



# Revista Argentina de Cardiología

## Argentine Journal of Cardiology

Febrero 2023 | Vol. 91 N° 1

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

### EDITORIALES

Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2022  
Jorge Lerman

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Efecto de la vacunación contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular: un metaanálisis actualizado de ensayos clínicos controlados aleatorizados  
Lucrecia M. Burgos, Ezequiel J. Zaidel, Álvaro Sosa Liprandi y cols.

Presencia de regurgitación moderada o grave luego del implante percutáneo de la válvula aórtica con la estrategia de "Cusp Overlap"  
Carlos Fava, Gustavo Lev, Andrés Rodríguez y cols.

Utilidad del NT-proBNP en la evaluación pronóstica de pacientes con estenosis aórtica grave asintomáticos, con fracción de eyección ventricular izquierda preservada  
Cintia S. Laurenzano, Daniel A. Chirino Navarta, María F. Cerda Jorgi y cols.

Implicancias de la pandemia por COVID-19 y el aislamiento social sobre el perfil cardiometabólico de una cohorte de individuos en la Ciudad de Buenos Aires  
Gustavo A. Giunta, Pablo D. Cutine, María Florencia Aguiló y cols.

Remodelado eléctrico reverso en pacientes tratados con terapia de resincronización cardíaca  
Joaquín Vázquez, Federico Ferrando, Soledad Murguía y cols.

Síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría: importancia de la evaluación inicial de los parámetros de laboratorio  
Julián Rodríguez Kibrik, Mariana E. Cazalas, ML Petrillo y cols.

Estudio preliminar de correlación fenotipo-genotipo en miocardiopatías de pacientes derivados a un centro de alta complejidad del conurbano bonaerense  
Gisela M. Streitenberger, Graciela R. Reyes, María P. Velazco y cols.

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

Efecto del alcohol sobre el corazón y el sistema cardiovascular: hipertrofia, remodelamiento y disminución del strain.  
Información actual  
Piotr Hamala, Karina Wierzbowska-Drabik

### ARTÍCULO ESPECIAL

Las dimensiones de la verdad en la consulta cardiológica  
Carlos D. Tajer

### ARTÍCULO DE OPINIÓN

¿Es la evaluación de dinámica de fluidos la nueva etapa del diagnóstico por imágenes cardiovascular?  
Omar Prieto, Federico Staricco

### ANÁLISIS HISTÓRICO DE LAS IDEAS MÉDICAS

Los vasos quilíferos. ¡Vete de aquí, sin hígado, caminante!  
Jorge C. Trainini

### CARTAS CIENTÍFICAS

Autotrasplante cardíaco como estrategia de tratamiento de tumores malignos de corazón  
Ricardo G. Marenchino, Edgar F. Montalvo, Juan C. Climente y cols.

Masa compresiva en el pericardio anterior: la dificultad del diagnóstico diferencial  
Uxue Idiazabal Rodríguez, Adrián Costa Santos, Lara Ruiz Gómez y cols.

Endocarditis infecciosa de válvula tricúspide nativa  
Mauricio Tituana, Diana Tituana, Ramiro Ayala y cols.

### PUBLICACIONES DESTACADAS

Desde el punto de vista del cardiólogo  
Jorge Thierer

### CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC

Discurso del acto académico  
Claudio Majul



# REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMITÉ EDITOR

### Director

JORGE THIERER  
Instituto Universitario CEMIC, CABA

### Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA  
Hospital Alemán, CABA

### Directores Asociados

ERNESTO DURONTO  
Fundación Favaloro, CABA  
DARÍO C. DI TORO  
Hospital Argerich, CABA  
WALTER M. MASSON  
Instituto Universitario Hospital Italiano, CABA  
JAVIER GUETTA  
Instituto Universitario CEMIC, CABA  
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO  
Diagnóstico Maipú, Vicente López, Buenos Aires  
LUCRECIA BURGOS  
ICBA, CABA

### Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL  
Instituto Universitario Hospital Italiano

### Delegado por la SAC

CHRISTIAN SMITH  
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda, Formosa

### Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ  
Universidad de Buenos Aires

### Vocales

MARIANO FALCONI (Instituto  
Universitario Hospital Italiano, CABA)

SANDRA SWIESZKOWSKI (Hospital de  
Clínicas José de San Martín, CABA)

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

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

GUILLERMO ERNESTO LINIADO  
(Hospital Argerich, CABA)

PABLO LAMELAS (ICBA, CABA)

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

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

### Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI  
Hospital El Cruce, Buenos Aires

### Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING  
MARIELA ROMANO

## COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)

GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)

JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

## COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

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

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

## SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

## COMISIÓN DIRECTIVA

### Presidente

CLAUDIO R. MAJUL

### Presidente Electo

VÍCTOR M. MAURO

### Vicepresidente 1°

PABLO STUTZBACH

### Vicepresidente 2°

BELÉN TINARI

### Secretario

GABRIEL PEREA

### Tesorero

HUGO SILVA

### Prosecretario

SILVIA MAKHOUL

### Protesorero

DIEGO PÉREZ DE ARENAZA

### Vocales Titulares

MARCOS AMUCHÁSTEGUI

CAROLINA SALVATORI

OSCAR A. VOGELMANN

AGUSTINA AMENABAR

### Vocal Suplentes

JORGELINA MEDUS

SEBASTIÁN GALDEANO

CHRISTIAN A. SMITH

GRACIELA I. BRUNA

### Presidente Anterior

HÉCTOR A. DESCHLE

## Revista Argentina de Cardiología

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

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

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

## VOL 91 N° 1 FEBRERO 2023

### Dirección Científica y Administración

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

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



**VOL 91 N° 1**  
**FEBRERO 2023**

# Sumario

|                                                |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EDITORIALES</b>                             | 1  | <b>Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2022</b><br>Jorge Lerman                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>ARTÍCULOS ORIGINALES</b>                    | 6  | <b>Efecto de la vacunación contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular: un metaanálisis actualizado de ensayos clínicos controlados aleatorizados</b><br>Lucrecia M. Burgos, Ezequiel J. Zaidel, Álvaro Sosa Liprandi, Adrián Baranchuk                                                                                 |
|                                                | 20 | <b>Presencia de regurgitaciones moderadas o graves luego del implante percutáneo de la válvula aórtica con la estrategia de "Cusp Overlap"</b><br>Carlos Fava, Gustavo Lev, Andrés Rodríguez, Franco Andreoli, Silvina Gómez, Oscar Mendiz                                                                                                 |
|                                                | 27 | <b>Utilidad del NT-proBNP en la evaluación pronóstica de pacientes con estenosis aórtica grave asintomáticos, con fracción de eyección ventricular izquierda preservada</b><br>Cintia S. Laurenzano, Daniel A. Chirino Navarta, María F. Cerda Jorgi, Alejandra Díaz Casale                                                                |
|                                                | 34 | <b>Implicancias de la pandemia por COVID-19 y el aislamiento social sobre el perfil cardiometabólico de una cohorte de individuos en la Ciudad de Buenos Aires</b><br>Gustavo A. Giunta, Pablo D. Cutine, María Florencia Aguiló, Daniel Antokoletz, Daniel Pirola, María Isabel Rodríguez Acuña, Laura Brandani                           |
|                                                | 41 | <b>Remodelado eléctrico reverso en pacientes tratados con terapia de resincronización cardíaca</b><br>Joaquín Vázquez, Federico Ferrando, Soledad Murguía, José Ichazo, Natalia Escobar, Alejandro Cuesta, Álvaro Rivara, Diego Freire                                                                                                     |
|                                                | 49 | <b>Síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría: importancia de la evaluación inicial de los parámetros de laboratorio</b><br>Julián Rodríguez Kibrik, Mariana E. Cazalas, ML Petrillo, Gonzalo G. Guinazú, Claudio Moros, Hyon J. Choe, Alejandro Goldsman, María Grippo, Ángela Sardella, Silvia Baleani                            |
|                                                | 55 | <b>Estudio preliminar de correlación fenotipo-genotipo en miocardiopatías de pacientes derivados a un centro de alta complejidad del conurbano bonaerense</b><br>Gisela M. Streitenberger, Graciela R. Reyes, María P. Velazco, Viviana Pasquevich, Mariela de Santos, Marcos Granillo, Mauricio Potito, Pablo Kociubinski, Javier Mariani |
| <b>ARTÍCULO DE REVISIÓN</b>                    | 70 | <b>Efecto del alcohol sobre el corazón y el sistema cardiovascular: hipertrofia, remodelamiento y disminución del strain. Información actual</b><br>Piotr Hamala, Karina Wierzbowska-Drabik                                                                                                                                                |
| <b>ARTÍCULO ESPECIAL</b>                       | 79 | <b>Las dimensiones de la verdad en la consulta cardiológica</b><br>Carlos D. Tajer                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ARTÍCULO DE OPINIÓN</b>                     | 86 | <b>¿Es la evaluación de dinámica de fluidos la nueva etapa del diagnóstico por imágenes cardiovascular?</b><br>Omar Prieto, Federico Staricco                                                                                                                                                                                              |
| <b>ANÁLISIS HISTÓRICO DE LAS IDEAS MÉDICAS</b> | 90 | <b>Los vasos quilíferos. ¡Vete de aquí, sin hígado, caminante!</b><br>Jorge C. Trainini                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                |     |                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CARTAS CIENTÍFICAS             | 91  | <b>Autotrasplante cardíaco como estrategia de tratamiento de tumores malignos de corazón</b><br>Ricardo G. Marenchino, Edgar F. Montalvo, Juan C. Climente, Diego E. Pinto, Alejandra Ferro, María E. González             |
|                                | 92  | <b>Masa compresiva en el pericardio anterior: la dificultad del diagnóstico diferencial</b><br>Uxue Idiazabal Rodríguez, Adrián Costa Santos, Lara Ruiz Gómez, Alain Laskibar Asua, Iván Cano González, Ana Ruiz Rodríguez |
|                                | 94  | <b>Endocarditis infecciosa de válvula tricúspide nativa</b><br>Mauricio Tituana, Diana Tituana, Ramiro Ayala, Gabriel Quiroga, Andrea Trevisán, Luis Mantilla                                                              |
| PUBLICACIONES DESTACADAS       | 97  | <b>Desde el punto de vista del cardiólogo</b><br>Jorge Thierer                                                                                                                                                             |
| CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC | 103 | <b>Discurso del acto académico</b><br>Claudio Majul                                                                                                                                                                        |



**VOL 91 N° 1**  
**FEBRUARY 2023**

# Summary

|                                                              |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EDITORIALS</b>                                            | 1  | <b>2022 Dr. Pedro Cossio Foundation Award</b><br>Jorge Lerman                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>ORIGINAL ARTICLES</b>                                     | 6  | <b>Effect of Influenza Vaccination in Patients with Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</b><br>Lucrecia M. Burgos, Ezequiel J. Zaidel, Álvaro Sosa Liprandi, Adrián Baranchuk                                                                                                                            |
|                                                              | 20 | <b>Presence of Moderate or Severe Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Implant with the Cusp Overlap Strategy</b><br>Carlos Fava, Gustavo Lev, Andrés Rodríguez, Franco Andreoli, Silvina Gómez, Oscar Mendiz                                                                                                                               |
|                                                              | 27 | <b>Prognostic Value of NT-proBNP in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction</b><br>Cintia S. Laurenzano, Daniel A. Chirino Navarta, María F. Cerda Jorgi, Alejandra Díaz Casale                                                                                                            |
|                                                              | 34 | <b>Implications of the Covid-19 Pandemic and Social Isolation on the Cardiometabolic Profile of a Cohort of Individuals from the City of Buenos Aires</b><br>Gustavo A. Giunta, Pablo D. Cutine, María Florencia Aguiló, Daniel Antokoletz, Daniel Pirola, María Isabel Rodríguez Acuña, Laura Brandani                                               |
|                                                              | 41 | <b>Reverse Electrical Remodeling in Patients under Cardiac Resynchronization Therapy</b><br>Joaquín Vázquez, Federico Ferrando, Soledad Murguía, José Ichazo, Natalia Escobar, Alejandro Cuesta, Álvaro Rivara, Diego Freire                                                                                                                          |
|                                                              | 49 | <b>Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: the Importance of Evaluation of Early Laboratory Parameters</b><br>Julián Rodríguez Kibrik, Mariana E. Cazalas, ML Petrillo, Gonzalo G. Guíñazú, Claudio Moros, Hyon J. Choe, Alejandro Goldsman, María Grippo, Ángela Sardella, Silvia Baleani                                                     |
|                                                              | 55 | <b>A Preliminary Study of the Phenotype-Genotype Correlation in Cardiomyopathies in Patients Referred to a Tertiary Healthcare Center in the Suburbs of Buenos Aires</b><br>Gisela M. Streitenberger, Graciela R. Reyes, María P. Velazco, Viviana Pasquevich, Mariela de Santos, Marcos Granillo, Mauricio Potito, Pablo Kociubinski, Javier Mariani |
| <b>REVIEW ARTICLES</b>                                       | 70 | <b>Alcohol Impact on the Heart and Cardiovascular System - Hypertrophy, Remodeling and Strain Impairment - Contemporary State-of-the-Art</b><br>Piotr Hamala, Karina Wierzbowska-Drabik                                                                                                                                                               |
| <b>SPECIAL ARTICLE</b>                                       | 79 | <b>Dimensions of Truth in Cardiology Consultation</b><br>Carlos D. Tajer                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>OPINION ARTICLE</b>                                       | 86 | <b>Is Fluid Dynamics Assessment the New Stage of Cardiovascular Imaging Diagnosis?</b><br>Omar Prieto, Federico Staricco                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>HISTORICAL ANALYSIS ON THE EVOLUTION OF MEDICAL IDEAS</b> | 90 | <b>Historical Analysis on the Evolution of Medical Ideas</b><br>Jorge C. Trainini                                                                                                                                                                                                                                                                     |

