínicas. (1,2)

Este caso resalta la utilidad del cateterismo cardíaco para la caracterización anatómica coronaria en pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas corregidas, permitiendo identificar hallazgos angiográficos relevantes durante la evaluación evolutiva. (3)

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. Kandel D, Mustafa I, Rajlawot K, Neupane NP, Sitaula A. Anomalous origin of left coronary artery from pulmonary artery (ALCAPA): a case report. *Radiol Case Rep* 2022;17:3432-5. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2022.06.017>
2. Gentile F, Castiglione V, De Caterina R. Coronary artery anomalies. *Circulation* 2021;144:983-96. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055347>
3. Ragosta M. Left main coronary artery disease: importance, diagnosis, assessment, and management. *Curr Probl Cardiol* 2015;40:93-126. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2014.11.003>

Insuficiencia cardíaca en paciente con bloqueo auriculoventricular completo congénito. Detrás de una arritmia, una metabolopatía

Heart Failure in a Patient with Congenital Complete Atrioventricular Block. A Metabolic Disorder Presenting as an Arrhythmia

PRISCILA J. HIDALGO¹, MARÍA G. MAJDALANI¹, MARIA C. CASTELLANOS¹, GABRIELA R. DAL FABBRO¹,
PATRICIA B. KAZELIAN^{1,MTSAC}

La miocardiopatía dilatada (MCD) es una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por dilatación ventricular y deterioro de la función sistólica, que lleva a insuficiencia cardíaca (IC). Su incidencia es de aproximadamente 0,57 casos por cada 100 000 personas por año. (1,2) Su etiología es multifactorial, en la mayoría de los casos idiopática. Otras causas incluyen miocarditis, enfermedades neuromusculares, isquémicas, hereditarias, metabólicas, tóxicas, arritmogénicas, endocrinas, etc. (1,2)

El bloqueo auriculoventricular completo congénito (BAVCC), es una entidad poco frecuente con una incidencia de 1/20 000 recién nacidos vivos (RNV). Es posible el diagnóstico precoz por ecocardiografía fetal. Es conocido el deterioro de la función ventricular por la inadecuada frecuencia cardíaca (FC) en algunos pacientes, y el desarrollo de MCD, generalmente reversible con la estimulación ventricular definitiva. (3)

Dentro de las causas metabólicas, el déficit de la acil coenzima A (acil-CoA) deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) es una entidad extremadamente infrecuente, con una incidencia de 1 por cada 30 000-100 000 RNV. Es causada por mutaciones en el gen ACADVL. Puede manifestarse en tres formas clínicas bien definidas: a) forma infantil grave, caracterizada por miocardiopatía, hipoglucemia y descompensaciones metabólicas graves en los primeros meses de vida; b) forma hepática moderada, que se presenta en la infancia con episodios de hipoglucemia, hepatopatía y menor compromiso cardíaco; y c) forma miopática tardía, que aparece en niños mayores o adultos, con intolerancia al ejercicio, mialgias y rabdomiólisis recurrente. (4) El tratamiento consiste en eliminar de la dieta ácidos grasos de cadena larga y administrar ácidos grasos de cadena media e hidratos de carbono.

Presentamos una paciente femenina de 3 años que ingresó al hospital en paro cardiorrespiratorio, logrando recuperación tras maniobras avanzadas de reanimación. Entre sus antecedentes se destaca el diagnóstico prenatal de BAVCC, confirmado al nacimiento, relacionado con lupus eritematoso sistémico materno. Durante su seguimiento en otro centro, se evidenció dilatación progresiva del ventrículo izquierdo (VI) junto con deterioro de la función sistólica, por lo que se decidió estimulación cardíaca con marcapasos (MP) epicárdico bicameral desde los 2 años de vida. (Figura 1). A pesar del tratamiento, la función cardíaca continuó deteriorándose.

Cuatro meses previos a su ingreso, había presentado convulsiones interpretadas como secundarias a accidente cerebrovascular isquémico (con tomografía computarizada de cerebro compatible) y múltiples internaciones por hipoglucemia, sin un diagnóstico preciso.

Al relato familiar destacaba la presencia de episodios reiterados de sudoración, taquipnea, mareos, diaforesis y alteraciones del sensorio, que revertían tras la ingesta de bebidas azucaradas.

La rápida evolución de la MCD con deterioro progresivo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a pesar de la optimización del tratamiento médico y de la programación del MP, sumada a los frecuentes episodios de hipoglucemia, sugirieron una etiología de la MCD ajena al BAVCC. (Figura 2). Exámenes de laboratorio permitieron descartar el origen reumatológico, endocrinológico e infeccioso de la MCD. Un examen exhaustivo metabólico realizado durante una crisis hipoglucémica permitió constatar un déficit del metabolismo, VLCAD, responsable de la inusual evolución de su enfermedad.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:350-352. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21031>

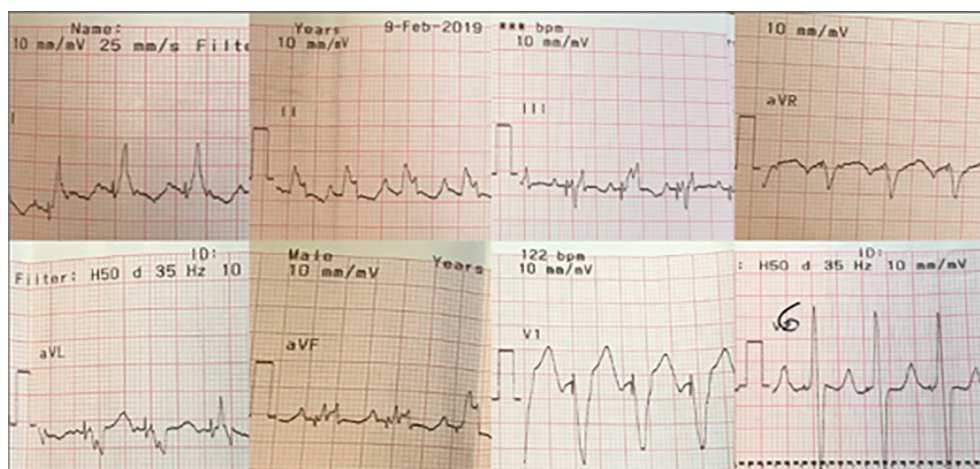
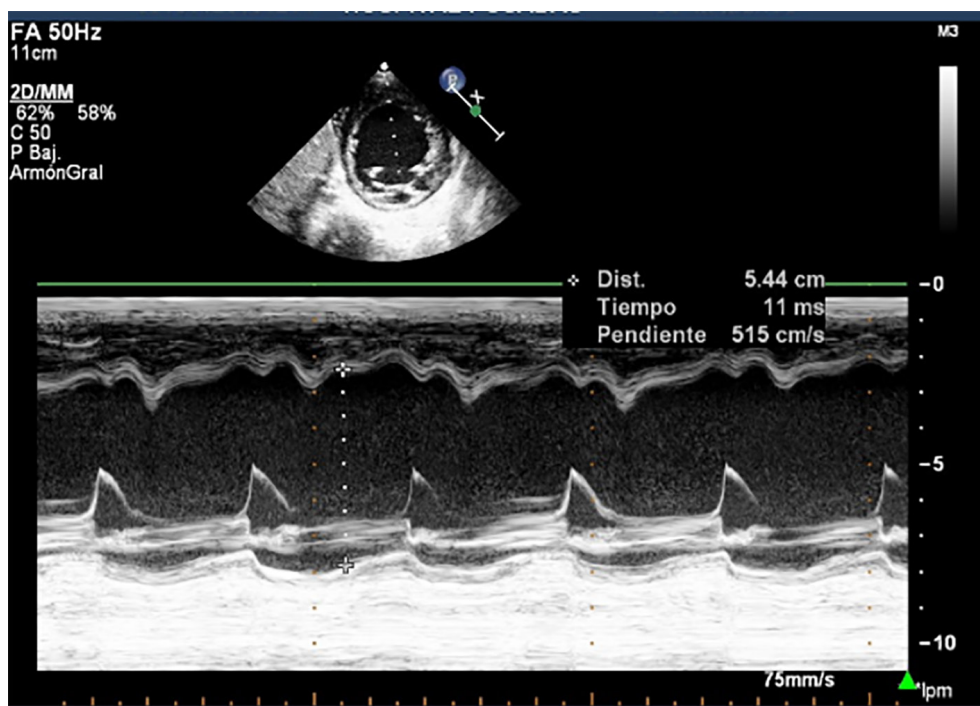
Dirección para correspondencia: Priscila J. Hidalgo. Correo electrónico: drapjhidalgo@gmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de cardiología pediátrica, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fig. 1. ECG de superficie. Se observa ritmo de marcapasos, con sensado auricular y estimulación ventricular**Fig. 2.** Ecocardiograma transtorácico, eje corto paraesternal, modo M. Se observa dilatación del VI y discinesia septal

La paciente presentó una forma atípica y grave de VLCAD con compromiso cardiológico grave, cuyo diagnóstico fue desafiante y dificultoso por presentarse concomitantemente con el BAVCC.

En este caso resaltamos la importancia de considerar otras causas menos frecuentes, ante diagnósticos usuales como el BAVC y la MCD que no responden

adecuadamente al tratamiento convencional o presentan manifestaciones inexplicables, como hipoglucemia y acidosis no cetósica. El alto índice de sospecha clínica y la realización de estudios metabólicos fueron claves para arribar al diagnóstico definitivo por lo que concluimos que, cuando la evolución de un paciente no es la esperada con la terapéutica habitual debemos bus-

car otras causas posibles, incluyendo aquellas menos frecuentes.

Una vez establecido el diagnóstico de déficit de VLCAD, resulta fundamental instaurar de manera precoz el tratamiento dietético específico, basado en la restricción de ácidos grasos de cadena larga, la suplementación con triglicéridos de cadena media y el aporte adecuado de hidratos de carbono para prevenir episodios de hipoglucemia. Asimismo, debe evitarse el ayuno prolongado y realizar ajustes nutricionales individualizados según la edad y las necesidades metabólicas. En situaciones de estrés metabólico (infecciones, cirugías, fiebre) debe usarse aporte endovenoso de glucosa. (5)

El asesoramiento genético familiar es también una herramienta esencial en el manejo integral de estos pacientes.