**SCIENTIFIC LETTERS**

91 | **Cardiac Autotransplantation as Treatment Strategy for Malignant Heart Tumors**  
Ricardo G. Marenchino, Edgar F. Montalvo, Juan C. Climente, Diego E. Pinto, Alejandra Ferro,  
María E. González

92 | **Compressive Mass in the Anterior Pericardium: Difficulty of the Differential Diagnosis**  
Uxue Idiazabal Rodríguez, Adrián Costa Santos, Lara Ruiz Gómez, Alain Laskibar Asua, Iván Cano  
González, Ana Ruiz Rodríguez

94 | **Native Tricuspid Valve Infective Endocarditis**  
Mauricio Tituana, Diana Tituana, Ramiro Ayala, Gabriel Quiroga, Andrea Trevisán, Luis Mantilla

**OUTSTANDING PUBLICATIONS**

97 | **Clinical Cardiologist Viewpoint**  
Jorge Thierer

**SAC PRESIDENT'S LETTER**

103 | **2023 Academic Ceremony Speech**  
Claudio R. Majul

# Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2022

## 2022 Dr. Pedro Cossio Foundation Award

JORGE LERMAN<sup>MTSAC</sup>

¡Todo volvió a la tan ansiada normalidad!

Si bien es cierto que los prodigios de la tecnología permitieron que durante dos años nuestros congresos se pudieran llevar a cabo con todo éxito de manera virtual, finalmente el 48° Congreso Argentino de Cardiología pudo ser disfrutado entre el 20 y el 22 de octubre de 2022 con todos nuestros sentidos y de manera presencial.

El Comité Científico del Congreso seleccionó 4 trabajos como candidatos a obtener el Premio Cossio correspondiente a este año y resultó ganador el siguiente trabajo:

*Efecto de la vacunación contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular: Un metaanálisis actualizado de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Autores: Lucrecia M. Burgos, Ezequiel J. Zaidel, Álvaro Sosa Liprandi, Adrián Baranchuk.*

La influenza es una enfermedad viral aguda que predomina en otoño – invierno, y que, según estimaciones del *Center for Disease Control* de los EE.UU. afecta en cada temporada a 3 al 11% de la población, dependiendo de la edad, las comorbilidades y la condición socio-cultural-económica de los grupos poblacionales. (1) Si bien estas proporciones son estimativas, no cabe ninguna duda de que representan un serio problema de salud pública. Los pacientes cardiovasculares son uno de los grupos más vulnerables para ser afectados en lo que se refiere a la incidencia de complicaciones o mortalidad. Se han identificado varios tipos y sub tipos de virus de influenza, pero uno de los más comunes es el de influenza tipo A (gripe A) H1N1 según la codificación de las proteínas presentes en su superficie (H = hemaglutinina, N = neuraminidasa).

Durante los siglos XX y XXI se produjeron varias epidemias y pandemias de influenza en el planeta, pero una de las más recientes y resonantes fue la de los años 2009-2010. Afectó a los 5 continentes y se calcula que hubo más de 1 600 000 afectados y más de 19 000 fallecimientos registrados durante los primeros 12 meses. (2) Ya en 2004 el recordado Enrique Gurfinkel y sus colaboradores habían demostrado en un trabajo pionero, una muy significativa reducción de muerte cardiovascular y eventos coronarios en pacientes coronarios agudos que recibieron vacuna anti influenza (VAI) comparados en forma aleatoria

con un grupo control luego de un seguimiento de 1 año. (3) Pero a partir de la mencionada pandemia, la Organización Mundial de la Salud y las principales sociedades cardiológicas de EE.UU y Europa recomiendan la vacunación anual contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular, por la mencionada vulnerabilidad, y porque se logran beneficios contundentes. La más reciente recomendación fue publicada en 2021 por la Sociedad Interamericana de Cardiología a través de los autores del trabajo que estamos comentando. (4) La pandemia de 2009-2010 motivó una concientización universal acerca de la utilidad de la VAI con campañas sanitarias y gubernamentales para generalizar su aplicación en los grupos de riesgo, pero aun no se alcanzaron los objetivos ideales, particularmente en los grupos poblacionales carenciados. (5)

Profesionales del Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, del Sanatorio Güemes y del Kingston Health Science Center de Ontario, Canadá, llevaron a cabo una meticulosa búsqueda sistemática de todos los trabajos publicados en Pubmed, biblioteca Cochrane y Registros de Ensayos Clínicos en relación con la VAI en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) o enfermedad cardiovascular (EC). (6) También revisaron manualmente la lista de referencias de todas las publicaciones y presentaciones recientes en congresos cardiovasculares internacionales mediante la referencia de las palabras clave relacionadas con este tema, para asegurar la captura completa de los artículos relevantes. Esta minuciosa búsqueda identificó inicialmente un total de 957 estudios. Se eliminaron las duplicaciones, se evaluó el riesgo de sesgo y se cuantificó la existencia de heterogeneidad en los diferentes trabajos. De esa extensa lista seleccionaron aquellos ensayos clínicos aleatorizados que compararon los resultados de la VAI versus placebo o versus ninguna intervención, en pacientes con IC o EC, y aplicaron estrictos criterios de inclusión y exclusión. Cumplieron los sucesivos pasos del diagrama de flujo del protocolo PRISMA para analizar revisiones sistemáticas y finalmente seleccionaron 6 ensayos que totalizaron 9316 pacientes para el análisis definitivo. El punto final primario fue mortalidad por todas las causas (MTC) y los puntos finales secundarios fueron mortalidad

cardiovascular (MC), infarto de miocardio (IM) y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) entre los pacientes que estaban vacunados y los que no lo estaban. Luego de un seguimiento promedio de  $16 \pm 9,7$  meses, la VAI se asoció con una reducción de la MTC del 33% en comparación con el control: RR 0,67 (IC 95%: 0,47 a 0,95) ( $p = 0,03$ ). También redujo la MC en un 36% ( $p = 0,02$ ), MACE en un 31% ( $p = 0,007$ ) y una tendencia no significativa de la reducción del IM del 18%.

Este trabajo tiene el enorme mérito de la rigurosidad de la metodología empleada. Fue una búsqueda amplia y minuciosa de toda la información disponible, que se sometió a un detallado proceso de inclusión y exclusión siguiendo un protocolo preestablecido, mediante el cual se concluyó con el análisis de 6 publicaciones. Es el metaanálisis más completo y actualizado existente, dado que también incluyó dos trabajos publicados en el último año. A pesar de las contundentes evidencias disponibles, la tasa de vacunación antigripal en pacientes cardiovasculares está lejos de ser la ideal. Un estudio multicéntrico demostró una amplia variabilidad en la prescripción (o aceptación) en pacientes con insuficiencia cardíaca: entre el 70 y el 80% en Europa, 52% en Norteamérica y 2,6% en Asia. (7) En nuestro medio también existe una marcada subutilización: 46% según un estudio realizado en un centro de alta complejidad. (8) Diversas barreras pueden estar relacionadas con este comportamiento: entre otros la falta de convicción por parte de los médicos, los mitos y creencias por parte de los pacientes, las limitaciones económicas o la falta de provisión por los sistemas de cobertura médica estatales o privados. Los resultados mostrados en el presente trabajo deben representar un estímulo para que los médicos de atención primaria, clínicos y cardiólogos amplíen la indicación de la vacunación antigripal a los pacientes cardiovasculares y a los demás grupos de alto riesgo.

Los demás trabajos candidatos a obtener el Premio Cossío fueron:

*Clasificación del shock cardiogénico SCAI para predecir la mortalidad hospitalaria y a largo plazo en la insuficiencia cardíaca aguda. Autores: Lucrecia M. Burgos, Rocío Baro Vila, Franco Ballari, Ana Spaccavento, Bianca M. Ricciardi, María L. Talavera, Fernando Botto, Mirta Diez*

El shock cardiogénico (SC) es una de las situaciones más dramáticas que enfrenta el personal de una sala de emergencia, de terapia intensiva o de una unidad coronaria. A pesar de la cantidad de recursos farmacológicos e instrumentales de alta eficiencia que se incorporaron en las últimas décadas, la mortalidad sigue siendo muy elevada. Por otra parte, es reconocida la heterogeneidad que presentan los pacientes con SC que asisten al hospital en diferentes estadios de la enfermedad. Ellos abarcan un amplio espectro de trastornos hemodinámicos que van desde la hipoperfusión aislada que revierte con las terapias iniciales, hasta el shock refractario con falla multiorgánica y colapso

hemodinámico. Esto implica la selección de diferentes modalidades de tratamiento, desde farmacológicas a invasivas de alta complejidad, que impactarán directamente en los resultados clínicos y el pronóstico. Reconociendo la mencionada heterogeneidad de los grupos de pacientes con SC, recientemente un grupo multidisciplinario liderado por la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* (SCAI) diseñó un esquema de clasificación para SC, con base clínica adecuada para una evaluación rápida al lado de la cama del paciente. El propósito fue aportar una herramienta simple y pragmática para ser utilizada sin demora en la práctica clínica en este grupo de pacientes. (9) Dicha clasificación considera cinco estadios, fue ampliamente validada en múltiples publicaciones y aplicada en la práctica. Como resumen de la misma, el estadio A (“*At risk*”) incluye pacientes sin signos o síntomas de SC, pero que están en riesgo de desarrollarlo, por ejemplo, aquellos con infarto agudo de miocardio grande, infarto agudo previo y/o síntomas de insuficiencia cardíaca. El estadio B (“*Beginning*”), pacientes que tienen evidencia clínica de hipotensión o taquicardia, pero sin hipoperfusión. El estadio C (“*Classic*”), pacientes con hipoperfusión que requieren un conjunto inicial de intervenciones (inotrópicos, vasopresores, soporte mecánico u oxigenación por membrana extracorpórea, ECMO). El estadio D (“*Deteriorating*”), pacientes que no han logrado estabilizarse a pesar de los intensos esfuerzos iniciales y que requieren una mayor escalada. El estadio E (“*Extremis*”), pacientes con colapso circulatorio, frecuentemente en paro cardíaco refractario con reanimación cardiopulmonar en curso o que están siendo apoyados por múltiples intervenciones agudas simultáneas, incluida ECMO.

Este análisis retrospectivo de cohorte realizado en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires tuvo como objetivo validar el esquema SCAI en insuficiencia cardíaca aguda (ICA) y establecer su pronóstico intrahospitalario y a largo plazo. Se incluyeron 856 pacientes consecutivos con ICA que se internaron entre 2015 y 2020. La edad media fue  $74,7 \pm 13$  años y el 63,7% eran varones. La causa más frecuente fue la enfermedad coronaria (35,6%), seguida por la enfermedad valvular (27,5%). La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mediana fue 42% (29-58), y el 45,7% tenían FEVI  $<40\%$ . La proporción de pacientes con shock, en estadios de SCAI A a E, fue del 39,8%, 39,4%, 14,1%, 4,1% y 2,6%, respectivamente. Los pacientes en estadios más graves eran más jóvenes, presentaban FEVI reducida más frecuentemente, se encontraban en clase funcional III-IV, y habían tenido hospitalizaciones previas por ICA. Hubo un aumento gradual en la mortalidad hospitalaria con cada etapa de SCAI: A 0,6%, B 2,7%, C 21,5 %, D 54,3% y E 90,6% (Log Rank  $p < 0,0001$ ). Luego de un seguimiento de 16,8 meses la mortalidad fue: A 24,9%, B 24 %, C 49,6%, D 62,9% y E 95,5% (Log Rank  $p < 0,0001$ ). Después del ajuste multivariado, cada etapa de shock SCAI permaneció asociada con una mayor mortalidad (todos  $p < 0,001$

en comparación con la etapa A). Pero no hubo diferencias entre el estadio A y B para la mortalidad ajustada ( $p = 0,1$ ).

Este trabajo contribuye con dos aportes importantes: la aplicabilidad del esquema SCAI en ICA y su pronóstico alejado. Su limitación es que fue realizado en un centro de alta complejidad y por lo tanto es difícil reproducir estos resultados en hospitales carentes de recursos de avanzada. Es indudable que pacientes con SC o ICA en los estadios graves del esquema SCAI deberían ser trasladados a corto plazo a centros de atención terciaria con un servicio de cateterismo cardíaco las 24 horas del día, los 7 días de la semana, y una unidad coronaria especializada con asistencia circulatoria mecánica. Por supuesto que dicho traslado estará condicionado por las posibilidades que presente la situación del paciente y de los recursos disponibles para su transporte. Una posible razón que explicaría la paradoja de la menor edad de los casos en los estadios D y E que se observó en el trabajo que comentamos, es que en la selección de pacientes candidatos a ser derivados a un centro de referencia con capacidad de asistencia circulatoria mecánica y trasplante, ellos suelen ser más jóvenes y sin comorbilidades.

*Presencia de ateromatosis subclínica antes de los 45 años de edad. Análisis de un estudio de cohorte en Argentina. Autores: Gustavo A. Giunta, Lorena Helman, Pablo D. Cutine, María Florencia Aguiló, Daniel Antokoletz, Daniel Pirola, María Isabel Rodríguez Acuña, Laura Brandani*

El examen ultrasónico del árbol vascular (arrieras carótidas, aorta, ilíacas o femorales) resulta una herramienta muy valiosa para diagnosticar aterosclerosis (ATS) subclínica. Es particularmente útil para reclasificar apropiadamente a personas con riesgo cardiovascular intermedio, y así lo sugieren las principales guías de prevención cardiovascular como recomendación IIb y nivel de evidencia B. (10) El ultrasonido vascular tiene gran ventaja con respecto a otro de los métodos propuestos (la medición del calcio coronario) por su practicidad, versatilidad, tecnología menos sofisticada y menor costo.

En este estudio transversal de la Fundación Favalaro se analizaron 1788 pacientes entre 18 y 45 años que concurrieron espontáneamente a un programa de prevención cardiovascular entre enero de 2017 y diciembre de 2018. La edad promedio fue  $30,1 \pm 8,6$  años, y 49,3% eran mujeres. Se excluyeron los casos con antecedentes clínicos cardiovasculares coronarios, cerebrovasculares o periféricos. Se definió ATS como la presencia de placas ateromatosas evaluadas con ultrasonografía a nivel del árbol carotídeo. Dichas placas se definieron como una protrusión focal hacia la luz arterial de un grosor mayor a 0,5 mm, por un incremento de más del 50% del espesor íntima-media (EIM) adyacente o por un aumento difuso del EIM  $>1,5$  mm medido entre la media-adventicia e íntima-lumen. Su presencia fue considerada como variable binaria: ausencia (No) y presencia (Sí). Se detectó ATS en el 3,1%

de los casos. Fue más prevalente en varones y como era predecible, su presencia se asoció con la edad ( $< 30$  años = 0,6%; 30 a  $< 40$  años = 1,8 % y  $\geq 40$  años = 11,7 %), hipertensión arterial (9% vs 3%,  $p < 0,01$ ), colesterol total ( $1(212,9 \pm 38,4$  mg/dL vs.  $182,5 \pm 35,8$  mg/dL,  $p < 0,0001$ ) y triglicéridos ( $(150 \pm 92$  mg/dL vs.  $105,3 \pm 65,3$  mg/dL,  $p < 0,0001$ ). El colesterol HDL fue menor para los pacientes con ATS ( $49,2 \pm 11$  mg/dL vs.  $54,7 \pm 13,6$  mg/dL,  $p < 0,0001$ ) y el uso de estatinas fue mayor en los que tenían ATS (3,6% vs 0,7%,  $p < 0,05$ ). Los pacientes con ATS tuvieron un aumento no significativo en la presencia de síndrome metabólico (20% vs. 10%;  $p = \text{NS}$ ), pero la prevalencia de ATS estuvo vinculada al incremento en la cantidad de componentes presentes ( $p < 0,005$ ). El puntaje de Framingham mostró mayor proporción de pacientes en moderado y alto riesgo entre los portadores con ATS, pero el 83,6% de los sujetos con ATS pertenecían al bajo riesgo y el 10,9% al moderado riesgo. Cuando se calculó la edad vascular entre los mayores de 40 años se observó un incremento de 4,8 años en ausencia de ATS, y de 7,7 años cuando estaba presente ( $p < 0,005$ ).

En nuestro medio no abundan estudios que nos señalen que, en adultos jóvenes y aparentemente sanos desde el punto de vista cardiovascular, las lesiones ateroscleróticas pueden estar presentes, sobre todo cuando existen factores de riesgo, aunque infrecuentemente. Este trabajo refleja esta situación, demuestra su incremento exponencial en función de la edad y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular. La enfermedad vascular aterosclerótica y sus consecuencias clínicas se generan por la interacción de la concentración plasmática del colesterol LDL en presencia de estado infamatorio, pero esencialmente en función del tiempo durante el cual el endotelio estuvo expuesto al efecto deletéreo del colesterol LDL. En consecuencia, es importante detectar tempranamente la existencia de hipercolesterolemia y de lesiones vasculares precoces, con el propósito de abortar el daño que se produciría a mediano o largo plazo. En el caso de este trabajo, debe tenerse presente que sus conclusiones se aplican a una población altamente seleccionada, compuesta por individuos que concurrieron voluntariamente a un programa de prevención para conocer su estado de salud. De modo que no pueden ser extrapoladas directamente a la comunidad general. Por otra parte, se exploró sólo el territorio carotídeo, excluyendo los territorios iliofemoral y aórtico. Recientemente se demostró el incremento del valor diagnóstico y predictivo al explorar múltiples territorios vasculares mediante ultrasonido o tomografía computada. (11)

*La prueba cardiovascular de ejercicio contribuye a determinar el riesgo con precisión en pacientes con hipertensión pulmonar de bajo riesgo. Autores: Ignacio Martín Bluro, Leandro Barbagelata, María Lorena Coronel, Luciano Melatini, Graciela Svetliza, Norberto Vulcano, Andrés Nicolás Atamañuk, Walter Mauricio Masson Juarez*

La hipertensión pulmonar se define como una presión arterial pulmonar media de 20 a 25 mmHg o más (según diferentes criterios). Es una condición provocada por múltiples etiologías e integrada por grupos de diversa gravedad y pronóstico. (12) Según su gravedad los pacientes se suelen clasificar en 3 grupos de riesgo: bajo (<5% de riesgo estimado de mortalidad a 1 año), intermedio (5-10% de riesgo estimado de mortalidad a 1 año) y alto riesgo (>10% de riesgo estimado de mortalidad a 1 año). Para delimitar dichos grupos se recomienda utilizar las siguientes variables: 1) la capacidad funcional (CF) de la organización mundial de la salud (OMS), 2) la prueba de caminata de seis minutos (PC6M) y 3) la medición del consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ) mediante una prueba cardiopulmonar de ejercicio (PCPE). (13)

Investigadores del Hospital Italiano de Buenos Aires, el Instituto de Cardiología de Corrientes, el Instituto de Neumonología del Sur de Bahía Blanca y el Hospital Juan A. Fernández de Buenos Aires llevaron a cabo un estudio transversal multicéntrico en el que participaron 18 pacientes mayores de 18 años con hipertensión arterial pulmonar (HAP). Dieciséis (89%) fueron mujeres, la mediana de edad fue 43,5 años y la mediana de tiempo desde el diagnóstico a la evaluación fue de 4,7 años. En la mitad de los casos ( $n=9$ ) la etiología de la HAP fue considerada idiopática, en 6 casos asociada a enfermedad del tejido conectivo, en 2 casos secundaria a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en 1 caso a hipertensión porto-pulmonar. Como criterio de inclusión, debían encontrarse en un estrato de bajo riesgo según el método de evaluación de riesgo simplificado del registro francés: 1) capacidad funcional (CF) I-II, 2) NT-proBNP <300 pg./mL y 3) marcha de 6 minutos > 440 metros. (14) Dos pacientes (11%) recibían una droga vasodilatadora, 12 (67%) recibían 2 drogas y 4 (22%) recibían 3 drogas. Todos efectuaron PCPE en cinta deslizante siguiendo el protocolo de Bruce o Bruce modificado, y se analizó el intercambio de gases respiratorio en forma continua. Las variables registradas incluyeron frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación periférica de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ), consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ), tasa de producción de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ) y ventilación por minuto (VE). Se utilizó como indicador de ejercicio máximo al cociente respiratorio (CR) o la relación de intercambio respiratorio ( $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ). Un CR > 1,1 se consideró como un esfuerzo máximo. El  $\text{VO}_2$  pico se definió como el  $\text{VO}_2$  promedio durante el último minuto del ejercicio y se expresó en ml/min/kg. También se informó como porcentaje del valor predicho (de acuerdo con tablas preespecificadas que consideran el sexo, la edad y la superficie corporal). La CF se definió como normal cuando el  $\text{VO}_2$  como porcentaje del  $\text{VO}_2$  predicho fue mayor o igual al 85%. Las tres variables consideradas en la evaluación de riesgo fueron: el  $\text{VO}_2$  pico, el porcentaje respecto del  $\text{VO}_2$  predicho, y la pendiente  $\text{VE}/\text{VCO}_2$ . Se determinó qué proporción de pacientes presentaban estos parámetros alterados ( $\text{VO}_2$  pico

$\leq 15$  ml/min/kg, porcentaje del  $\text{VO}_2$  predicho  $\leq 65\%$ , y pendiente  $\text{VE}/\text{VCO}_2 \geq 36$ ). A pesar de que al ingreso al estudio todos los pacientes fueron considerados de bajo riesgo, el  $\text{VO}_2$  pico fue menor al 85% del predicho en su totalidad. Solo una paciente (6%) no presentó ninguna de las 3 variables de alto riesgo, 8 (44%) presentaron una variable, 7 (39%) presentaron 2 variables y 2 (11%) presentaron las 3. De modo que el 94% de los pacientes con HAP considerados a priori de bajo riesgo, presentan algún factor de alto riesgo cuando se los analizaron con PCPE. Un mensaje a considerar con estos resultados es la mayor exactitud presentada por una técnica objetiva, mensurable y reproducible como la PCPE en lugar de estimaciones subjetivas de la CF. Por otra parte, la PCPE sería una herramienta potencialmente útil para identificar “el alto riesgo del bajo riesgo”. En otras palabras, para establecer el “bajo riesgo absoluto”. Sin embargo, estas conclusiones deben considerarse preliminares debido al bajo número de pacientes incluidos y la heterogeneidad de la muestra. Por último, estudios más extensos y con un seguimiento alejado deberán establecer el pronóstico y la sobrevida de los pacientes estudiados mediante el presente protocolo, con el objeto de confirmar su utilidad clínica.

Completaron el Jurado del Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2022 los expresidentes de la Sociedad Argentina de Cardiología, Dres. Carlos Barrero y Carlos Tajer, a quienes agradezco su participación capacitada y responsable.

## Bibliografía

1. Tokars J, Olsen S, Reed C. Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clin Infect Dis* 2018;66:1511-8. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1060>
2. Dawood F, Iuliano AD, Reed C, Meltzer M, Shay D, Cheng PY, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:687-95. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70121-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70121-4)
3. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25:25-31. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.018>
4. Sosa Liprandi AS, Sosa Liprandi MI, Zaidel EJ, Aisenberg GM, Baranchuk A, Barbosa E, et al. Influenza Vaccination for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Americas: Consensus document of the Inter-American Society of Cardiology and the World Heart Federation. *Glob Heart* 2021;16:55. <https://doi.org/10.5334/gh.1069>
5. Ropero-Álvarez AM, El Omeiri N, Kurtis HJ, Danovaro-Holliday MC, Ruiz-Matus C. Influenza vaccination in the Americas: Progress and challenges after the 2009 A(H1N1) influenza pandemic. *Hum Vaccines Immunother* 2016;12: 2206-22. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1157240>
6. Burgos LM, Zaidel EJ, Sosa Liprandi A, Baranchuk A. Efecto de la vacunación contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular: un metaanálisis actualizado de ensayos clínicos controlados aleatorizados. *Rev Argent Cardiol* 2023;1:6-19. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20605>
7. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, Packer M, Zile M, Rouleau J, et al. Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial JACC Heart Fail 2016;4:152-8. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.10.012>

8. Villarreal R, Zaidel E, Cestari H, Mele E, Sosa Liprandi MI, Sosa Liprandi A. Vacunación antigripal y antineumocócica en pacientes con enfermedad cardiovascular: proyecto piloto. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:607-9.
9. Baran DA, Grines CL, Bailey S, Burkhoff D, Hall SA, Henry TD, et al. SCAI Clinical Expert Consensus Statement on the Classification of Cardiogenic Shock. This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:29-37.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
11. Wong N. Evaluating multisite atherosclerosis and its progression: Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1628-16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.02.047>
12. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2022;43:3618-31. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
13. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2016;37:67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
14. Boucly A, Weatherald J, Savale L, Jaïs X, Cottin V, Prevot G, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1-10. <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>

# Efecto de la vacunación contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular: un metaanálisis actualizado de ensayos clínicos controlados aleatorizados

## *Effect of Influenza Vaccination in Patients with Cardiovascular Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*

LUCRECIA M. BURGOS<sup>1</sup>, EZEQUIEL J. ZAIDEL<sup>MTSAC, 2</sup>, ÁLVARO SOSA LIPRANDI<sup>MTSAC, 1</sup>, ADRIÁN BARANCHUK<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La influenza es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV). El objetivo de esta revisión sistemática actualizada y metaanálisis fue evaluar los efectos de la vacunación contra la influenza (VI) sobre la mortalidad y morbilidad en pacientes adultos con ECV.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis (PubMed, Cochrane Library, International Clinical Trials Registry Platform, y búsqueda manual en presentaciones en congresos de la especialidad), de ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta abril de 2022 que investigaron si la VI reduce la mortalidad por todas las causas en pacientes adultos con ECV, incluyendo insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad de las arterias coronarias (EAC), en comparación con pacientes que no fueron vacunados.