Consideraciones éticas

Dado que la paciente ha fallecido en 2019, los profesionales se comprometen al resguardo y la confidencialidad de los datos, según lo dispuesto en la Ley Nacional 25.326 (De Habeas Data). Se solicita la eximición del consentimiento informado. Se cuenta con aprobación del comité de ética del Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas bajo el código de aprobación ética: Ccari971/25

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. In: Allen HD, Driscoll DJ, Shaddy RE, Feltes TF, editors. Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents, Including the Fetus and Young Adult. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 1284-1305.
2. Rodríguez Vázquez del Rey MM, Perin F. Miocardiopatía dilatada. En: Albert Brotons DC, coordinadora. Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente. Vol. II. Madrid: CTO Editorial; 2015. p. 425-432. Disponible en: https://static.aeped.es/cardiologia_pediatria_para_residentes_de_pediatria_e2195a4403.pdf
3. Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, Behaghel A, Le Pennec S, Perdreau E, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr* 2016;175:1235-48. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2748-0>
4. Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. In: GeneReviews®. University of Washington, Seattle, Seattle (WA); 1993.
5. Van Calcar SC, Sowa M, Rohr F, Beazer J, Setlock T, Weihe TU, et al. Nutrition management guideline for very-long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD): An evidence- and consensus-based approach. *Mol Genet Metab* 2020;131:23-37. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.10.001>.

Estenosis carotídea grave asociada a persistencia de arteria hipoglosa: resolución endovascular con doble protección embólica

Severe Carotid Stenosis Associated with a Persistent Hypoglossal Artery: Endovascular Treatment with Double Embolic Protection

DANIEL H. AVAYÚ^{1,MTSAC}, KARINA PALACIOS^{1,MTSAC}, MARCOS TOMASELLA^{1,MTSAC}, JORGE GORAL^{1,MTSAC}, JANHET OVANDO¹, LEONEL DZEMBROWSKI¹

La enfermedad carotídea aterosclerótica es la causa del 20 al 30% de los eventos cerebrovasculares isquémicos. Su presentación clínica puede variar desde formas asintomáticas hasta ataques isquémicos transitorios o accidentes cerebrovasculares establecidos.

Las anastomosis carótido-vertebrobasilares persistentes son remanentes de la circulación embrionaria y su prevalencia en la población adulta es baja. Entre ellas, la arteria hipoglosa persistente constituye una variante poco frecuente. (1) Su relevancia clínica aumenta cuando la circulación vertebrobasilar depende predominantemente de esta arteria, especialmente en presencia de hipoplasia vertebral bilateral. En estos casos, la coexistencia con estenosis carotídea grave genera una situación hemodinámica compleja y plantea desafíos terapéuticos. (2)

Presentamos un paciente masculino de 67 años, normotenso, con antecedente de dislipidemia en tratamiento irregular. Durante un chequeo cardiovascular se detectó una placa fibro-lipídica no significativa en la carótida interna izquierda (CII), asociada a hipoplasia bilateral de las arterias vertebrales. Se indicó tratamiento hipolipemiente y seguimiento clínico.

Durante el control evolutivo permaneció asintomático hasta presentar, años más tarde, episodios de fosfenos y destellos luminosos visuales de tres meses de evolución. El Doppler de vasos del cuello evidenció progresión de la enfermedad y estenosis grave de la CII. (Figura 1) La angiografía digital confirmó una estenosis del 90% de la carótida interna izquierda y demostró la presencia de una arteria hipoglosa persistente que se originaba en la CI por encima de la placa ateromatosa, asociada a hipoplasia bilateral de las arterias vertebrales. (Figura 2)

Considerando la anatomía vascular, la endarterectomía carotídea presentaba dificultades técnicas relevantes, dado el escaso segmento distal disponible para la colocación de *shunt* y el riesgo potencial de compromiso de la circulación posterior. Se decidió realizar tratamiento endovascular.

Se efectuó angioplastia carotídea con implante de *stent* bajo doble protección embólica, colocando filtros tanto en la carótida interna como en la arteria hipoglosa persistente. El procedimiento se realizó bajo sedación consciente, sin complicaciones técnicas ni neurológicas. (Figura 3) Se verificó adecuada expansión del *stent*, sin estenosis residual y con flujo conservado hacia la circulación anterior y posterior. (Figura 4) El paciente evolucionó favorablemente y fue dado de alta a las 48 horas, sin nuevos síntomas neurológicos.

La persistencia de la arteria hipoglosa es una anomalía vascular infrecuente, generalmente asintomática. Sin embargo, en casos en los que la circulación vertebrobasilar depende de esta arteria, su asociación con estenosis carotídea grave puede comprometer simultáneamente la circulación anterior y posterior.

El tratamiento quirúrgico convencional puede verse limitado por la complejidad anatómica y el riesgo de isquemia durante el clampeo carotídeo. En este contexto, el abordaje endovascular con *stent* carotídeo y sistemas de protección embólica constituye una alternativa válida. (3) La posibilidad de proteger ambas ramas dependientes resulta clave para minimizar el riesgo embólico. (4) El tratamiento endovascular con doble protección embólica permitió resolver exitosamente una anatomía vascular compleja, constituyendo una opción segura y eficaz en pacientes seleccionados.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:353-356. <https://doi.org/rac.es.v94.i4.21033>



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fig. 1. Doppler color de vasos del cuello. Estenosis grave de la carótida interna izquierda. Se evidencian flujo turbulento y velocidades aumentadas

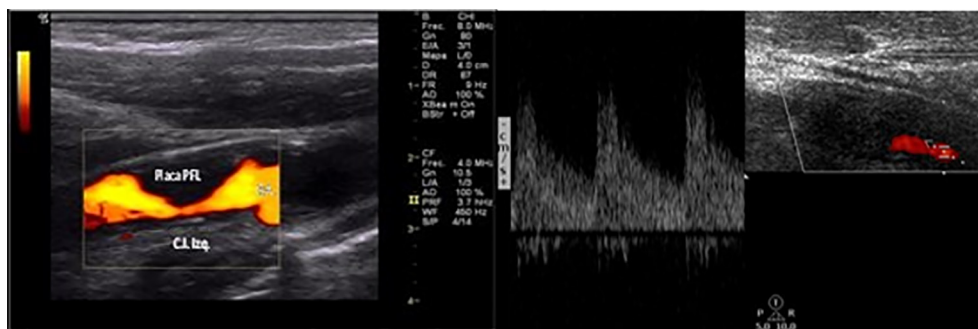


Fig. 2. Angiografía digital de vasos del cuello. Estenosis crítica (90%) de la carótida interna izquierda con origen de arteria hipoglosa persistente por encima de la placa ateromatosa

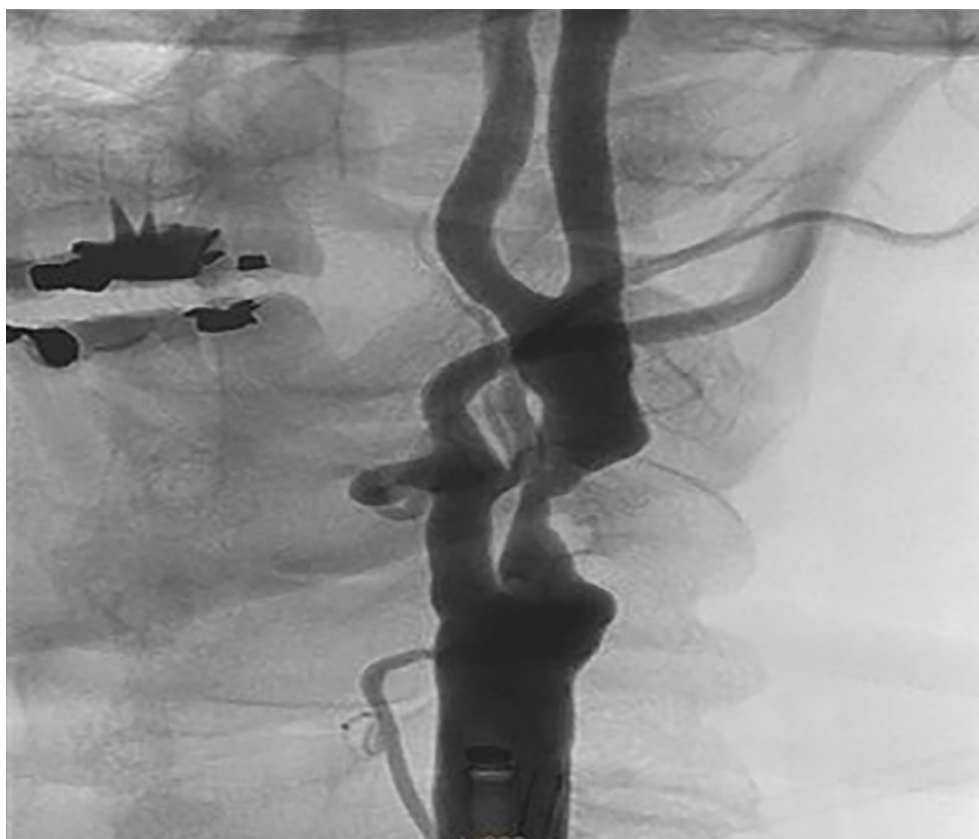


Fig. 3. Angiografía durante el procedimiento endovascular. Colocación simultánea de sistemas de protección embólica en la carótida interna izquierda y en la arteria hipoglosa persistente



Fig. 4. Angiografía digital postprocedimiento. Stent normoimplantado, circulación conservada se observa hipoplasia de arteria vertebral



Consideraciones éticas

No aplica

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. Ryu B, Ishikawa T, Hashimoto K, Shimizu M, Yagi S, Shimizu T, et al. Internal carotid artery stenosis with persistent primitive hypoglossal artery treated with carotid artery stenting: A case report and literature review. *Neuroradiol J* 2016;29:115-21. <https://doi.org/10.1177/1971400915626427>.
2. Surur A, Pérez-Mastruleri S, Bellintani-de Freitas M, Surur M, da Rocha AJ. Arteria hipoglosa persistente, revisión de una serie de casos. *Rev Argent Radiol* 2025;89:224-30. <https://doi.org/10.24875/RAR.24000017>.
3. Silva CF, Hou SY, Kühn AL, Whitten RH, Wakhloo AK. Double embolic protection during carotid artery stenting with persistent hypoglossal artery. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013010709. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-010709>.
4. Jin X, Sun L, Feng Z, Li X, Zhang H, Meng K, Yu W, Fu C. Persistent Hypoglossal Artery as a Potential Risk Factor for Simultaneous Carotid and Vertebrobasilar Infarcts. *Front Neurol* 2018;9:837. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00837>

Cetoacidosis euglucémica por iSGLT2 en el postoperatorio cardiovascular: serie de casos

Postoperative Euglycemic Ketoacidosis Associated with Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Following Cardiovascular Surgery: A Case Series

NOEL CERGNEUX¹

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han revolucionado el tratamiento de la diabetes mellitus y la insuficiencia cardíaca en todo el espectro de función ventricular. Sin embargo, su uso se ha vinculado a una complicación infrecuente pero potencialmente grave: la cetoacidosis euglucémica (CAE). Esta entidad se caracteriza por acidosis metabólica y cetosis con niveles de glucemia normales. (1) El estrés metabólico extremo de la cirugía cardiovascular actúa como un desencadenante de esta condición. (2)

El objetivo de esta comunicación es describir una serie de cuatro casos de CAE asociada al uso de dapagliflozina en el postoperatorio de cirugía cardiovascular y analizar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. (Tabla 1)

Caso 1. Revascularización y reemplazo valvular en paciente con diabetes insulino requirente

Paciente masculino de 55 años, hipertenso, dislipidémico, obeso (índice de masa corporal, IMC, 37,2 kg/m²) y sedentario. Presentaba diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, insulino requirente de larga data, con un control glucémico deficiente. Sometido a cirugía combinada de reemplazo de válvula aórtica con prótesis biológica N° 23 más cirugía de revascularización miocárdica con puente de arteria mamaria interna (LIMA) a arteria descendente anterior (DA) y vena safena a una rama lateral de la circunfleja. Ingresó a quirófano con HbA1c 9,5 %. Su medicación habitual incluía dapagliflozina 10 mg/día, metformina e insulina (humana y glulisina). El procedimiento se realizó con circulación extracorpórea (CEC) con tiempos de bomba de 101 min y clampeo de 80 min. En el primer día postoperatorio, presentó cetoacidosis euglucémica (glucemia 179 mg/dL, pH 7,30, bicarbonato 8,6 meq/L) que requirió tratamiento con bomba de infusión de insulina.