**Resultados:** Se analizaron un total de seis ensayos clínicos, que incluyeron 9316 pacientes. Cinco ensayos incluyeron pacientes con EAC, y uno con IC. El seguimiento medio fue de  $16 \pm 9,7$  meses. La VI se asoció con una reducción de la mortalidad en comparación con el control, cociente de riesgos (RR) 0,67, intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,47-0,95;  $p = 0,03$ ;  $I^2 = 53\%$ ; y con una reducción de la mortalidad cardiovascular en comparación con el control, RR 0,64, IC95% 0,44-0,94;  $p = 0,02$ ;  $I^2 = 54\%$ . El uso de la VI se asoció con una reducción no estadísticamente significativa de infarto de miocardio en comparación con el control, RR 0,82, IC95% 0,60-1,12;  $p = 0,57$ ;  $I^2 = 0\%$ .

**Conclusión:** En este metaanálisis de seis ensayos controlados aleatorizados, la VI se asoció con una reducción del riesgo relativo del 33% y del 36% de la mortalidad por todas las causas y cardiovascular, respectivamente, en pacientes con ECV. Intentamos promover un consenso con respecto a los beneficios persistentes de la vacuna contra la influenza en pacientes con ECV, incluyendo dos nuevos ensayos clínicos en EAC e IC, donde se confirma la asociación de la vacunación con la reducción de riesgo en sujetos con ECV.

**Palabras clave:** Gripe Humana - Vacunas contra la Influenza - Enfermedades Cardiovasculares/Mortalidad - Infarto del Miocardio

### ABSTRACT

**Background:** Influenza is a major cause of morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease (CVD). The aim of this updated systematic review and meta-analysis was to evaluate the effect of influenza vaccination (IV) on morbidity and mortality in adult patients with CVD.

**Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis (PubMed, Cochrane Library, International Clinical Trials Registry Platform, and manual search of conference presentations) of randomized clinical trials published up to April 2022 analyzing whether IV reduced all-cause mortality in adult patients with CVD, including heart failure (HF) and coronary artery disease (CAD), compared with patients who were not vaccinated.

**Results:** A total of six clinical trials comprising 9316 patients were analyzed. Five trials included CAD patients, and one trial included HF patients. Mean follow-up was  $16 \pm 9.7$  months. Influenza vaccine was associated with a reduction of mortality compared to controls: relative risk (RR) 0.67 (95% CI, 0.47-0.95),  $p = 0.03$ ;  $I^2 = 53\%$ , and with reduction of cardiovascular mortality compared to controls: RR 0.64 (95% CI, 0.44-0.94),  $p = 0.02$ ;  $I^2 = 54\%$ . There was a non-statistically significant reduction in myocardial infarction compared to control: RR 0.82 (95% CI, 0.60-1.12),  $p = 0.57$ ;  $I^2 = 0\%$ .

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:6-19. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20605>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2023;91:1-5. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20593>

Recibido: 22/11/2022 - Aceptado: 13/12/2022

**Dirección para separatas:** Lucrecia María Burgos. E-mail: lburgos@icba.com.ar. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1543, CABA. CP1428

<sup>1</sup> Servicio de insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y trasplante cardíaco. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Servicio de cardiología. Sanatorio Güemes, Argentina y Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

<sup>3</sup> División de cardiología, Kingston Health Science Center, Queen's University, Kingston, Ontario, Canadá

**Conclusion:** In this meta-analysis of six randomized controlled clinical trials, IV was associated with a 33% and 36% relative risk reduction of all-cause mortality and cardiovascular mortality, respectively, in patients with CVD. We sought to promote consensus about the persistent benefits of influenza vaccination in patients with CVD by including two new clinical trials in CAD and HF, confirming the association of vaccination with risk reduction in subjects with CVD.

**Key word:** Influenza - Influenza Vaccines - Cardiovascular Diseases/Mortality - Myocardial Infarction

## INTRODUCCIÓN

Aunque la infección por influenza humana generalmente se limita al tracto respiratorio, se han descrito múltiples complicaciones cardíacas. (1) Las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la influenza se han asociado durante mucho tiempo debido a una superposición en la incidencia máxima de cada enfermedad durante los meses de invierno. (2) Los estudios epidemiológicos observaron un aumento en las muertes cardiovasculares (CV) durante las epidemias de Influenza, lo que indica que las complicaciones CV de la infección por influenza, incluida la exacerbación de la insuficiencia cardíaca (IC), la cardiopatía isquémica aguda y, con menos frecuencia, otras manifestaciones CV (accidente cerebrovascular, arritmias cardíacas, tromboembolismo venoso, o miocarditis), contribuyen de manera importante a la morbilidad y la mortalidad durante esta infección. (3)

La relación entre enfermedad cardíaca e influenza es compleja: puede ocurrir por la vía inflamación-trombosis, efectos directos del virus sobre el miocardio, o por exacerbación de enfermedad CV existente. (4) En cuanto a los eventos vasculares, los mecanismos que se han postulado para explicar este aumento del riesgo incluyen la precipitación de la ruptura de la placa, la disfunción endotelial, la reactivación de otras infecciones latentes que conducen a la ruptura de la placa, el estímulo procoagulante, la taquicardia y la vasodilatación asociadas a la fiebre y los trastornos metabólicos relacionados con la infección, incluida la elevación de los niveles de triglicéridos y glucemia. (5,6)

La vacunación contra la influenza (VI) es una estrategia bien establecida para reducir la enfermedad y la mortalidad relacionada con la Influenza en pacientes con ECV. (7,8) Con base en gran parte en estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados, se ha encontrado que la vacunación está asociada con reducciones significativas de la mortalidad por todas las causas y eventos cardíacos adversos mayores. (9-12)

Actualmente, la Organización Mundial de la Salud, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, la Asociación Estadounidense del Corazón/ Colegio Estadounidense de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan la vacunación anual contra la influenza para pacientes con ECV establecida. (13-15) En 2021, la Sociedad Interamericana de Cardiología publicó un consenso sobre VI y

ECV, (16) donde se citaron el metaanálisis más reciente con cuatro ensayos clínicos aleatorizados que mostró que la VI se asoció con una reducción de los eventos cardiovasculares, (17) y otro metaanálisis basado en datos observacionales de los pacientes con IC, que tuvo hallazgos consistentes. (18)

Debido a la reciente publicación de dos nuevos ensayos clínicos en los últimos dos años, decidimos realizar un metaanálisis actualizado de ensayos clínicos aleatorizados sobre el impacto de la VI en la mortalidad y los resultados CV en pacientes con ECV.

## OBJETIVO

Nuestro objetivo primario fue realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el efecto de la VI sobre la mortalidad en pacientes con enfermedad CV. Como objetivo secundario se evaluó el efecto de la VI sobre mortalidad CV, el infarto de miocardio y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) entre los pacientes con IC y enfermedad de las arterias coronarias (EAC).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Nos adherimos a la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) al realizar e informar esta revisión sistemática. (19)

### Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Se realizaron búsquedas sistemáticas para identificar artículos utilizando MEDLINE (base de datos PubMed), la Biblioteca Cochrane y la Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos Internacionales publicados hasta abril de 2022. Se usaron los términos: “influenza”, “vacuna contra la influenza”, “vacuna”, “infarto de miocardio”, “enfermedad de las arterias coronarias”, “síndrome coronario agudo”, “insuficiencia cardíaca” y “enfermedad cardíaca congestiva” como palabras clave o términos MeSH en el título o el resumen.

Realizamos búsquedas manuales en la lista de referencias de todas las publicaciones relevantes para asegurar la captura completa de los artículos relevantes, y también revisamos presentaciones recientes en congresos cardiovasculares internacionales.

### Selección de estudios para inclusión

Dos revisores (LMB, EJZ) examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes para identificar artículos potencialmente relevantes. Las discrepancias en el juicio se

resolvieron después de la discusión. Los artículos de texto completo se incluyeron en esta revisión si cumplían con todos estos criterios de inclusión: (1) ensayos clínicos aleatorizados que compararon la vacunación contra la influenza con placebo o ninguna intervención cuando se informaron datos sobre uno de los resultados; (2) proporcionaron datos sobre la efectividad de la vacunación contra la influenza en pacientes con IC o EAC en comparación con un grupo de control no vacunado; (3) la vacunación contra la influenza se administró dentro del año posterior a la inscripción en el estudio; (4) publicación en idioma inglés o español.

Se excluyeron los artículos duplicados, los estudios que incluyeron pacientes con diferentes dosis de vacunación contra la influenza sin una rama sin vacunación, y todos los ensayos controlados no aleatorios.

### Tipos de participantes

Se incluyeron participantes mayores de 18 años con ECV establecida: IC, o enfermedad de las arterias coronarias (EAC): angina estable o inestable e infarto de miocardio con y sin elevación del segmento ST.

### Resultados de interés

El criterio de valoración principal fue la mortalidad por todas las causas, mientras que el criterio de valoración secundario fue la mortalidad CV, el infarto de miocardio y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) entre los pacientes con IC y EAC, vacunados y no vacunados.

### Extracción y manejo de datos

Dos revisores realizaron la extracción de datos de forma independiente y todos los desacuerdos se resolvieron mediante discusión o arbitraje. Se extrajeron los siguientes datos sistemáticamente.

- Características del ensayo: diseño, duración, región, ámbito, año de publicación.
- Intervención: tipo y método de vacunación, intervención de control.
- Participantes: número de participantes, criterios de inclusión y exclusión, número total y número en los grupos de comparación, características basales (edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular, medicación cardiovascular).
- Resultados: resultados primarios y secundarios según el ensayo, infarto de miocardio o reinfarcto, angina inestable, muerte por causas cardiovasculares y resultados relacionados.

Las discrepancias en la extracción de datos se resolvieron mediante discusión con otro de los autores (ASL).

### Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis de subgrupos para comparar los efectos de la vacunación sobre la mortalidad en los pacientes con IC y EAC.

### Evaluación de sesgos

Dos investigadores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo. Se evaluó la evidencia de sesgo de los ensayos controlados aleatorios con la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo, (20,21) con evaluación de los siguientes criterios: generación de secuencias aleatorias (adecuación del método), ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y el personal, manejo de datos de resultados incompletos, abandonos/pérdidas durante el seguimiento, análisis por intención de tratar, informe selectivo, similitud al inicio, cualquier otro sesgo observado.

### Medidas del efecto del tratamiento

Todos los resultados de interés fueron resultados dicotómicos y se presentaron como cocientes de riesgos (RR) en el último seguimiento informado.

### Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad entre los estudios se cuantificó con la métrica I<sup>2</sup>, que es independiente del número de estudios en un metaanálisis, y la estadística Chi<sup>2</sup>, con niveles de significación establecidos en el valor de  $p = 0,1$ . Un valor de I<sup>2</sup> >50% se consideró como heterogeneidad significativa entre los estudios. (22)

### Síntesis de datos

Sobre la base de la prueba de heterogeneidad, el RR agrupado se calculó mediante el modelo de efectos fijos cuando no había heterogeneidad, mientras que se adoptó el modelo de efectos aleatorios cuando existía heterogeneidad.

### Análisis estadístico

Todos los resultados de interés fueron resultados dicotómicos y se presentaron como cocientes de riesgos (RR) e intervalos de confianza del 95% (IC95%) en el último seguimiento informado.

Todos los valores de  $p$  fueron de dos colas y  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

Se estimó el sesgo de publicación en caso de que encontráramos más de 10 estudios mediante la inspección visual del gráfico en embudo (funnel plot). Se utilizó la prueba de regresión de Egger para examinar la asimetría del gráfico en embudo. (23)

El proceso de selección se realizó con el gerente de referencia Rayyan QCRI (24). Todos los datos de los estudios incluidos se extrajeron en Review Manager (RevMan 5.3).

### Consideraciones éticas

Esta revisión no contiene ninguna interacción directa con participantes humanos.

## RESULTADOS

### Resultados de la búsqueda

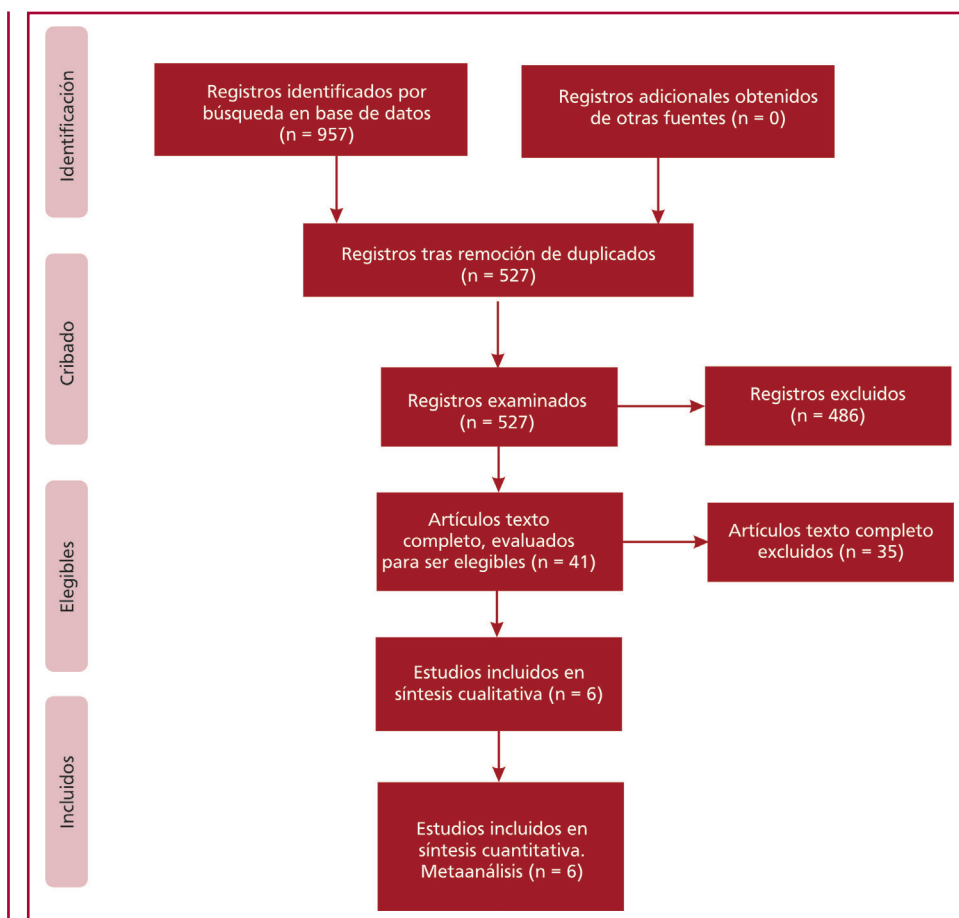
Se identificaron 957 estudios a través de una búsqueda bibliográfica, entre los cuales se seleccionaron 527 y se excluyeron 486 después de una revisión inicial de títulos y resúmenes. Las 41 publicaciones restantes se revisaron en texto completo y se evaluaron según los criterios de inclusión. Finalmente, se seleccionaron 6 ensayos para el análisis cuantitativo. (25-30)

El proceso de búsqueda y selección se representa en un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1)

### Características de los estudios incluidos.

Se analizaron un total de seis ensayos clínicos, incluidos 9316 pacientes. Cinco ensayos incluyeron pacientes con EAC (FLUVACS, FLUCAD, IVCAD, IAMI y Phrommintikul et al), y el ensayo IVVE pacientes con IC. El seguimiento medio fue de  $16 \pm 9,7$  meses. En la Tabla 1 se resumen las características principales de los ensayos. En la Tabla 1 del material suplementario se encuentra la descripción de cada estudio incluido en el metaanálisis.

**Fig. 1.** Diagrama de flujo PRIS-MA que detalla el proceso de búsqueda de literatura



### Riesgo de sesgo en los estudios incluidos

El riesgo general de sesgo de los estudios incluidos se muestra en la figura 1 del material suplementario, y el riesgo de sesgo de cada estudio incluido se muestra en la figura 2 del material suplementario.

### Efectos de la vacuna contra la Influenza

#### *Criterio de valoración principal: Mortalidad por todas las causas*

La vacuna contra la influenza se asoció con una reducción de la mortalidad en comparación con el control: RR 0,67 (IC95% 0,47-0,95),  $p=0,03$ ;  $I^2=53\%$  (Figura 2).

#### *Criterio de valoración secundario: Mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio y MACE*

La VI se asoció con una reducción de la mortalidad cardiovascular en comparación con el control: RR 0,64 (IC95% 0,44-0,94),  $p=0,02$ ;  $I^2=54\%$  (Figura 3), así como también con la reducción de MACE: RR 0,69 (IC95% 0,53-0,90),  $p=0,007$ ;  $I^2=68\%$  (Figura 4). El uso de la vacuna antigripal se asoció con una reducción no estadísticamente significativa de infarto de miocardio en comparación con el control: RR 0,82 (IC95% 0,60-1,12),  $p=0,57$ ;  $I^2=0\%$  (Figura 5).

### Análisis de subgrupos

Se realizó un subanálisis de la mortalidad global comparando la VI vs. control, estratificado por antecedente de EAC e IC. Este efecto no fue consistente entre las dos poblaciones de estudio: en IC, RR 0,91 (IC95% 0,80-1,02;  $p=0,1$ ) y en EAC RR 0,56 (IC 95% 0,41-0,76;  $p=0,0002$ ),  $p$  para interacción = 0,004. (Figura 3 del material suplementario)

### DISCUSIÓN

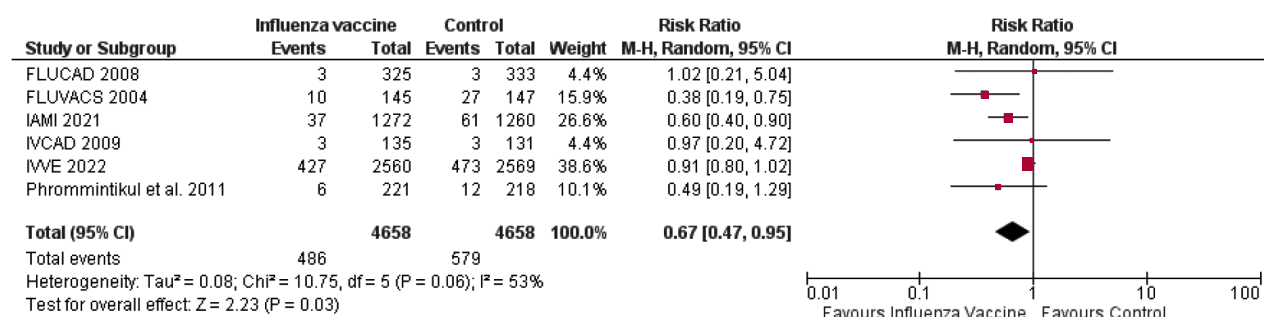
En este metaanálisis actualizado de ensayos clínicos controlados, que incluyó 9316 pacientes con EAC o IC, la VI se asoció con una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y los MACE. En pacientes que recibieron la vacuna, se halló una reducción numérica en el infarto agudo de miocardio, no estadísticamente significativa.

La información acerca de la asociación entre Influenza y ECV es contundente, pero sus mecanismos se encuentran en estudio, siendo el modelo inflamación-trombosis el más reconocido. Otros factores, como la mayor demanda metabólica debido al aumento adrenérgico y la respuesta CV hiperdinámica, así como el

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en el metaanálisis

| Estudios                       | Pacientes                                                                                                                   | Edad media (DE) | Hombres, % | Seguimiento, meses | Terapia de control | N° en la cohorte de control | N° en intervención grupo | Región                                                                           |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| FLUVACS 2004 (25)              | SCA (66%) o EAC estable y ATC planificada (34%)                                                                             | 65 (NR)         | 79,4%      | 12                 | Sin tratamiento    | 147                         | 145                      | Argentina                                                                        |
| FLUCAD 2008 (26)               | 56% con EAC estable, 24% con ATC por SCA, 20% con ATC por angina estable                                                    | 60 (10)         | 72,5%      | 12                 | Placebo            | 333                         | 325                      | Polonia                                                                          |
| IVCAD 2009 (27)                | Pacientes hospitalizados y ambulatorios con SCA reciente o EAC estable                                                      | 55 (9)          | 66%        | 12                 | Placebo            | 131                         | 135                      | Irán                                                                             |
| Phrommintikul et al, 2011 (28) | 47% IAMSEST, 36% IAMCEST, 16% con angina inestable                                                                          | 66 (9)          | 56%        | 12                 | Sin tratamiento    | 218                         | 221                      | Tailandia                                                                        |
| IAMI 2021 (29)                 | Pacientes hospitalizados y ambulatorios con SCA reciente (IAMCEST 54,4%, IAMSEST 45,3%) o EAC estable de alto riesgo (0,3%) | 59,9 (11,2)     | 81,8%      | 12                 | Placebo            | 1260                        | 1272                     | Suecia, Dinamarca, Noruega, Letonia, Reino Unido, Chequia, Bangladesh, Australia |
| IVVE 2022 (30)                 | Insuficiencia cardíaca sintomática clase funcional NYHA II-IV                                                               | 57 (NR)         | 49%        | 36                 | Placebo            | 2569                        | 2560                     | India, China, África                                                             |

ATC: Angioplastia transluminal coronaria; DE: desviación estándar; EAC: Enfermedad arterial coronaria; IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IAMSEST: Infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST; NR: no reportado; NYHA: New York Heart Association; SCA: Síndrome coronario agudo

**Fig. 2.** Forest plot del riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con vacuna contra la influenza versus placebo

compromiso potencial de la oxigenación debido a una infección pulmonar también parecen cumplir un rol importante. (31,32)

Desde que el estudio pionero realizado en Argentina por Gurfinkel y colaboradores se publicó en 2004, (25) y luego se incorporó como principal y única evidencia

en las normativas del CDC en Estados Unidos en 2009, (33) la VI se estableció -aunque gradualmente- como una estrategia de prevención de eventos CV.

La incertidumbre acerca de la validez externa, la reproducibilidad en diferentes regiones, climas, países de altos y bajos recursos, así como la seguridad del uso

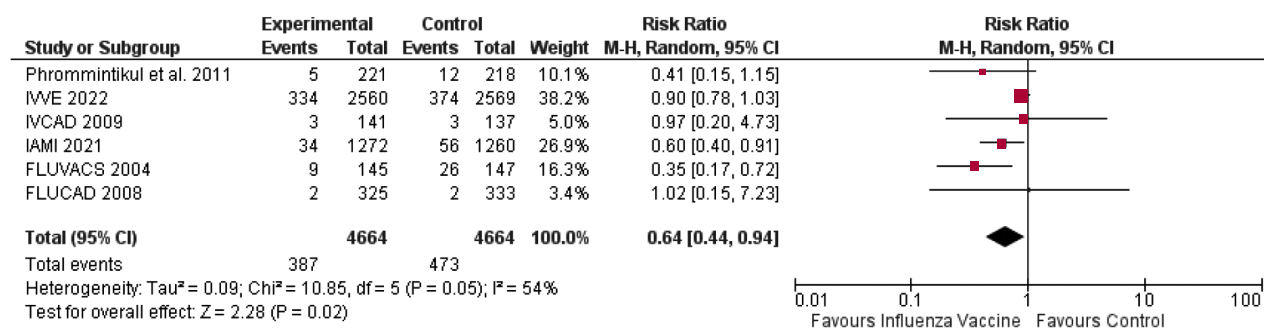


Fig. 3. Forest plot del riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con vacuna contra la influenza frente a placebo

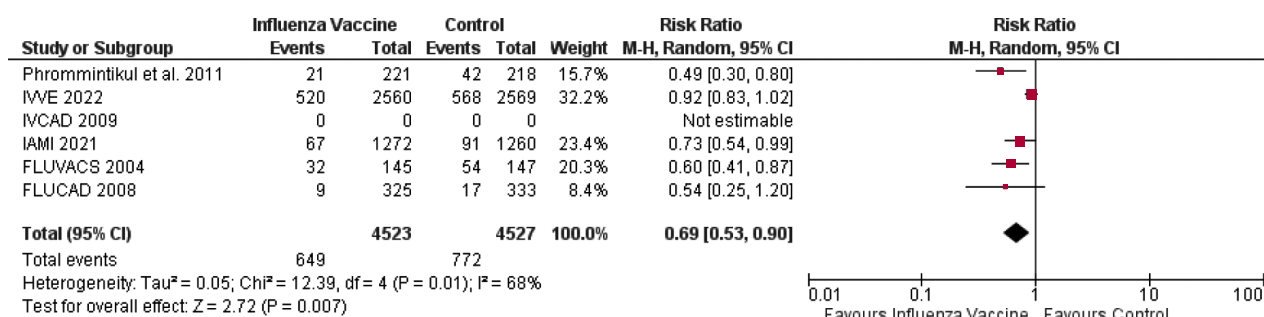


Fig. 4. Forest plot del riesgo de MACE en pacientes con vacuna contra la influenza frente a placebo

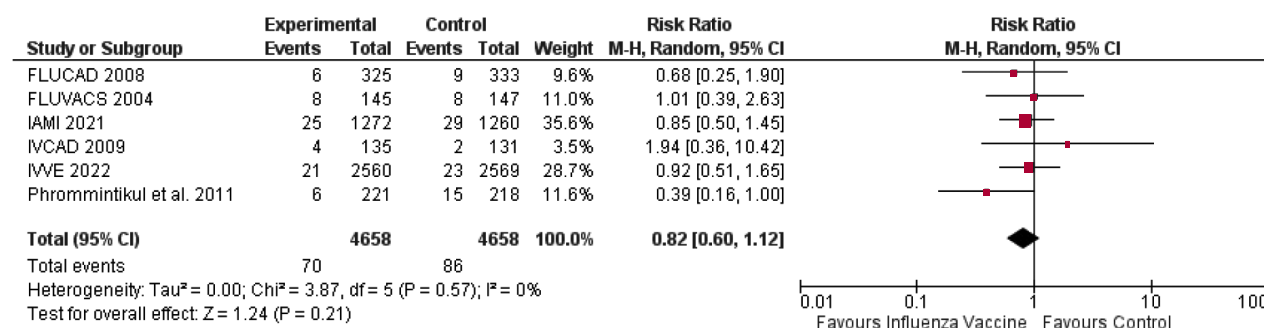


Fig. 5. Forest plot del riesgo de infarto agudo de miocardio en pacientes con vacuna contra la influenza frente a placebo

en contexto de un evento agudo o la eficacia en sujetos con IC, fueron algunos limitantes reconocidos del uso ampliado de la VI, que motivaron al desarrollo de los nuevos ensayos clínicos aquí evaluados.