Caso 2. Reemplazo valvular aórtico en paciente con diabetes no insulino requirente

Paciente masculino de 60 años extabaquista y con sobrepeso. Como antecedente cardiovascular central presentaba una estenosis aórtica grave sintomática. Tenía diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 no insulino requirente, tratado crónicamente con dapagliflozina y metformina 850 mg cada 12 horas. Se le realizó un reemplazo de válvula aórtica con prótesis biológica N° 25, con un tiempo de bomba de 64 min y clampeo aórtico de 54 min. Evolucionó en el postoperatorio inmediato con acidosis metabólica con glucemia de 189 mg/dL. El cuadro fue interpretado como cetoacidosis asociada a iSGLT2, logrando la resolución tras el inicio de infusión de insulina.

Caso 3. Revascularización miocárdica en paciente con insuficiencia cardíaca y diabetes no insulino requirente.

Paciente femenina de 77 años con antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) y deterioro grave de la función ventricular, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de 25 %. Presentaba diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 no insulino requirente (HbA1c 6,2 %). Su esquema terapéutico incluía dapagliflozina 10 mg, sacubitrilo/valsartán y sitagliptina. Se procedió a realizar una cirugía de revascularización miocárdica con puente de LIMA a DA y vena safena a coronaria derecha, sin bomba de circulación extracorpórea. La paciente desarrolló una cetoacidosis euglucémica postoperatoria (glucemia 197 mg/dL, pH 7,28, bicarbonato 16,1 meq/L) atribuida al estrés quirúrgico y el uso previo del iSGLT2.

Caso 4. Reemplazo valvular en paciente con insuficiencia cardíaca sin diabetes

Paciente masculino de 78 años con antecedentes de estenosis aórtica grave e insuficiencia cardíaca con FEVI preservada, 65 %. Es importante destacar que el paciente no era diabético; recibía dapagliflozina 10 mg/

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:357-359. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21034>

Dirección para correspondencia: Noel Cergneux. Correo electrónico: mnoelcergneux@gmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Sanatorio Colegiales, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tabla 1. Parámetros clínicos y de laboratorio de los 4 casos

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad / Sexo	55, M	60, M	77, F	78, M
Indicación iSGLT2	Diabetes IR	Diabetes no IR	Diabetes + IC	IC
HbA1c (%)	9,5	7,3	6,2	No disponible
Creatinina (mg/dL) / ClCr	1,37 / 57	1,0 / 81,4	2,29 / 57	1,65 / 40,7
FEVI (%)	62	41-49	25	60-69
Glucemia inicial	179 mg/dL	189 mg/dL	197 mg/dL	102 mg/dL
pH	7,30	7,28	7,28	7,25
Bicarbonato (mEq/L)	8,61	16,3	16,15	16,97
EB / Anion Gap	-14,4 / Elevado	-6,9 / Elevado	-8,2 / Elevado	-10,3 / Elevado
Lactato (mEq/L)	1,7	2,8	2,57	6,42
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva

ClCr: Clearance de creatinina; EB: exceso de base; F: femenino; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: insuficiencia cardíaca; IR: insulino requirente; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; M: masculino

día como tratamiento para su insuficiencia cardíaca. Fue sometido a un reemplazo de válvula aórtica con prótesis biológica N° 23, con tiempos de bomba de 69 min y clampeo aórtico de 53 min. En el postoperatorio, presentó un cuadro de shock con hipotensión refractaria y acidosis metabólica grave (pH 7,25, bicarbonato 16,9 meq/L) con glucemia normal (102 mg/dL). La presencia de cetonemia positiva confirmó el diagnóstico de cetoacidosis euglucémica.

La cetoacidosis diabética se define por cuadro de acidosis metabólica (pH $\leq$ 7,3, bicarbonato $\leq$ 18 mEq/L) con *anión gap* elevado asociado a hiperglucemia (mayor a 250 mg/dL) y cetonemia positiva (beta-hidroxibutirato $\geq$ 3 mmol/L) según el Colegio Americano de Endocrinología. (1,2)

En la cetoacidosis diabética asociada a inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) se cumplen los criterios antes descritos con la diferencia característica de ser euglucémica (generalmente $<$ 250 mg/dL). (2)

Fisiopatológicamente, las gliflozinas generan glucosuria persistente al bloquear la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal, que se mantiene incluso en estados de ayuno o estrés. Además, se genera reducción de la glucemia plasmática lo que disminuye la secreción de insulina endógena; en forma paralela, los iSGLT2 estimulan directamente las células alfa pancreáticas, aumentando el glucagón. Este estado hipoinsulinémico e hiperglucagónico promueve la lipólisis y la cetogénesis hepática masiva. Por otra parte, también pueden reducir el aclaramiento renal de cuerpos cetónicos, exacerbando la acumulación de cetonas en sangre. (3)

El postoperatorio de cirugía cardíaca actúa como factor precipitante ya que por el estrés aumentan el cortisol, la adrenalina y la noradrenalina, que incrementan la resistencia a la insulina. Aparte la circulación extra-

corpórea por la respuesta inflamatoria sistémica puede perpetuar y magnificar este efecto. A esto se suma que el ayuno preoperatorio reduce aún más los niveles de insulina circulante.

Como recomendación para evitar esta complicación se sugiere la suspensión preoperatoria de los iSGLT2 al menos 3 a 4 días antes de una cirugía mayor programada. En pacientes que venían recibiendo estas drogas, se debe medir pH y cetonas (en sangre u orina) ante la presencia de náuseas, vómitos, malestar general o acidosis metabólica persistente, independientemente de que la glucemia sea normal. El tratamiento requiere la administración de insulina junto con soluciones glucosadas para detener la producción de cetonas, además de una reposición hídrica agresiva. (1, 4)

Los cuatro pacientes analizados compartían el uso habitual de dapagliflozina 10 mg/día. En todos los casos, tras el estrés de la cirugía cardiovascular desarrollaron cuadros de acidosis con brecha aniónica elevada y requerimiento de infusión de insulina a pesar de no presentar hiperglucemias (registrándose valores cercanos a 180-200 mg/dL). Este reporte subraya la importancia de la vigilancia metabólica estrecha en pacientes usuarios de gliflozinas que se someten a bypass coronario o cirugías valvulares, siguiendo los protocolos de seguridad de American Association of Clinical Endocrinology/American College of Endocrinology (AACE/ACE).

Es importante destacar que el paciente número 4 recibía dapagliflozina por Insuficiencia Cardíaca (IC) y no era diabético. Este dato obliga a replantear si la CAE en el postoperatorio de cirugía cardíaca debe atribuirse al estrés perioperatorio, o si corresponde a un efecto farmacológico de las gliflozinas.

Clásicamente se asoció la CAE casi exclusivamente a la deficiencia absoluta o relativa de insulina en

pacientes diabéticos. Sin embargo, parece paradójico que en pacientes no diabéticos puede presentarse esta entidad, tal como ocurrió en el caso del paciente 4. Como ya se mencionó, al forzar la glucosuria, el fármaco reduce la relación insulina/glucagón incluso en individuos euglucémicos. (5) En el contexto de una cirugía cardíaca, donde las hormonas de contrarregulación (cortisol y catecolaminas) están en su pico máximo, esta alteración se amplifica, disparando la lipólisis y la cetogénesis hepática independientemente de la reserva insulínica previa del paciente. (5)

Podría argumentarse que el estrés de la cirugía cardíaca (especialmente con el uso de circulación extracorpórea) es un factor que propicia la acidosis. Mientras que un paciente quirúrgico estándar puede desarrollar hiperglucemia por estrés o acidosis láctica por baja perfusión, la derivación del metabolismo hacia la producción de cuerpos cetónicos en niveles de CAE es una firma bioquímica específica de los iSGLT2, lo que lo convierte en un evento adverso farmacológico gatillado por el trauma quirúrgico. (6)

Como última aclaración, los 4 pacientes mencionados fueron derivados directamente para cirugía cardíaca sin contar con previo control cardiológico, por lo que llegaron a la intervención sin previa suspensión del tratamiento.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, DeFronzo RA, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SGLT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract* 2016;22:753-62. <https://doi.org/10.4158/EP161292.PS>
2. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
3. Nahar S, Chahal J, Alzamora J, Agrawal S. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *Cureus* 2023;15e45858. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2023-003666>
4. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther* 2016;38:2654-64.e1. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>
5. Peters AL, Busch Busch JR, Frias JP, Polidori D, Desai M, Danne T, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015;38:1687-93. <https://doi.org/10.2337/dc15-0843>
6. Bhatt DL, Verma S, Braunwald E. SGLT2 Inhibitors in Cardiovascular Medicine: Comprehensive Review of Mechanisms, Clinical Trials, and Unanswered Questions. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2311-28. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1021>

Pseudoaneurisma del tronco de la arteria coronaria izquierda en endocarditis infecciosa posangioplastia. Desafío diagnóstico y terapéutico desde la multiimagen

Left Main Coronary Artery Pseudoaneurysm in Infective Endocarditis Following Percutaneous Coronary Intervention: A Diagnostic and Therapeutic Challenge Addressed by Multimodality Imaging

YANINA CASTILLO COSTA^{1, MTSAC, }, JUAN PABLO GONZÁLEZ^{1, }, NICOLE GOULD^{1, }, CAMILA FORCLAZ^{1, },
GUSTAVO FEDERICO ANDERSEN^{1, }, VÍCTOR MAURO^{1, MTSAC, }

Los pseudoaneurismas coronarios constituyen una complicación infrecuente pero potencialmente letal, caracterizada por una disrupción de la pared arterial con contención del flujo por tejidos perivasculares o trombo organizado. La mayoría se asocia a intervenciones coronarias percutáneas, mientras que los de origen infeccioso representan una entidad excepcional, habitualmente relacionada con bacteriemia o endocarditis infecciosa por *Staphylococcus aureus*. (1,2) El compromiso del tronco de la arteria coronaria izquierda es muy infrecuente, y plantea un desafío diagnóstico y terapéutico debido al elevado riesgo de ruptura, trombosis y muerte súbita, con escasa evidencia existente para orientar su tratamiento. (2,3)

Presentamos el caso de un paciente con endocarditis bacteriana posterior a una angioplastia reciente del tronco de la coronaria izquierda, que entre otras complicaciones clínicas presentó un pseudoaneurisma del mismo, diagnosticado y caracterizado mediante imagen cardiovascular multimodal.