Adicionalmente, a pesar que la recomendación de VI tiene larga data, su aceptación sigue siendo subóptima. De los pacientes con EAC en EE. UU. solo el 50% recibió la VI, con disparidades sustanciales según determinantes socioeconómicos. (34) Del mismo modo, un tercio de los hospitalizados por IC no recibió VI. (35)

Comparamos los resultados de nuestro metaanálisis con los previamente publicados. Una revisión Cochrane de 2015 de los cuatro ensayos de prevención secundaria incluyó a 1682 pacientes con ECV y encontró una reducción de mortalidad CV (RR 0,45; IC95% 0,26– 0,76), pero no así de IAM. (36) Más recientemente, en 2021, un metaanálisis de estos mismos cuatro ensayos aleatorizados, así como de 12 estudios observacionales, que incluyeron un total de más de 237 000 pacientes con ECV, encontró que la vacunación contra la influenza se

asoció con reducciones significativas del riesgo de mortalidad por todas las causas, mortalidad CV, y MACE en una mediana de seguimiento de 20 meses. (17)

Creemos que los principales hallazgos de este metaanálisis son que confirma que se mantiene el beneficio de reducción de mortalidad total y mortalidad cardiovascular al incluir nuevos ensayos clínicos aleatorizados que reunieron más de 7000 sujetos, así como una tendencia a la reducción del riesgo de infarto de miocardio. Se mantiene también el beneficio en reducción de eventos incluyendo en el metaanálisis dos poblaciones previamente no evaluadas: sujetos con un evento coronario reciente (IAMI), así como sujetos con insuficiencia cardíaca (IVVE).

En relación con el estudio IAMI, (29) la indicación de VI en sujetos con enfermedad coronaria se encontraba avalada por diferentes ensayos clínicos y metaanálisis previos; sin embargo, los autores plantearon como estrategia la indicación durante una hospitalización por evento coronario agudo, demostrando la seguridad y eficacia de esta estrategia. La indicación desde la hospitalización es una estrategia reconocida para incrementar la adhesión a la vacunación, y en un estudio previo hemos evaluado que esta estrategia se asoció con mayor tasa de vacunación efectiva en comparación con la prescripción desde consultorios. (37) Por ello, una posible estrategia clave para aumentar la aceptación sería incluir la vacunación contra la Influenza como parte del *checklist* al alta del síndrome coronario agudo. El *checklist* garantiza la prescripción de farmacoterapias basadas en evidencia, (38) y agregar la vacuna es clave para normalizar la vacuna como parte de la terapia estándar de atención.

Nuestro metaanálisis evidenció una tendencia a la reducción del infarto de miocardio en los sujetos que recibieron VI. Los ensayos clínicos individuales incluidos presentaron en relación con este desenlace la misma dirección. Es posible que una de las limitaciones para confirmar definitivamente la asociación sea el número de sujetos evaluados en los ensayos clínicos.

Con respecto a la VI para sujetos con IC, uno de los principales limitantes en la generación de evidencia acerca de la utilidad de la VI fue la superposición con otras indicaciones formales, principalmente la edad: tres cuartas partes de los sujetos con IC tienen indicación de VI sólo por presentar más de 65 años, y en el otro extremo, sólo 3 a 6% de los sujetos con IC son menores de 50 años. (39) El estudio más recientemente presentado y que forma parte de este metaanálisis es el IVVE, (30) donde los investigadores incluyeron más de 5129 pacientes con IC, con características peculiares: la edad promedio era de 57 años, y los pacientes provenían de países de bajos y medianos recursos económicos de Asia y África. Los autores del estudio IVVE reportan que durante los picos de circulación de influenza se reportó reducción en los desenlaces como mortalidad total, cardiovascular, y MACE, mientras que al analizar en conjunto todo el tiempo de duración del estudio la reducción de eventos fue tendencial. Ello, opuesto a

considerarse un resultado neutral, refuerza la asociación fisiopatológica y fortalece la indicación de la VI en esta población. Al incluir los resultados globales de este estudio en nuestro metaanálisis, los beneficios en reducción de eventos mantuvieron la misma dirección y magnitud de efecto.

Las características mencionadas en el párrafo anterior podrían explicar las diferencias que hallamos en el análisis estratificado de subgrupos de acuerdo con la enfermedad CV de base. Sin embargo, mediante este metaanálisis no podemos discernir cuántos de los sujetos reclutados por EAC tenían IC concomitante y viceversa, o si el beneficio es mayor o no en los sujetos que tienen ambas condiciones clínicas.

Para tomar conciencia de la magnitud de los hallazgos sobre la efectividad de la VI en la reducción de eventos en pacientes con ECV, se pueden comparar los resultados con los de tratamientos farmacológicos clásicos como las estatinas, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). (40) Cada uno de ellos, en los metaanálisis de los ensayos capitales, disminuyó la mortalidad cardiovascular: la RR fue de 24% en el caso de las estatinas, (41) de 23% con betabloqueantes, (42), y de un 16% con los IECA. (43) En forma similar, la cesación tabáquica reduce 39% el riesgo de ECV. (44)

Las fortalezas de esta revisión incluyen una extensa investigación bibliográfica sistemática y la inclusión exclusiva de ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgo. Se encontró heterogeneidad baja en los resultados primarios y secundarios analizados, probablemente debido al diseño similar del ensayo, la población incluida y la definición de los resultados.

Sin embargo, esta revisión tiene limitaciones. No fue posible evaluar el sesgo de publicación debido al bajo número de estudios incluidos en el metaanálisis. La pandemia COVID-19 tuvo un impacto en el reclutamiento, seguimiento y en la circulación de influenza, que afectó a los dos últimos y grandes ensayos clínicos aleatorizados; sin embargo, el beneficio en reducción de los eventos principales se sostuvo. El número de ensayos clínicos incluidos es escaso, y existe gran variabilidad en el número de sujetos incluidos, así como en sus características basales; a pesar de ello la reducción de eventos tuvo la misma dirección, aunque con relevante diferencia en la magnitud del efecto. Finalmente, los datos del estudio IVVE no fueron publicados aún en una revista indizada al momento del cierre de este análisis, y provienen de la presentación en un congreso científico, por lo que potencialmente podría haber una modificación en sus resultados o interpretación diferente a la que hemos utilizado para este análisis.

## CONCLUSIÓN

En este metaanálisis de seis ensayos controlados aleatorizados, la vacunación contra la influenza se asoció con una reducción del riesgo relativo del 33% y del 36%

en la mortalidad por todas las causas y cardiovascular, respectivamente en pacientes con ECV.

En las últimas décadas se ha acumulado evidencia a favor de los efectos cardioprotectores de la vacuna contra la influenza en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida.

Intentamos promover un consenso, a partir del mayor nivel de evidencia, con respecto a los beneficios persistentes de la vacuna contra la influenza en pacientes con ECV, con la inclusión de dos nuevos ensayos clínicos en EAC e IC, donde se confirma la asociación de la vacunación con la reducción de riesgo en sujetos con ECV. El presente metaanálisis puede ayudar a los profesionales de la salud a recomendar firmemente la vacunación contra la influenza para la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares.

### 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/Material suplementario).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11:372-93. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>
2. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J* 2004;31:4-13.
3. Warren-Gash C, Smeeth L, Hayward AC. Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009;9:601-10. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70233-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70233-6)
4. Estabragh ZR, Mammias AM. The cardiovascular manifestations of influenza: A systematic review. *Int J Cardiol* 2013;167:2397-403. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.274>
5. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, Naguib S, Madjid M, Casscells W. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:3039-45. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.25.3039>
6. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003;107:762. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048190.68071.2B>
7. Nichol KL, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med* 1998;158:1769-76. <https://doi.org/10.1001/archinte.158.16.1769>
8. Ahmed AE, Nicholson KG, Nguyen-Van-Tam JS. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90 epidemic. *Lancet* 1995;346:591-5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91434-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91434-X)
9. Caldeira D, Ferreira JJ, Costa J. Influenza vaccination and prevention of cardiovascular disease mortality. *Lancet* 2018;391:426-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30143-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30143-0)
10. Loomba RS, Aggarwal S, Shah PH, Arora RR. Influenza Vaccination and Cardiovascular Morbidity and Mortality: Analysis of 292,383 Patients. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012;17:277-83. <https://doi.org/10.1177/1074248411429965>
11. Johnstone J, Loeb M, Teo KK. Influenza vaccination and major adverse vascular events in high-risk patients. *Circulation* 2012;126:278-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071100>
12. Chothani A, Shah N, Patel NJ, Deshmukh A, Singh V, Patel N, et al. Vaccination Serology Status and Cardiovascular Mortality: Insight from NHANES III and Continuous NHANES. *Postgrad Med* 2015;127:561-4. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1064300>
13. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Bresee JS, Fry AM, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on immunization practices - united states, 2017-18 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2017;66:1-20. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6602a1>
14. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, et al.; American Heart Association; American College of Cardiology. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation* 2006;114:1549-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178242>
15. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
16. Liprandi AS, Liprandi MIS, Zaidel EJ, Aisenberg GM, Baranchuk A, Barbosa ECD, et al. Influenza Vaccination for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Americas: Consensus document of the Inter-American Society of Cardiology and the World Heart Federation. *Glob Heart* 2021;1655. <https://doi.org/10.5334/gh.1069>
17. Yedlapati SH, Khan SU, Talluri S, Lone AN, Khan MZ, Khan MS, Navar AM, Gulati M, Johnson H, Baum S, Michos ED. Effects of Influenza Vaccine on Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e019636. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019636>
18. Rodrigues BS, David C, Costa J, Ferreira JJ, Pinto FJ, Caldeira D. Influenza vaccination in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Heart* 2020;106:350-7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315193>
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62:1006-12. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.005>
20. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
21. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1-12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
22. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
23. Song F, Khan KS, Dinnes J, Sutton AJ. Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analyses of diagnostic accuracy. *Int J Epidemiol* 2002;31:88-95. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.88>
24. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
25. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004;25:25-31. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.10.018>
26. Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M, et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD

study. *Eur Heart J* 2008;29:1350-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm581>

27. Keshtkar-Jahromi M, Vakili H, Rahnavardi MT. The efficacy of influenza vaccination in reducing cardiovascular events in patients with coronary artery diseases: IVCAD study. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:S395-6.

28. Phrommintikul A, Kuanprasert S, Wongcharoen W, Kanjanavanit R, Chaiwarith R, Sukonthasarn A. Influenza vaccination reduces cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:1730-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr004>

29. Fröbert O, Götzberg M, Erlinge D, Akhtar Z, Christiansen EH, MacIntyre CR, et al. Influenza Vaccination After Myocardial Infarction: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Circulation* 2021;144:1476-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057042>

30. IVVE Loeb M. Influenza vaccine to prevent adverse vascular events - IVVE. Presented at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2022), Washington, DC, April 3, 2022. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2022/04/02/15/50/IVVE>. Acceso 1 de Mayo 2022. <https://doi.org/10.1055/a-1700-6411>

31. McCarthy Z, Xu S, Rahman A, Bragazzi NL, Corrales-Medina VF, Lee J, et al. Modelling the linkage between influenza infection and cardiovascular events via thrombosis. *Sci Rep* 2020;10:14264. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70753-0>

32. Vardeny O, Solomon SD. Influenza vaccination: a one-shot deal to reduce cardiovascular events. *Eur Heart J* 2017;38:334-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw560>

33. Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009 [published correction appears in *MMWR Recomm Rep*. 2009;58:896-7.

34. Al Rifai M, Khalid U, Misra A, Liu J, Nasir K, Cainzos-Achirica M, et al. Racial and geographic disparities in influenza vaccination in the U.S. among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease: renewed importance in the setting of COVID-19. *Am J Prev Cardiol* 2021;5:100150. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2021.100150>

35. Bhatt AS, Liang L, DeVore AD, Fonarow GC, Solomon SD, Vardeny O, et al. Vaccination trends in patients with heart failure: insights

From Get With The Guidelines-Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018;6:844-55. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.04.012>

36. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD005050 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005050.pub3>

37. Villarreal R, Zaidel EJ, Cestari HG, Mele EF, Sosa Liprandi MI, Sosa Liprandi A. Vacunación antigripal y antineumocócica en pacientes con enfermedad cardiovascular: proyecto piloto. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:607-9.

38. Wolff AM, Taylor SA, McCabe JF. Using checklists and reminders in clinical pathways to improve hospital inpatient care. *Med J Aust.* 2004;181:428-31. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb06366.x>

39. Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasan RS, Jeppesen JL, Smith JG, et al. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation* 2017;135:1214-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941>

40. Michos ED, Udell JA. Am I Getting the Influenza Shot Too?: Influenza Vaccination as Post-Myocardial Infarction Care for the Prevention of Cardiovascular Events and Death. *Circulation* 2021;144:1485-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057534>

41. Yu S, Jin J, Chen Z, Luo X. High-intensity statin therapy yields better outcomes in acute coronary syndrome patients: a meta-analysis involving 26,497 patients. *Lipids Health Dis.* 2020;19:194. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01369-6>

42. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J.  $\beta$  Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318:1730-7. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1730>

43. Flather MD, Yusuf S, Kober L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355:1575-81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02212-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02212-1)

44. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2019;322:642-50. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.10298>

## MATERIAL SUPLEMENTARIO

## Material suplementario Tabla 1: Características de los estudios

|              |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FLUCAD 2008  | Métodos        | Escenario: Polonia; unicéntrico; pacientes hospitalizados vacunados dentro de 1 semana de la intervención coronaria antes del alta del hospital; pacientes ambulatorios vacunados durante las visitas al consultorio del cardiólogo. Diseño: aleatorización individual, grupos paralelos, doble ciego                                                                                                                                                                      |
|              | Participantes  | N: 658 (325/352) que completaron en el grupo de intervención y 333/333 en el grupo de control). Pacientes de 30 a 80 años con enfermedad arterial coronaria confirmada por angiografía con $\geq 50\%$ de estenosis de $\geq 1$ arteria coronaria epicárdica. Edad: intervención: 58,8 años (rango 35 a 80); control: 58,1 años (rango 32 a 80) Sexo (% hombres): intervención: 71,1%; control: 73,9%                                                                      |
|              | Intervenciones | Grupo de intervención (n = 325): inyección intramuscular de dosis única de 0,5 ml (15 $\mu$ g) de vacuna antigripal de subunidades inactivadas que contiene hemaglutinina de cada una de las siguientes cepas: A/Nueva Caledonia/20/99 (H1N1), A/Christchurch/28/03 (H3N2), B/Jiangsu/10/03. Grupo de control (n = 333): componentes de la vacuna que contienen placebo excepto antígenos virales                                                                          |
|              | Resultados     | Resultados primarios: muerte cardiovascular dentro de los 12 meses posteriores a la vacunación<br>Resultados secundarios: evento cardíaco adverso mayor (MACE) (compuesto de: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio [o revascularización coronaria y evento isquémico coronario (MACE u hospitalización por isquemia miocárdica) a los 12 meses), revascularización coronaria, hospitalización por isquemia miocárdica, infarto de miocardio, eventos adversos |
|              | Notas          | La financiación principal no estuvo relacionada a la industria (subvención del Ministerio de Educación y Ciencia de Polonia), vacuna y placebo proporcionados por Solvay Pharmaceuticals B.V.                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| FLUVACS 2004 | Métodos        | Escenario: Argentina; 6 centros<br>Diseño: aleatorización individual, grupos paralelos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|              | Participantes  | N: 301 (292/301 /200 completaron el estudio). Criterios de inclusión: > 21 años; 2 grupos: (1) pacientes con infarto de miocardio (IAM) con o sin elevación del segmento ST ocurrido durante las 72 horas previas; (2) pacientes sometidos a angioplastia coronaria (ATC)                                                                                                                                                                                                  |
|              | Intervenciones | Grupo de intervención (n = 100 IAM, 51 ATC): inyección intramuscular de dosis única de 0,5 ml que contiene virus similar a A/Moscú/10/99, virus similar a A/Nueva Caledonia/20/99 (H1N1) y AB/Sichuan Virus similar a /379/99 Grupo de control (n = 100 IAM, 50 ATC): solución salina                                                                                                                                                                                      |
|              | Resultados     | Resultados primarios: muerte cardiovascular Resultados secundarios: criterio de valoración doble o criterio de valoración triple de muerte cardiovascular, IAM no fatal o isquemia grave recurrente; infarto agudo de miocardio, rehospitalización                                                                                                                                                                                                                         |
|              | Notas          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

(continúa)

(continuación)

|            |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IAMI 2021  | Métodos        | Ensayo aleatorizado, doble ciego, iniciado por un investigador<br>30 centros en 8 países (Suecia, Dinamarca, Noruega, Letonia, Reino Unido, República Checa, Bangladesh y Australia) desde octubre de 2016 hasta febrero de 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|            | Participantes  | Pacientes con IAM reciente o ATC fueron aleatorizados en forma doble ciego 1:1 para vacunarse contra la influenza (n = 1272) o placebo de solución salina (n = 1260). El ensayo se detuvo antes de tiempo debido a la pandemia de COVID-19 el 1 de marzo de 2020.<br>Criterios de inclusión: Edad $\geq 18$ años. Infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) o sin I (IAMSEST) con angiografía coronaria completa o ATC. Pacientes con enfermedad arterial coronaria estable $>75$ años de edad con factores de riesgo adicionales. Edad media de los pacientes: 60 años. Porcentaje mujeres: 18,2%. Otros rasgos/características destacadas: 35,5% fumadores actuales. 54,5% con IAMCEST, 45,2% IAMSEST, 0,3% con EAC estable. 74,3% tratados con ATC |
|            | Intervenciones | El contenido de la vacuna contra la influenza fue consistente con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud según la temporada y el hemisferio; vacuna inactivada trivalente (Vaxigrip) en la temporada 2016 del Hemisferio Norte y vacuna inactivada tetra-valente (Vaxigrip Tetra o FluQuadri) en las siguientes temporadas (Tabla I del Suplemento de Datos). La vacuna contra la influenza fue proporcionada por Sanofi Pasteur, que no participó en el diseño o la realización del estudio ni en la preparación o revisión del artículo. El placebo era una solución salina normal al 0,9% estéril                                                                                                                                                 |
|            | Resultados     | El punto final primario fue el compuesto de muerte por todas las causas, IAM o trombosis del stent a los 12 meses después de la aleatorización, evaluado durante una entrevista telefónica con los participantes o sus familiares. Los 3 componentes del punto final compuesto primario más la muerte cardiovascular, todos a los 12 meses, se consideraron puntos finales de eficacia secundarios clave. Los puntos finales exploratorios secundarios incluyeron revascularización no planificada; apoplejía o ataque isquémico transitorio; la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o trombosis del stent; y hospitalización por insuficiencia cardíaca o por arritmia.                                                                          |
|            | Notas          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| IVCAD 2009 | Métodos        | Escenario: Irán; centro médico, hospitalario y ambulatorio Diseño: aleatorización individual, grupos paralelos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|            | Participantes  | N: 278 (135/141 completaron en el grupo de intervención y 131/137 en el grupo control)<br>Criterios de inclusión: adultos $\geq 25$ años con angina estable y estenosis arterial coronaria confirmada (por angiografía) o infarto de miocardio agudo, en evolución o reciente (después de recuperarse de la fase aguda) Edad: intervención: 54,9 DE 9,0 años; control: 54,5 DE 9,2 años Sexo (% hombres): intervención: 66%; control: 67%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|            | Intervenciones | Grupo de intervención (n = 141): inyección intramuscular de una dosis de 0,5 ml de vacuna contra la influenza; la vacuna contenía 15 $\mu$ g de hemaglutinina de cada una de las 3 cepas: Islas Salomón/3/2006 (H1N1), Wisconsin/ 67/2005 (H3N2) y Malasia/2506/2004 (B) según las directrices de la OMS para la vacunación antigripal campaña de 2007- 2008 Grupo control (n = 137): inyección intramuscular de una dosis de 0,5 ml de placebo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|            | Resultados     | Resultados primarios: síndrome coronario agudo (incluidos infarto de miocardio y angina inestable), revascularización coronaria, muerte cardiovascular Resultados secundarios: número de episodios de influenza, variables fisiológicas, eventos adversos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|            | Notas          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

(continúa)

(continuación)

|                           |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IVVE 2022                 | Métodos        | Escenario: países de China (14%), India (23%) y Africa (40%)Diseño: ensayo controlado aleatorizado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                           | Participantes  | Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico de insuficiencia cardíaca y clase funcional NYHA II, III y IV. Edad media de los pacientes: 57 años. Porcentaje mujeres: 51%. Porcentaje con diabetes: 23%.NYHA clase II: 69%, III 26%, IV 4%. Función ventricular izquierda: $\leq 30\%$ : 32%, 31-39%: 24%. Infarto de miocardio (IM) previo: 21%                                                                           |
|                           | Intervenciones | Vacuna antigripal inactivada 0,5 ml por vía intramuscular (n = 2560) o placebo correspondiente (n = 2569)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                           | Resultados     | Resultado primario: resultado compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca Resultados secundarios: muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal, hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones por todas las causas y muerte por todas las causas solas. |
|                           | Notas          | Financiamiento: El Esquema Conjunto de Ensayos de Salud Global, que está financiado por el Departamento para el Desarrollo Internacional del Reino Unido, el Consejo de Investigación Médica, el Instituto Nacional de Investigación en Salud y Wellcome Trust. Sanofi Pasteur proporciona la vacuna contra la gripe para el ensayo.                                                                                               |
| Phrommintikul et al. 2011 | Métodos        | Lugar: Tailandia; Departamento de Medicina Interna, no se indicaron detalles<br>Diseño: aleatorización individual, grupos paralelos Fechas y seguimiento: contratación de noviembre de 2007 a octubre de 2008; seguimiento 12 meses                                                                                                                                                                                                |
|                           | Participantes  | N: 442 (220/221 completadores en el grupo de intervención y 217/218 en el grupo control)Criterios de inclusión: pacientes > 50 años ingresados con síndrome coronario agudo dentro de las 8 semanas Edad: intervención: 65 DE 9 años; control: 67 DE 9 años Sexo (% hombres): intervención: 61%; control: 52%                                                                                                                      |
|                           | Intervenciones | Grupo de intervención (n = 221): inyección intramuscular de dosis única de 0,5 ml de vacuna antigripal inactivada fraccionada (sin más detalles)Grupo control (n = 218): sin intervención                                                                                                                                                                                                                                          |
|                           | Resultados     | Resultados primarios: resultados cardiovasculares (infarto de miocardio, angina inestable, hospitalización por síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular)Resultados secundarios: no informadas                                                                                                                                                                           |
|                           | Notas          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

ATC: Angioplastia coronaria, COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019, IAM: Infarto agudo de miocardio, MACE: Evento cardíaco adverso mayor.