Se trata de un varón de 68 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 y cáncer de próstata tratado en 2019, que ingresó por fiebre persistente tras haber sido sometido a angioplastia coronaria del tronco distal de la coronaria izquierda y del ostium de la arteria circunfleja, con implante de dos *stents* farmacológicos. Tras la toma de cultivos e inicio de antibióticos endovenosos, se realizó un ecocardiograma transesofágico que evidenció una vegetación de 6,3 × 3,3 mm sobre la valva anterior mitral, que, junto con hemocultivos positivos para *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, llevó a diagnosticar endocarditis infecciosa. El paciente presentó inicialmente un pseudoaneurisma radial derecho que fue tratado

quirúrgicamente, e insuficiencia renal aguda con requerimiento transitorio de hemodiálisis. Ya afebril y con cultivos de control negativos, intercurrió con disnea y deterioro hemodinámico. Se realizó un ecocardiograma de urgencia donde se observó una neocavidad adyacente al seno coronario izquierdo, sugestiva de pseudoaneurisma, trastornos de la motilidad en cara anterior y descenso marcado de la fracción de eyección ventricular izquierda. La cinecoronariografía confirmó un pseudoaneurisma del tronco de la coronaria izquierda con pasaje de contraste al espacio periarterial (Figura 1) y una nueva lesión severa de la arteria descendente anterior proximal, tratada mediante angioplastia con implante de un *stent* farmacológico. La angiotomografía coronaria evidenció un pseudoaneurisma parcialmente trombosado, con extensión hacia los segmentos proximales de la arteria descendente anterior y la arteria circunfleja (Figura 2).

Ante el elevado riesgo de ruptura y el alto riesgo quirúrgico, el *Heart Team* decidió excluir el pseudoaneurisma mediante el implante de un *stent* forrado en el tronco coronario izquierdo. La evolución fue favorable y la función ventricular izquierda se recuperó parcialmente.

En el seguimiento a 4 meses, el paciente repitió dolor precordial y se realizó nueva coronariografía. En ella se halló permeabilidad del *stent* forrado del tronco y exclusión completa del pseudoaneurisma, pero lesiones severas de descendente anterior y circunfleja, por lo cual el *Heart Team* indicó cirugía de revascularización miocárdica electiva, con evolución posoperatoria favorable.

Los pseudoaneurismas coronarios constituyen una complicación infrecuente de las intervenciones corona-

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:360-362. <https://doi.org/rac.es.v94.i4.21035>

Dirección para correspondencia: Juan Pablo González. Correo electrónico: juampi19988@gmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Clínica Bazterrica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fig. 1. Cinecoronariografía con evidencia de pseudoaneurisma del tronco coronario izquierdo con pasaje de contraste al espacio periarterial.

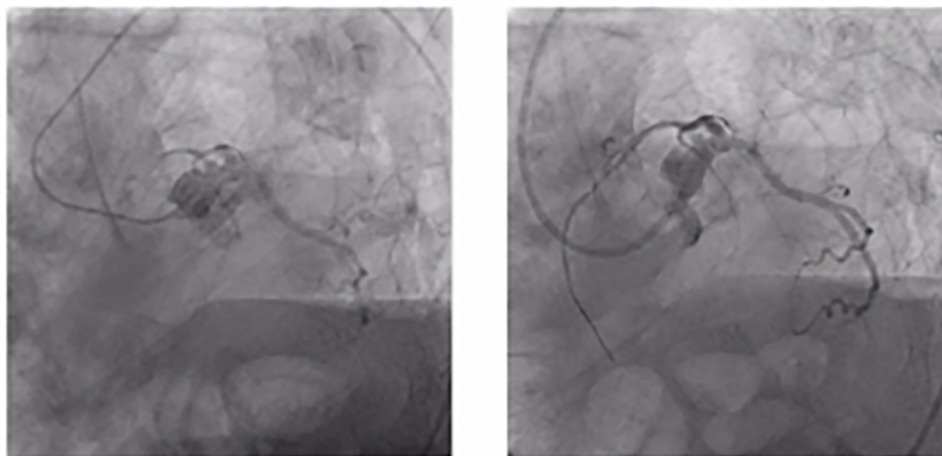
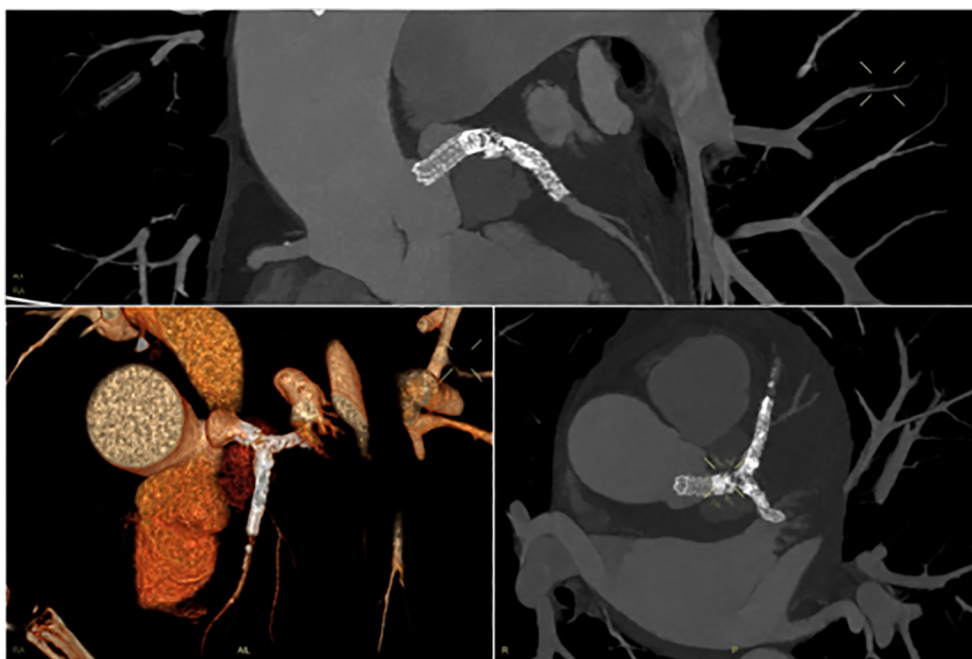


Fig. 2. Angiotomografía coronaria que confirmó un pseudoaneurisma parcialmente trombosado con extensión hacia los segmentos proximales de la arteria descendente anterior y la arteria circunfleja



rias percutáneas. Además del traumatismo mecánico asociado a la angioplastia, factores como la inflamación local, el retraso de la endotelización y la infección, pueden contribuir a su desarrollo, particularmente tras el implante de *stents* farmacológicos. (4)

En presencia de infección, el *Staphylococcus aureus* es el microorganismo causal más frecuente y la arteria coronaria derecha la localización predominante. El compromiso del tronco de la arteria coronaria izquierda es excepcional, tal como lo muestra la serie de casos publicada más numerosa. (2)

La presentación clínica suele ser inespecífica y el diagnóstico requiere un elevado índice de sospecha, especialmente en pacientes con fiebre persistente o bacteriemia luego de una intervención coronaria. En nuestro caso, el diagnóstico no surgió del cuadro infeccioso inicial sino del deterioro clínico y hemodinámico, que motivó una nueva evaluación ecocardiográfica. La integración secuencial del ecocardiograma, la cinecoronariografía y la angiotomografía coronaria permitió confirmar el diagnóstico, definir la extensión de la lesión y planificar el tratamiento, destacando el valor

de la imagen cardiovascular multimodal en este tipo de pacientes.

El tratamiento de los aneurismas y pseudoaneurismas coronarios debe individualizarse según la etiología, la anatomía y el riesgo de complicaciones, debido a la ausencia de estudios comparativos y recomendaciones específicas. (5) Si bien la cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en los pseudoaneurismas infecciosos, Kilic et al. señalan que los *stents* forrados pueden constituir una alternativa para excluir algún tipo de pseudoaneurismas cuando el riesgo quirúrgico inmediato es elevado como en el caso de nuestro paciente, aunque advierten sobre su mayor riesgo de trombosis y reestenosis. (3)

Consideramos que el principal aporte de este caso, además de reportar la excepcional localización del pseudoaneurisma, es demostrar que una estrategia basada en imagen multimodal y discusión por el *Heart Team* es fundamental tanto para el diagnóstico como para planificar el tratamiento. (6)

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Matta AG, Yaacoub N, Nader V, Moussallem N, Carrie D, Roncalli J. Coronary artery aneurysm: A review. *World J Cardiol* 2021;13:446-55. <https://doi.org/10.4330/wjc.v13.i9.446>
2. Restrepo CS, Gonzalez TV, Baxi A, Rojas CA. Infected ("Mycotic") coronary artery aneurysm: Systematic review. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020;14:e99-e104. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2019.01.018>
3. Kilic ID, Fabris E, Serdoz R, Caiazzo G, Foin N, Abou-Sherif S, et al. Coronary covered stents. *EuroIntervention* 2016;12:1288-95. <https://doi.org/10.4244/EIJV12I10A210>
4. Aoki J, Kirtane A, Leon MB, Dangas G. Coronary artery aneurysms after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:14-21. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2007.10.004>
5. Kawsara A, Núñez Gil IJ, Alqahtani F, Moreland J, Rihal CS, Alkhouli M. Management of Coronary Artery Aneurysms. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1211-23. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.02.041>
6. Flygel MR, Bogale N, Lundemoen S, Leiva RA, Larsen TH, Saeed S, et al. Acute Coronary Stent Infection With Pseudoaneurysm Formation and Stent Separation After Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Case Rep* 2025;30:103909. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.103909>

El ecocardiograma en la miocardiopatía diabética

Echocardiography in Diabetic Cardiomyopathy

MARÍA EUGENIA DELLE DONNE¹ 

La miocardiopatía diabética se entiende como el compromiso estructural y funcional del miocardio secundario a la diabetes mellitus, en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión u otras causas de cardiopatía. (1) Su prevalencia es incierta, pero se calcula que alrededor del 12 al 22% de los pacientes diabéticos la desarrollan luego de diez años de su patología de base. (1) Por lo tanto, resulta imperativo identificar marcadores clínicos, de laboratorio y por imágenes que permitan un diagnóstico precoz para instaurar un tratamiento adecuado y evitar la progresión de dicha patología.

Fisiopatológicamente, la hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad, que inducen estrés oxidativo, inflamación, apoptosis de cardiomiocitos y fibrosis intersticial, producen inicialmente trastornos de la relajación ventricular, seguidos de hipertrofia ventricular izquierda y, en estadios avanzados, deterioro de la función sistólica. (2)

En consecuencia, es de gran utilidad el ecocardiograma como método de imagen accesible y reproducible. El mismo permite identificar pacientes con disfunción diastólica (marcador precoz de miocardiopatía diabética) (1) y con caída del *strain* longitudinal global previo a la alteración de la fracción de eyección (marcador precoz de disfunción sistólica). (3)

En el trabajo titulado “*Diferencias entre el comportamiento de la función diastólica y el strain longitudinal global en el ecocardiograma de estrés de pacientes ancianos diabéticos versus no diabéticos*” de Kufert y cols. se evaluaron mediante ecocardiograma de estrés a 176 pacientes diabéticos contra 771 no diabéticos. En este modelo, identificaron que el grupo de diabéticos presentó mayor porcentaje de disfunción diastólica significativa, tanto en reposo como en esfuerzo, y que si bien la fracción de eyección fue normal y similar en ambos grupos, el *strain* longitudinal global fue significativamente menor en aquellos diabéticos. (4)

Como fortalezas del trabajo, hay que destacar el número de pacientes incluidos, la exclusión sistemática de enfermedad coronaria como potencial confundidor, la incorporación de parámetros ecocardiográficos convencionales junto con el *strain* longitudinal global y la evaluación del deterioro de la reserva diastólica en esfuerzo (desenmascarando de esta forma un punto que muchas veces se encuentra normal en reposo).

Como limitante, cabe mencionar que al tratarse de un estudio con diseño transversal no es posible establecer el verdadero impacto pronóstico de las alteraciones observadas. Aunque la asociación entre diabetes, disfunción diastólica y reducción del *strain* es consistente, no responde a la cuestión de si estos hallazgos identifican a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. En este contexto, hubiera resultado de interés conocer variables relacionadas con la evolución de la diabetes, particularmente si se encontraban bajo tratamiento con inhibidores de SGLT2 o agonistas del receptor GLP-1, dado que estas terapias han demostrado modificar el riesgo de insuficiencia cardíaca y podrían influir sobre los parámetros ecocardiográficos. (2;3)

Como sugiere el presente trabajo, la diabetes mellitus se asocia de manera independiente con una mayor prevalencia de disfunción diastólica y con una reducción del *strain* longitudinal global, aun en presencia de fracción de eyección preservada, reforzando el concepto de compromiso miocárdico subclínico. Conocer esto permite al ecocardiografista dirigir el estudio en la búsqueda estos parámetros y aportar una visión más amplia al cardiólogo clínico a la hora de iniciar y modificar el tratamiento de esta población, enfocándose no solo en la patología coronaria o vascular periférica.

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:363-364. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21038>

Dirección para correspondencia: María Eugenia Delle Donne. Av. Belgrano 1746, CP 1093, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Correo electrónico: eugenia.delledonne@gmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Staff del Servicio de Ecocardiografía y Doppler vascular, Hospital Universitario Fundación Favaloro

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Rizza V, Tondi L, Patti AM, Cecchi D, Lombardi M, Perone F, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, imaging assessment and therapeutical strategies. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev* 2024;23:200338. <https://doi.org/10.1016/j.ijcrp.2024.200338>
2. Adel FW, Chen HH. The role of multimodality imaging in diabetic cardiomyopathy: a brief review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15:1405031. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1405031>
3. Ghoreyshi-Hefzabad SM, Jeyaparakash P, Vo HQ, Gupta A, Ozawa K, Pathan F, et al. Subclinical systolic dysfunction detected by 2D speckle tracking echocardiography in adults with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of 6668 individuals

with diabetes mellitus and 7218 controls. *Int J Cardiovasc Imaging* 2023;39:977-89. <https://doi.org/10.1007/s10554-023-02810-4>

4. Kufert AS, Chirino D, Leonardi MS, Mansur AD, Rodríguez Vázquez ML, Fernández SN y cols. Diferencias entre el comportamiento de la función diastólica y el strain longitudinal global en el ecocardiograma de estrés de pacientes ancianos diabéticos versus no diabéticos. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:183-8. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i3.21004>

RESPUESTA DE LOS AUTORES

Estimada Dra. María Eugenia Delle Donne:

Agradecemos su interés en nuestra publicación y compartimos la idea de que conocer el pronóstico de esta entidad (la miocardiopatía diastólica diabética asintomática) es importante para definir las conductas terapéuticas más apropiadas. Continuamos trabajando en este sentido y esperamos pronto compartir los resultados con ustedes. Cordialmente.

Alejandro Simón Kufert

Médico cardiólogo, Hospital Cesar Milstein

¿Existen realmente diferencias de sexo en la cardiopatía amiloidótica por transtiretina?

Are There Really Sex-Related Differences in Transthyretin Amyloidosis?

JOSEFINA PARODI¹ 

Leímos con gran interés el trabajo de Decotto y colaboradores sobre las diferencias clínicas, imagenológicas y evolutivas según el sexo en pacientes con cardiopatía amiloidótica por transtiretina (CA-TTR). Los autores aportan uno de los primeros registros nacionales que aborda específicamente esta temática y muestran hallazgos concordantes con la experiencia internacional: las mujeres representan una minoría de los pacientes diagnosticados, son identificadas a edades más avanzadas y presentan menor espesor parietal y mejor preservación de la función ventricular al momento del diagnóstico, sin diferencias significativas en la evolución clínica durante el seguimiento. (1) Estos resultados, lejos de cerrar la discusión, invitan

a replantear algunos interrogantes sobre el verdadero impacto del sexo en esta enfermedad.

La primera pregunta es, si la marcada diferencia epidemiológica refleja una menor prevalencia real o, al menos en parte, un subdiagnóstico en mujeres. Registros internacionales como THAOS y otras cohortes contemporáneas muestran un claro predominio masculino, aunque la magnitud de esta diferencia varía entre series. (2-4) El estudio SCAN-MP, que utilizó una estrategia de búsqueda activa mediante gammagrafía en poblaciones minoritarias, encontró una proporción de mujeres del 31,3% frente al 13,3% en cohortes de referencia clínica habitual. (5) La sospecha de CA-TTR continúa apoyándose en gran medida en la presencia

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:364-365. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21030>

Dirección para correspondencia: Josefina Parodi. Perdriel 4189, CP 1650 Villa Lynch, Provincia de Buenos Aires. Correo electrónico: josefinab.parodi@gmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Coordinadora Unidad Coronaria Sanatorio Anchorena San Martín

de aumento del espesor parietal, utilizando puntos de corte absolutos derivados de poblaciones predominantemente masculinas. En este contexto, resulta especialmente interesante que en la cohorte presentada desaparezcan las diferencias de espesor luego de indexar estas mediciones por superficie corporal y que un porcentaje no despreciable de mujeres presente un espesor septal inferior a 12 mm al momento del diagnóstico. Estos hallazgos respaldan la necesidad de revisar si los criterios ecocardiográficos actuales podrían retrasar la sospecha clínica y, en consecuencia, el acceso a estudios confirmatorios como el centellograma.

No obstante, el sesgo diagnóstico probablemente no explique toda la diferencia observada. En la CA-TTR hereditaria existe una penetrancia claramente influenciada por el sexo, con menor expresión clínica y aparición más tardía de la enfermedad en mujeres para varias variantes patogénicas. Esta diferente penetrancia sugiere que mecanismos biológicos, posiblemente relacionados con factores hormonales y con la estabilidad del tetrámero de transtiretina, también participan en la historia natural de la enfermedad. Probablemente, la menor representación femenina sea el resultado de la interacción entre estas diferencias biológicas y un menor reconocimiento clínico.

Otro aspecto relevante es el pronóstico. Aunque algunas series iniciales sugirieron una evolución más desfavorable en los hombres, los análisis contemporáneos ajustados por estadio de enfermedad, incluido THAOS y otros registros recientes, no demuestran diferencias consistentes en la mortalidad o internaciones por insuficiencia cardíaca, en concordancia con los resultados comunicados por los autores. (2,3) Esto plantea que las diferencias observadas al momento del diagnóstico no necesariamente se traducen en una evolución distinta una vez establecida la enfermedad.

Finalmente, la interpretación de estas observaciones debe realizarse considerando una limitación persistente en la investigación clínica: la escasa representación de mujeres en los ensayos pivotaes de CA-TTR. Estudios como ATTR-ACT (6) y los más recientes con terapias estabilizadoras o silenciadoras de transtiretina incluyeron una proporción marcadamente reducida de mujeres, limitando la posibilidad de realizar análisis específicos por sexo. En este escenario, los registros de práctica clínica adquieren un valor trascendental, ya que permiten comprender con mayor precisión la carga real de enfermedad en mujeres e identificar oportunidades para optimizar estrategias diagnósticas y terapéuticas.

El trabajo de Decotto y cols. constituye un aporte valioso para la literatura regional. Más que confirmar que las mujeres presentan una enfermedad diferente, sus resultados invitan a preguntarnos si estamos utilizando herramientas diagnósticas suficientemente sensibles para reconocer una presentación que, probablemente, también sea diferente.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflictos de interés de la autora en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Decotto S, Cantora F, Domenech P, Touzas P, Blanco R, Aguirre MA, et al. Amiloidosis cardíaca por transtiretina: diferencias clínicas, imagenológicas y evolutivas según el sexo. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:124-31. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i2.20989>
2. Mora-Ayestaran N, Dispenzieri A, Kristen AV, Maurer MS, Diemberger I, Drachman BM, et al; THAOS Investigators. Age- and Sex-Related Differences in Patients With Wild-Type Transthyretin Amyloidosis: Insights From THAOS. *JACC Adv* 2024;3:101086. <https://doi.org/10.1016/j.jaccadv.2024.101086>
3. Zampieri M, Argirò A, Allinovi M, Tasseti L, Zocchi C, Gabriele M, et al. Sex-related differences in clinical presentation and all-cause mortality in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light chain amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2022;351:71-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.048>
4. Aimo A, Panichella G, Garofalo M, Gasparini S, Arzilli C, Castiglione V, et al. Aimo A, Panichella G, Garofalo M, et al. Sex differences in transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2024;29:321-30. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10339-w>
5. Chan N, Einstein AJ, Teruya S, Rodriguez C, Helmke S, Cuomo M, et al. The Impact of Active Ascertainment on Sex-Specific Differences in the Prevalence and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: The Screening for Cardiac Amyloidosis With Nuclear Imaging in Minority Populations Study. *Am J Cardiol*. 2025;237:60-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.11.019>
6. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.

RESPUESTA DE LOS AUTORES

Agradecemos a la Dra. Parodi el interés demostrado por nuestro artículo, **“Diferencias clínicas, imagenológicas y evolutivas según el sexo en pacientes con cardiopatía amiloidótica por transtiretina”**. Coincidimos con las hipótesis planteadas y, especialmente, con su reflexión final, que nos invita a preguntarnos si las herramientas diagnósticas que utilizamos en la actualidad poseen la sensibilidad suficiente para reconocer una forma de presentación que, probablemente, también difiera en las mujeres.

Como señala la Dra. Parodi, el desafío ya no consiste únicamente en demostrar que existen diferencias entre hombres y mujeres con cardiopatía amiloidótica por transtiretina, sino en desarrollar estrategias diagnósticas capaces de reconocer oportunamente esas diferencias y garantizar un acceso más temprano al diagnóstico y al tratamiento.

Santiago Decotto y equipo

Unidades especializadas de insuficiencia cardíaca

Specialized Heart Failure Units

MARIANGEL SANCHEZ¹ 

Las unidades de insuficiencia cardíaca (IC) se han desarrollado para sistematizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento clínico de los pacientes con IC. Integran equipos multidisciplinares, protocolos estandarizados y seguimiento estructurado. En países desarrollados, su principal beneficio es la reducción de hospitalizaciones y la optimización del tratamiento basado en guías. (1) En América Latina, donde los sistemas de salud presentan mayor heterogeneidad y limitaciones estructurales, su implementación continúa siendo limitada.

En el trabajo de investigación publicado por la Revista Argentina de Cardiología “Impacto de una unidad especializada en insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda: análisis de una década de experiencia” se analizaron 3368 hospitalizaciones por IC aguda a lo largo de diez años en un centro de alta complejidad de Argentina, comparando una etapa inicial (2014-2019) con una etapa de consolidación del programa (2020-2024). El hallazgo más relevante fue la reducción sostenida de la duración de la estadia hospitalaria, de 9,3 a 2,8 días, sin aumento en la mortalidad intrahospitalaria ni en la rehospitalización a 30 días. (2) Este resultado es clínicamente relevante, ya que las estancias prolongadas en la IC aguda se asocian con mayores costos, complicaciones y peor pronóstico. (3)

Si bien el trabajo aporta evidencia local y sugiere un impacto positivo consistente de las unidades de IC, debe considerarse que el modelo fue desarrollado en un centro de alta complejidad y de referencia. Su implementación requirió un conjunto de recursos considerable como ser personal especializado en IC, disponibilidad de hospital de día y telemonitoreo, entre otros. Lamentablemente, éste nivel de recursos no suele estar disponible en la mayoría de los centros públicos ni en buena parte de los privados de la región. Esta realidad se pone en manifiesto en el registro ARGENT-IC, (4) multicéntrico y de complejidad heterogénea,

que reportó tiempos de internación más prolongados y menor acceso al seguimiento ambulatorio temprano, lo que ilustra la brecha entre lo demostrado y lo replicable.

Sin embargo, es probable que no todos los componentes del programa impacten por igual en los resultados observados, por lo que el verdadero desafío a futuro pareciera ser identificar cuáles resultan indispensables y cuáles podrían adaptarse a centros con menor disponibilidad. Un aporte interesante del trabajo fue la utilización del coeficiente de variación (CV) como indicador de estabilidad asistencial. En ese sentido, esta herramienta metodológica podría aplicarse también para evaluar versiones adaptadas del modelo y así generar evidencia local que oriente su implementación gradual en nuestro medio. (5)

El aporte del trabajo invita a repensar el diseño de las unidades de IC en versiones adaptadas a los recursos disponibles, identificando aquellos componentes de mayor impacto clínico con el objetivo de ampliar el acceso a una población de prevalencia creciente, como lo son los pacientes con IC.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflictos de interés del autor en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hajaj A, Abdel-Rahman ME, Abdul Hadi M, Badr A, Turk-Adawi K. Does multidisciplinary disease management program lower hospitalization and mortality among patients with heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Health Serv Res 2026;26:226. <https://doi.org/10.1186/s12913-026-14021-3>
2. Burgos LM, Baro Vila RC, De Bortoli MA, Malano D, Talavera ML, Nachman T y cols. Impacto de una unidad especializada en insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda: análisis de una década de experiencia. Rev Argent Cardiol 2026;94:196-203. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i3.21008>

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:366-368. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21039>

Dirección para correspondencia: Mariangel Sanchez, Av Scalabrini Ortiz 2019, Ciudad de Buenos Aires. Correo electrónico: mariangel.sanchez@hotmail.com



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

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Especialista en Insuficiencia Cardíaca y trasplante cardíaco

Coordinadora Unidad Coronaria Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3. Cotter G, Davison BA, Milo O, Bourge RC, Cleland JGF, Jondeau G, et al. Predictors and Associations With Outcomes of Length of Hospital Stay in Patients With Acute Heart Failure: Results From VERITAS. *J Card Fail* 2016;22:815-22. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.12.017>
4. Lescano A, Soracio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Caceres L y cols. Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC): evaluación de cohorte parcial a 30 días. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:118-25. <https://doi.org/10.7775/rac.v88.i2.17201>
5. Abdin A, Aktas S, Abdelhamid M, Abid L, Ambrosio G, Bekfani T, et al. Bridging the gap: adapting heart failure guidelines for resource-limited settings: A European Journal of Heart Failure expert consensus document. *Eur J Heart Fail* 2026:xuag142. <https://doi.org/10.1093/ehjhf/xuag142>

RESPUESTA DE LOS AUTORES

Agradecemos a la autora su lectura atenta y su comentario, que aporta una perspectiva valiosa sobre la implementación de unidades de insuficiencia cardíaca (IC) en sistemas de salud heterogéneos. Coincidimos en que la brecha entre lo demostrado y lo replicable en la región es real, y que el registro ARGEN-IC ilustra bien esa disparidad. Sin embargo, creemos necesario matizar un punto: el comentario agrupa bajo la noción de “recursos” componentes de naturaleza bastante distinta, y esa distinción es, a nuestro criterio, central para pensar la replicabilidad del modelo.

El personal especializado en IC, el hospital de día y el telemonitoreo requieren, en efecto, inversión institucional, ya sea en formación dedicada, espacio físico o tecnología. Pero buena parte de los componentes de nuestro programa no dependen de ese tipo de inversión: el manejo basado en caminos críticos, el checklist estructurado al alta, la educación con indicaciones escritas, la coordinación administrativa de turnos y seguimiento, y los ateneos multidisciplinarios para la toma de decisiones complejas no son elementos accesorios del programa, sino que la evidencia disponible sugiere que concentran buena parte de su efecto clínico, y su implementación depende de sistematización y disciplina organizacional, no del nivel de complejidad del centro.

Esto es consistente con el metaanálisis de McAlister et al., que mostró que las estrategias multidisciplinarias con seguimiento activo por personal entrenado y acceso a consultas especializadas reducen la mortalidad y las hospitalizaciones por todas las causas, mientras que los modelos de consulta programada sin seguimiento estructurado posterior muestran un beneficio considerablemente menor. (1) En la misma línea, el metaanálisis de Feltner et al. sobre cuidado transicional en IC mostró que los programas centrados en educación al alta, coordinación del seguimiento y contacto temprano posterior al egreso, y no las intervenciones tecnológicas aisladas, fueron los que lograron reducir significativamente las reinternaciones. (2)

Algo similar puede plantearse respecto del hospital de día. Su lógica no reside en la disponibilidad de un espacio dedicado, sino en un protocolo de tratamiento y seguimiento ambulatorio intensivo que permite evitar internaciones evitables en pacientes seleccionados de bajo riesgo. Se trata, en rigor, de un modo de trabajo, criterios explícitos de selección, algoritmo diurético protocolizado y turnos de control cercanos en el tiempo, antes que de una estructura física. En nuestra propia experiencia, el hospital de día funcionó durante muchos años sobre camas de internación general, sin un espacio físico exclusivo; recién en 2023 se contó con un área dedicada, hacia el final del período de consolidación analizado. Esto refuerza que el modo de trabajo protocolizado precedió, y en gran medida explica, el beneficio observado, con independencia de la infraestructura disponible en cada momento.

Cabe señalar además que, dentro de nuestra propia cohorte, componentes como el telemonitoreo se incorporaron de forma progresiva recién en los últimos años del período de consolidación, mientras que la caída más pronunciada en la duración de la estadía ya era evidente en etapas previas, lo que limita la capacidad de estos componentes tecnológicos para explicar por sí solos la mejora sostenida observada a lo largo de la década. Este punto no es menor si se considera la evidencia histórica local: el estudio DIAL, realizado en Argentina hace dos décadas, mostró que una intervención tan simple como el seguimiento telefónico estructurado a cargo de enfermeras entrenadas, sin ningún soporte tecnológico, reducía de forma significativa la mortalidad y las hospitalizaciones por IC en pacientes ambulatorios. (3) Que una estrategia de bajo costo y sin componente tecnológico haya mostrado un beneficio de esa magnitud refuerza la idea de que el elemento crítico es la sistematicidad y la calidad del contacto con el paciente, y no necesariamente la sofisticación de la herramienta utilizada para lograrlo.

Coincidimos, en definitiva, con el autor en que identificar el peso relativo de cada componente es el desafío central hacia adelante, y que el coeficiente de variación propuesto podría ser una herramienta útil para esa evaluación.

Nuestra lectura de la evidencia se orienta a que estos resultados se basan en los componentes organizacionales y de seguimiento estructurado, que no requieren un centro de alta complejidad para implementarse, más que por la incorporación de tecnología. En última instancia, creemos que una unidad de IC no es una cuestión de sofisticación tecnológica ni de recursos de excepción, sino de sostener una sistemática de manejo con foco en el paciente. Es, ante todo, una decisión institucional: un proyecto que se apoya en

recursos ampliamente disponibles o de baja inversión, cuyo verdadero desafío no es el de la disponibilidad sino el del sostenimiento, aplicando estos protocolos de manera consistente, con un equipo asistencial que tiene como meta la mejora continua de la calidad del cuidado del paciente con IC. Protocolizar el cuidado, más que cualquier recurso puntual, es lo que explica los resultados observados, y lo que amplía, más que restringe, las posibilidades reales de adaptación del modelo a otros centros de la región.

Los autores

BIBLIOGRAFÍA

1. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(4):810-9.
2. Feltner C, Jones CD, Cené CW, Zheng ZJ, Sueta CA, Coker-Schwimmer EJ, Arvanitis M, Lohr KN, Middleton JC, Jonas DE. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Jun 3;160(11):774-84. doi: 10.7326/M14-0083. PMID: 24862840.
3. GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ.* 2005;331:425.

Cardiología y humanismo en tiempos de la inteligencia artificial. Un desafío para ser más humano

Cardiology and Humanity Humanism in the Age of AI Artificial Intelligence: A Challenge to Become More Human

“La culpa, querido Bruto, no está en nuestras estrellas, sino en nosotros mismos”.

William Shakespeare

La medicina actual asiste a una transición sin precedentes, donde la inteligencia artificial (IA) está dejando de ser una mera herramienta técnica para convertirse en un soporte proactivo con capacidades no solo de lenguaje, de análisis de imágenes y/o de movimiento, sino también con la posibilidad de predecir o describir modelos clínicos, integración multimodal, capacidad de simulación, automatización y gestión. El verdadero desafío de la práctica clínica radica en comprender la IA para orientarla hacia el bien común, la transparencia y el respeto absoluto de la dignidad de las personas.

El humanismo en la medicina es la corriente de pensamiento que defiende que el acto médico no puede reducirse a una mera aplicación de la ciencia y la tecnología, sino que debe estar profundamente arraigado en la empatía, el respeto por la dignidad humana y la comprensión integral del paciente.

En este aspecto, el humanismo no debe verse como un freno a la tecnología, sino como su brújula ética. La IA no es neutral; refleja la moral y la ideología de quienes la crean. Por ello, el desarrollo de la IA médica exige lo que podríamos llamar un “Humanismo Digital”.

Integrar el humanismo en el desarrollo tecnológico significa “educar al algoritmo con valores”. Mientras que la IA nos supera en velocidad y amplitud de cálculo, carece de entidad corporal, dignidad y, fundamentalmente, de conciencia moral. No puede juzgar entre el bien y el mal ni asumir las consecuencias de sus decisiones.

Previendo la necesidad de profesionalizar el debate referido a la integración de la medicina digital y la IA, en el año 2022 se creó el Consejo de Salud Digital de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). En abril del año 2026 se presentó el primer Consenso de Salud Digital. (1)

Dos eventos internacionales recientes ponen en evidencia la relevancia del tema. En mayo del 2025 el Papa León XIV publicó la encíclica *Magnífica Humanitas* sobre la custodia de la persona humana en el tiempo de la inteligencia artificial. (2)

En el mes de junio último, los líderes del G7 junto con la Unión Europea, celebraron un encuentro de trabajo histórico sobre IA en la cumbre de Évian-les-Bains (Francia). Por primera vez en la historia y más allá del marco político, se reunieron con los principales creadores y directores ejecutivos de la industria de la IA. Durante el encuentro, debatieron sobre la soberanía tecnológica, el desarrollo seguro de modelos avanzados y la protección de menores.

Los cardiólogos estamos muy entusiasmados con el futuro de la IA en medicina y convencidos acerca de la importancia de comprenderla y transformarla para que sea una herramienta que potencie el valor del humano. Por otra parte, en el contexto de la centralidad de la IA, sumado al sueño y/o la ambición de superar los límites de la condición humana, tenemos un espacio de debate acerca del impacto futuro de las nuevas corrientes del transhumanismo y el poshumanismo.

¿QUÉ ES LA IA?

La IA es una rama de la computación que crea sistemas capaces de aprender de datos y realizar tareas complejas que normalmente requieren de la inteligencia humana. Dentro del concepto de IA se incluye el de “aprendizaje automático” (*machine learning*) que permite a las computadoras aprender de los datos sin estar programadas de forma explícita, y el de “aprendizaje profundo” (*deep learning*), una técnica avanzada dentro del *machine learning* que utiliza redes neuronales artificiales inspiradas en el cerebro humano. (1,3)

El aprendizaje automático funciona como:

1. Aprendizaje supervisado: la máquina analiza datos etiquetados correctamente y aprende a identificar distintos patrones y mejorar las predicciones en presencia de nuevos datos.
2. Aprendizaje no supervisado: método en el que la máquina recibe un conjunto de datos sin respuestas predefinidas y debe encontrar patrones por sí misma sin requerimiento de etiquetas.



3. Aprendizaje reforzado: combina diferentes aspectos del aprendizaje supervisado y no supervisado. El aprendizaje de la máquina se desarrolla a través de la interacción con su entorno, recibiendo recompensas o castigos en función de las acciones que efectúa.

La IA evolucionó a pasos cada vez más agigantados en el último centenio y en forma exponencial en la última década. (4) Haciendo un poco de historia, Alan Turing, en su artículo *Computing Machinery and Intelligence*, propuso el “Test de Turing” como un criterio para determinar si una máquina puede simular la inteligencia humana. (5)

En 1943 Warren McCulloch (neurofisiólogo) y Walter Pitts (lógico matemático) introdujeron el modelo de neurona artificial y plantearon que las neuronas podían ser modeladas como unidades binarias (activadas o no) capaces de computar cualquier función lógica. (6)

Fue John McCarthy quien acuñó el término “inteligencia artificial”. Junto a Herbert Simon, Marvin Minsky y Allen Newell, sentaron las bases para esta disciplina en la histórica Conferencia de Dartmouth de 1956.

Posteriormente, en 1958, Frank Rosenblatt desarrolló el perceptrón, una implementación práctica de una red neuronal artificial que consistía en una capa de entrada, una capa de nodos y una capa de salida. Cada nodo realizaba una suma ponderada de sus entradas y aplicaba una función de activación para producir una salida. (7)

El artículo de 1986 de David Rumelhart, Geoffrey Hinton y Ronald Williams popularizó el algoritmo de retropropagación. Al implementar la regla de la cadena de cálculo, resolvió el problema de actualizar los pesos en las capas ocultas de una red neuronal multicapa. A través de un método matemático denominado descenso de gradiente, el algoritmo ajusta ligeramente todos los pesos de la red en la dirección que minimiza el error total y permite mejorar las predicciones de los distintos modelos. (8)

El año 2012 marcó el inicio de la revolución del *deep learning* a gran escala. El desarrollo de la infraestructura física informática permitió que las máquinas lograran aprender por cuenta propia a niveles sin precedentes. El mundo digital pudo crecer a partir de distintos desarrollos simultáneos: el mejoramiento de la velocidad de la Unidad de Procesamiento Gráfico (GPU), el crecimiento en la capacidad de almacenamiento, la disponibilidad de macrodatos (*big data*), el nacimiento de la computación en la nube, la mejoría en las redes de comunicación (banda ancha y fibra óptica), la aparición de los TPUs (Unidad de Procesamiento Tensorial) y chips especializados, y la reducción del costo energético por operación.

“La atención es todo lo que necesitas” fue un revolucionario artículo científico publicado en 2017 por investigadores de Google. Introdujo la arquitectura *Transformer*, que prescinde de redes recurrentes y se basa exclusivamente en mecanismos de atención para comprender el contexto y las relaciones entre las palabras. (9) La arquitectura propuesta en esta

publicación marcó la base estructural en el que luego se apoyaron los Modelos de Lenguaje Grandes, o de gran escala (LLM), incluyendo la familia de modelos GPT (Transformador Generativo Preentrenado) que utilizan redes neuronales para generar texto similar al humano, capaces de conversar, programar, traducir y razonar con lógica.

En 2018, aparece AlphaFold, un revolucionario sistema de IA desarrollado por Google DeepMind que predijo la estructura tridimensional de las proteínas a partir de su secuencia de aminoácidos. (3)

Dentro del área médica, y luego de las imágenes en general, la cardiología es la segunda especialidad donde más se ha desarrollado la IA. La integración reflexiva de los algoritmos ofrece herramientas de enorme valor para expandir la capacidad humana y optimizar la atención médica en la búsqueda de “precisión, eficiencia y repetibilidad”. (10)

A modo de ejemplo mencionamos algunos de los desarrollos de la misma:

- Diagnóstico de precisión y tamizaje temprano: Estudios recientes muestran que las herramientas de IA alcanzan valores de área bajo la curva (AUC) mayor de 0,90 en la detección de enfermedades cardiovasculares, demostrando una precisión robusta en diversas modalidades. Modelos basados en electrocardiografía optimizada con IA demuestran una gran efectividad para identificar riesgos de fibrilación auricular, miocardiopatías o disfunción ventricular izquierda asintomática. (11)
- Capacitación y guía operativa: algoritmos de aprendizaje profundo asisten a profesionales no expertos en la adquisición de imágenes diagnósticas (como ecocardiogramas), reduciendo las barreras de entrenamiento técnico.
- Optimización y descompresión administrativa: la automatización de solicitudes de exámenes, resúmenes automáticos de historias clínicas, transcripciones en tiempo real (*ambient notes*) y la generación de epicrisis alivian sustancialmente la carga burocrática del profesional.
- Monitoreo crítico: en unidades de cuidados intensivos, modelos de *machine learning* han logrado predecir el inicio de shock con una alta precisión, permitiendo intervenciones tempranas. En otras potenciales aplicaciones, el uso de análisis de termografía facial mediante redes neuronales permite detectar de forma no invasiva el bajo gasto cardíaco en pacientes críticos. (12,13)

Cada uno de estos modelos predictivos tiene más impacto en el diagnóstico que en la predicción de eventos, dada la relevancia del tiempo como variable de incertidumbre asociada. Es importante recalcar que la mayoría de estos trabajos carecen de validación multicéntrica y son escasas las experiencias comparativas de distintos modelos.

Por otra parte, la integración de la IA en un marco de trabajo es una tarea en desarrollo y podríamos decir que estamos transitando una etapa embrionaria

de la medicina digital donde aspectos como “conectividad”, “interoperabilidad” y “escalabilidad” son desafíos actuales en etapa de construcción. A modo de ejemplo, en un laboratorio de imágenes, la IA podría ser de utilidad para reducir las inconsistencias en las mediciones por la variabilidad intra e interobservador, ayudar en la estandarización y calidad de las capturas, favorecer la optimización de los tiempos de evaluación y posproceso, acelerar el tiempo de disponibilidad de informes, colaborar con el problema tanto del sobre como del subdiagnóstico, incrementar el volumen de estudios, aprovechar detalles de los estudios (radiómica) imperceptibles para el ojo humano, y por cierto también facilitar la optimización del proceso de trabajo, turnos, facturación e información pertinente. (10,14)

RIESGOS CLÍNICOS, ÉTICOS Y EPISTÉMICOS

Paralelamente a sus beneficios, el uso desregulado de la IA introduce amenazas críticas que deben ser identificadas y mitigadas activamente: (1,11,14,15)

- Opacidad epistémica: muchos algoritmos operan como una “caja negra” (*black box*), donde el proceso de toma de decisiones no es transparente, lo que dificulta la validación clínica y plantea dilemas éticos y legales sobre la responsabilidad.
- Fallas diagnósticas e interpretativas: los sesgos inherentes a los datos de entrenamiento, las alucinaciones de los algoritmos (datos falsos con apariencia de verdad) y la sicofancia (la tendencia de los sistemas a complacer las suposiciones del usuario) representan riesgos directos para la seguridad del paciente.
- La ilusión del conocimiento: investigaciones demuestran que los LLM actuales carecen de la capacidad para distinguir entre creencia, conocimiento fáctico y verdad objetiva, cometiendo errores críticos al procesar datos falsos.
- Pérdida de habilidades profesionales (*deskilling*): existe un peligro latente de que los profesionales abdiquen de su juicio clínico independiente en favor de la comodidad de que las máquinas decidan por ellos. Adaptando la “dialéctica del amo y el esclavo” de Hegel, existe el riesgo de que el médico, al delegar tareas complejas en la IA, se vuelva dependiente y pierda sus capacidades prácticas y su juicio crítico.
- Deshumanización y desconexión: reemplazar la conversación humana y el contacto terapéutico por la mera conectividad y eficiencia informática nos aleja de la verdadera esencia de curar.

LOS RIESGOS POTENCIALES DE UNA IA NO REGULADA. MÁS ALLÁ DE LA MEDICINA

Existen otros aspectos de la IA que podrían afectar el futuro de la humanidad. (14) En líneas generales, el transhumanismo describe una potenciación del ser humano a través de las distintas tecnologías, con el objetivo de optimizar el rendimiento y sus capacidades.

Asimismo, el poshumanismo, en sus defensores más extremos, critica el antropocentrismo y plantea una forma de hibridación entre el ser humano, la máquina y el ambiente, entrando en una nueva etapa evolutiva de la humanidad.(2) Los aspectos que se definen en las próximas décadas marcarán no sólo el futuro de la IA sino el de nosotros como especie. De esta mirada se desprenden algunos aspectos negativos de dejar librada la evolución de la IA a los intereses de pocos:

- Deshumanización en la toma de decisiones
- Concentración de poder y desequilibrio global
- Amenaza a la verdad y la democracia
- Impacto en el trabajo y nuevas formas de explotación
- Riesgos psicológicos y educativos
- Carrera armamentista y guerra impersonal
- Degradación ambiental

En “La riqueza de las Naciones”, Adam Smith estableció que el trabajo es la verdadera fuente de riqueza y que el capital es el motor que permite multiplicarla. La división del trabajo y la acumulación de capital son los pilares fundamentales que generan el crecimiento económico de los países. (16) Con el advenimiento de la IA, aparece un tercer actor que es el manejo de los datos, no solo globales sino también de los ciudadanos particulares.

Actualmente el desarrollo de la IA está impulsado predominantemente por la competencia entre Estados Unidos, China y Rusia y por actores privados transnacionales con recursos superiores a muchos gobiernos, lo que genera un poder en ocasiones opaco, difícil de gobernar y propenso a crear nuevas formas de dominio y desigualdad.

En este sentido, la IA puede actuar como un potente multiplicador de la desinformación, al permitir la manipulación de imágenes, videos y narrativas que distorsionan la realidad. Esto debilita la confianza social y las bases de la democracia, que depende de una relación leal con los hechos.

Asimismo, la automatización puede generar un desempleo masivo y relegar a los trabajadores a tareas rígidas y repetitivas, erosionando su capacidad innovadora.

En los jóvenes, el uso temprano y sin supervisión de estas herramientas puede afectar la atención y la regulación emocional y fomentar la facilidad para obtener respuestas rápidas, aspecto que debilita el pensamiento crítico y el deseo de búsqueda paciente de la verdad.

El acceso a los datos personales presenta un riesgo de construir un panóptico digital que plantea serios dilemas sobre la privacidad y la libertad del individuo, y donde la experiencia humana podría ser la materia prima para predicciones comerciales.

Más allá de las posturas teóricas especulativas, transhumanismo y poshumanismo son dos miradas que irán construyendo un concepto en el imaginario colectivo y, en consecuencia, orientarán las decisiones sociales, económicas y políticas. En este aspecto una

IA amorale que no considere el valor de lo humano corre el riesgo de colaborar no sólo en generar una cultura del descarte de aquello que no sea meramente útil, sino también ser un factor contribuyente a la pérdida del valor de la dignidad de la persona como ser ontológico.

HACIA UN HUMANISMO DIGITAL CONSTRUCTIVO

Para construir un futuro donde la tecnología sea un pilar y no una amenaza, la comunidad médica debe guiar su práctica teniendo como referencia algunos de los siguientes principios fundamentales.

- La validación como acto humano: la IA procesa y calcula datos con una velocidad extraordinaria, pero carece de conciencia moral, de corporalidad, de la capacidad de juzgar entre el bien y el mal, y de sentir empatía o entablar una verdadera amistad terapéutica. El juicio ético, la responsabilidad última y la toma de decisiones clínicas siguen perteneciendo de forma exclusiva al profesional.
- Capacitación crítica y liderazgo: es imperativo prepararse activamente para la transición. La formación médica debe orientarse a saber educar y auditar de forma constante a los algoritmos con valores éticos sólidos.
- Priorizar la dignidad humana: la tecnología debe implementarse de forma equitativa, transparente y reflexiva para que sea un agente de inclusión que acerque al médico al paciente, y no una barrera tecnológica que los distancie.
- Recuperar la conversación: siguiendo el planteamiento de Sherry Turkle, no debemos sacrificar la conversación profunda por la mera conexión digital. La tecnología debe usarse para liberar tiempo que fortalezca el vínculo médico-paciente. (17)
- Criterio clínico empoderado: la IA permite detectar patrones que antes eran invisibles, pero su éxito depende de un despliegue reflexivo y equitativo. La IA puede procesar datos, pero solo el médico puede darles significado en la biografía única de un paciente. (18) El tipo de atención que le prestamos al mundo cambia el mundo al que le prestamos atención. Si nuestra atención es meramente técnica, deshumanizaremos al paciente; si usamos la IA para liberar nuestra atención hacia la otredad y la escucha, elevaremos la práctica médica.

La IA no es un destino inevitable ante el cual debemos resignarnos, sino una oportunidad histórica para redescubrir lo que nos define como médicos. Por ello, el futuro de la cardiología no depende solo de la sofisticación de sus máquinas, sino de la capacidad del médico para mantenerse como el custodio de lo humano. El objetivo final es una práctica clínica donde la tecnología potencie la precisión, mientras el profesional preserva el juicio, la ética y la empatía.

El presente y el futuro del acto médico están en nuestras manos y la IA podría ser un desafío para ser

más humano y no caer en el riesgo existencial más grave de “tratar mejor a la enfermedad y peor a la persona”.

Sergio Juan Baratta^{MTSAC, }

Presidente Sociedad Argentina de Cardiología

BIBLIOGRAFÍA

1. Benitez S, Benzadón M, Cintora F, Perea G, Daquarti G, Filipini E y cols. Consenso de Salud Digital. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:1-65. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.s6>
2. León XIV. (2026). Magnifica humanitas: Sobre la custodia de la persona humana en el tiempo de la inteligencia artificial [Carta encíclica]. Libreria Editrice Vaticana. <https://www.vatican.va>.
3. Sigman M., Bilinkis S. Artificial. La nueva inteligencia y el contorno de lo humano. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Debate 2023. 1° edición. Penguin Random House Grupo Editorial.
4. https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Cronolog%C3%ADa_de_la_inteligencia_artificial.
5. Turing AM. Computing Machinery and Intelligence. *Mind* 1950;49:433-60. <https://doi.org/10.1093/mind/LIX.236.433>
6. McCulloch, W. S., Pitts, W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity, *Bulletin of Mathematical Biophysics* 1943;5:115-33. <https://doi.org/10.1007/BF02478259>
7. Rosenblatt F. The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev* 1958;65:386-408. <https://doi.org/10.1037/h0042519>
8. Rumelhart D, Hinton G, Williams R. Learning representations by back-propagating errors. *Nature* 1986;323:533-6. <https://doi.org/10.1038/323533a0>
9. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, Uszkoreit J, Jones L, Gomez AN, et al. Attention is all you need. *Advances in neural information processing systems*. 2017;30.
10. Jain SS, Elias P, Poterucha T, Randazzo M, Lopez Jimenez F, Khara R, et al. Artificial Intelligence in Cardiovascular Care-Part 2: Applications: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:2487-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.03.401>
11. Niazai A, Jamil H, Hameed M, Sheikh S, Nisar MR. Artificial intelligence in cardiovascular diagnostics: a systematic review and descriptive analysis of clinical applications and diagnostic performance. *BMC Cardiovasc Disord* 2025;25:849. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-05327-x>
12. Jentzer JC, Patel S, Gajic O, Herasevich V, Lopez-Jimenez F, Murphree DH, et al. Early prediction of shock in intensive care unit patients by machine learning using discrete electronic health record data. *J Crit Care* 2025;88:155093. <https://doi.org/10.1016/j.jcrit.2025.155093>
13. Atamañuk AN, Gandino IJ, Fernández HE, Melchiori RE, Gómez L, Bilbao J, Torres NA, Ross G, Baratta S. Análisis de termografía de infrarrojos mediante inteligencia artificial para diagnóstico no invasivo de bajo gasto cardíaco en pacientes críticos. *Rev Argent Cardiol* 2026;94:xx-xx. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i4.21036>
14. Harari YN. Nexus. Una breve historia de las redes de información desde la Edad de Piedra hasta la IA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Debate 2024. 2° edición. Penguin Random House Grupo Editorial.
15. Bennett MS. Una historia de la inteligencia: los cinco momentos evolutivos de nuestro cerebro que determinan el futuro de la inteligencia artificial. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Tendencia 2025. 1° edición. Ediciones Urano.
16. Smith, A. (2002). La riqueza de las naciones. (Trad. C. Rodríguez Braun). Alianza Editorial.
17. Sherry Turkle. En Defensa de La Conversación. Ático de los libros. Barcelona, 2017.
18. Charon R. Medicina Narrativa. Honrando las historias de enfermedad (traducido por Silvana Marrón, Juan Carlos Claro y Carlos D. Tajer). Libros del Zorzal 2024.