Material suplementario

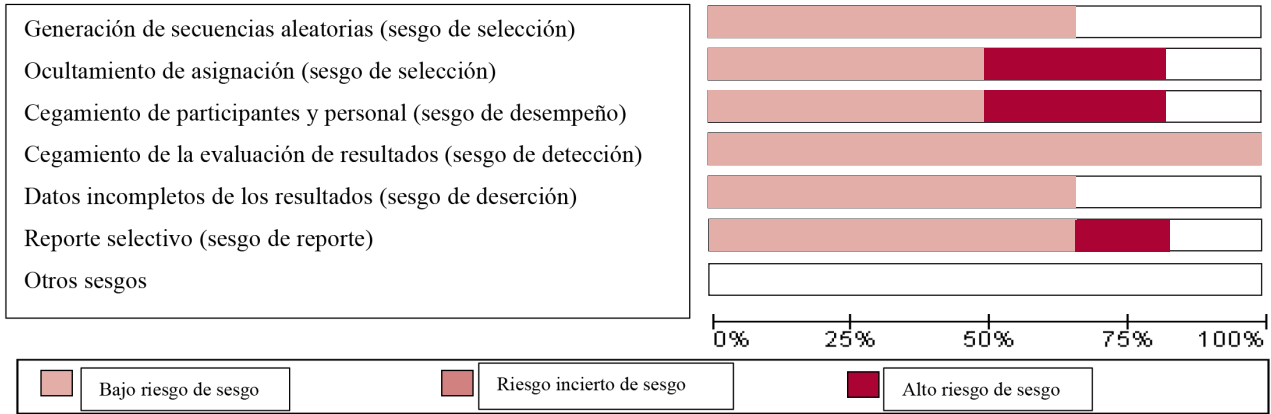
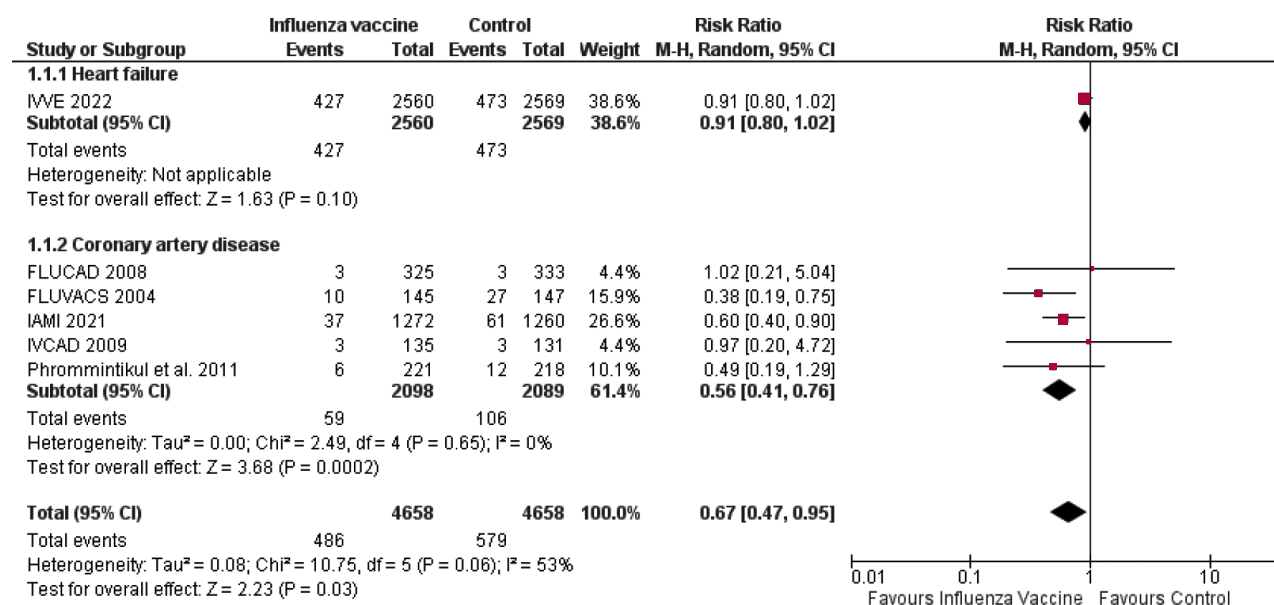


Fig. 1. Elemento de riesgo de sesgo en todos los estudios incluidos

|                           | Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección) | Ocultamiento de asignación (sesgo de selección) | Cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño) | Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección) | Datos incompletos de los resultados (sesgo de deserción) | Reporte selectivo (sesgo de reporte) | Otros sesgos |
|---------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| FLUCAD 2008               | +                                                        | +                                               | +                                                           | +                                                              | +                                                        | +                                    |              |
| FLUVACS 2004              |                                                          |                                                 |                                                             | +                                                              | +                                                        | -                                    |              |
| IAMI 2021                 | +                                                        | +                                               | +                                                           | +                                                              | +                                                        | +                                    |              |
| IVCAD 2009                |                                                          | -                                               | -                                                           | +                                                              |                                                          | +                                    |              |
| IWE 2022                  | +                                                        | +                                               | +                                                           | +                                                              |                                                          |                                      |              |
| Phrommintikul et al. 2011 | +                                                        | -                                               | -                                                           | +                                                              | +                                                        | +                                    |              |

Fig. 2. Riesgo de sesgo para cada estudio incluido



**Fig. 3.** Forest plot del riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad arterial coronaria con vacuna contra la influenza versus placebo

# Presencia de regurgitación moderada o grave luego del implante percutáneo de la válvula aórtica con la estrategia de "Cusp Overlap"

## *Presence of Moderate or Severe Regurgitation after Transcatheter Aortic Valve Implant with the Cusp Overlap Strategy*

CARLOS FAVA<sup>1</sup>, GUSTAVO LEV<sup>1</sup>, ANDRÉS RODRÍGUEZ, FRANCO ANDREOLI, SILVINA GÓMEZ, OSCAR MENDIZ<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar si la estrategia del implante alto usando superposición de las cúspides derechas e izquierdas (*Cusp Overlap*, COVL) en el implante percutáneo de la válvula aórtica (TAVI) se relaciona con menor incidencia de regurgitación paravalvular (RPV) moderada o grave, comparada con la estrategia convencional (CON).

**Material y métodos:** Se analizaron 206 pacientes consecutivos que recibieron TAVI con válvulas autoexpandibles entre agosto de 2019 y mayo de 2022. Se utilizó una estrategia CON en 101 pacientes (49%) y COVL en 105 (51%).

El Punto Final Primario (PFP) fue la presencia de regurgitación paravalvular moderada y grave a 30 días.

**Resultados:** No hubo diferencia clínica entre los grupos en cuanto a la edad media, sexo ni comorbilidades; excepto una tendencia a más diabetes y angioplastia coronaria previa en el grupo COVL.

El STS score fue mayor en el grupo de COVL ( $6,9 \pm 2,2$  vs.  $5,8 \pm 2,4$  en CON,  $p = 0,01$ ).

A 30 días no hubo diferencia en el PFP (RPV moderada en 2% en CON, y 0,9% en COVL; ninguno presentó RPV grave). Tampoco hubo diferencia en mortalidad, infarto, oclusión coronaria, accidente cerebrovascular, sangrado mayor y complicación vascular. La necesidad de marcapasos definitivo fue menor con la estrategia de COVL (6,7% vs. 17,8%,  $p = 0,01$ ) y un nuevo bloqueo de rama izquierda ocurrió en 5,7% vs. 12,9% ( $p = 0,07$ ).

**Conclusiones:** En esta serie de un solo centro, la estrategia del implante alto de la válvula aórtica percutánea usando la técnica de COVL no demostró diferencia en la presencia de regurgitaciones moderadas o graves comparada con la estrategia convencional, sin presentar diferencia en las complicaciones, y se asoció a una menor necesidad de marcapasos definitivo y a una tendencia de menos bloqueos de rama izquierda a 30 días.

**Palabras clave:** Insuficiencia de la Válvula Aórtica - Stents Metálicos Autoexpandibles - Reemplazo de la Válvula Aórtica Transcatéter

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to whether higher transcatheter aortic valve implantation (TAVI) with self-expandable valves using the right and left cusp overlap strategy (*Cusp Overlap*, COVL) is associated with a lower incidence of moderate or severe paravalvular regurgitation, compared with the conventional strategy (CON).

**Methods:** A total of 206 consecutive patients undergoing TAVI with self-expandable valves between August 2019 and May 2022 were analyzed. The CON technique was used in the first 101 patients (49%) and COVL was used in 105 (51%).

The primary endpoint (PEP) was the presence of moderate or severe paravalvular regurgitation at 30 days.

**Results:** There were no clinical differences between the groups in terms of mean age, sex or comorbidities, except for a trend towards more patients with diabetes and previous percutaneous coronary intervention in the COVL group.

The STS score was greater in the COVL group ( $6.9 \pm 2.2$  vs.  $5.8 \pm 2.4$  in the CON group;  $p = 0.01$ ).

There was no difference in the PEP at 30 days with 2% incidence of moderate PVR in the CON group and 0.9% in the COVL group, and none of them presented severe PVR. There were no differences in mortality, myocardial infarction, coronary artery obstruction, stroke, major bleeding or vascular complications. The need for permanent pacemaker was lower with the COVL strategy (6.7% vs. 17.8%,  $p = 0.01$ ) and a new left bundle branch block occurred in 5.7% vs. 12.9% ( $p = 0.07$ ).

**Conclusions:** In this single-center series, the strategy of high transcatheter aortic valve implantation using the COVL strategy showed no difference in the presence of moderate or severe regurgitation compared with the conventional strategy, with no differences in complications, and was associated with a lower need for definitive pacemaker and with a trend towards lower incidence of left bundle branch block at 30 days.

**Key words:** Aortic Valve Insufficiency - Self Expandable Metallic Stents - Transcatheter Aortic Valve Replacement

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:20-26. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20594>

Recibido: 28/09/2022 - Aceptado: 14/12/2022

Dirección para correspondencia: Oscar A Mendiz - Av. Belgrano 1746 - (1093) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina -

E-mail: omendiz@ffavaloro.org

<sup>1</sup> Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Fundación Favaloro

## INTRODUCCIÓN

El beneficio de implante percutáneo de la válvula aórtica (TAVI) por acceso femoral ha sido demostrado en diferentes estudios aleatorizados que incluyeron pacientes (pac.) de alto riesgo o inoperables,<sup>(1,2)</sup> de riesgo intermedio<sup>(3,4)</sup> y de bajo riesgo.<sup>(5,6)</sup>

De acuerdo con diferentes análisis, la presencia de regurgitaciones paravalvulares (RPV) leves se presenta entre el 20%- 40%,<sup>(7)</sup> y la de moderadas o graves en alrededor del 3% al 12%.<sup>(2)</sup> Estas últimas han sido asociadas con una mayor tasa de mortalidad.<sup>(8,9)</sup> Si bien su incidencia se ha visto reducida con la curva de aprendizaje de los operadores y los nuevos dispositivos, representa una complicación que debiera tratar de evitarse o resolverse en el momento del procedimiento.

Otro de los problemas que presentan las válvulas autoexpandibles es la necesidad del implante de un marcapaso definitivo (MCPD), con incidencia de alrededor del 17%-30% en los grandes estudios aleatorizados.<sup>(2-6)</sup>

Para sobreponerse a esas limitaciones se ha desarrollado la técnica del implante alto de las válvulas aórticas percutáneas usando una vista de superposición de las cúspides derechas e izquierdas (*Cusp Overlap*, COVL) para disminuir el contacto con el septum membranoso y el sistema de conducción y con ello disminuir la necesidad de MCPD.<sup>(10)</sup>

Esta estrategia ha demostrado en algunas series observacionales una disminución significativa de la necesidad de marcapaso definitivo (MCPD),<sup>(11-13)</sup> pero no se ha evaluado con claridad el impacto sobre la incidencia de filtraciones perivalvulares que produzcan una insuficiencia moderada o grave.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 206 pacientes consecutivos que recibieron TAVI con implante de válvulas autoexpandibles entre agosto de 2019 y mayo de 2022. Se utilizó una estrategia CON en los primeros 101 (49%), y COVL en los siguientes 105 (51%).

Fueron excluidos aquellos que presentaban una bioprótesis quirúrgica previa, implante previo de MCPD, válvula aórtica bicúspide, insuficiencia aórtica pura o predominante como indicación del TAVI o implante de una válvula expandible por balón.

El Punto Final Primario (PFP) fue definido como la presencia de RPV moderada o grave a 30 días, definidos según los criterios VARC 3.<sup>(14)</sup> Además, se analizó la ocurrencia de los siguientes eventos: muerte de cualquier causa, infarto agudo de miocardio (IAM), oclusión coronaria aguda debido al TAVI, Accidente Cerebro Vascular (ACV), sangrado mayor (definición del VARC), complicación vascular, cirugía cardíaca de urgencia, reintervención, necesidad de implante de MCPD y aparición de un nuevo bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) persistente a 30 días.

Se definió Éxito del Implante (EI) al implante adecuado de la válvula con un gradiente residual menor a 10 mmHg al finalizar el procedimiento en ausencia de regurgitación grave, y Éxito Clínico (EC) al EI en ausencia de muerte, IAM, ACV, reintervención o cirugía valvular de urgencia.

Todos los pacientes fueron evaluados por el "Heart Team Valvular" del Hospital, y se realizaron un eco-Doppler, una

coronariografía con aortograma y una angiotomografía multicorte con reconstrucción 3-D con contraste intravenoso de la válvula aórtica, aorta torácica, aorta abdominal, arterias subclavias, ilíacas y femorales. A todos se les realizó un electrocardiograma (ECG) previo al TAVI, uno a las 24 horas y otro a los 30 días. El ecocardiograma Doppler color se realizó antes, inmediatamente después y a los 30 días.

Se utilizó sedación consciente como técnica anestésica, con excepción de aquellos en quienes no se usó el acceso femoral percutáneo, en los cuales se empleó anestesia general. Todos recibieron doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, excepto aquellos que recibían anticoagulantes orales por alguna otra indicación, a los que solo se agregó, si no lo tomaban, el clopidogrel.

Durante el procedimiento recibieron anticoagulación con heparina 100U/Kg para el procedimiento, con los valores controlados durante el mismo.

En los que recibieron el implante con la estrategia CON, la válvula fue posicionada e implantada con empleo de la proyección coplanar de 3 cúspides de acuerdo con la angiotomografía y corregida por proyección angiográfica, usualmente en la proyección de oblicua anterior izquierda levemente craneal. El implante fue realizado con un objetivo de profundidad de implante de alrededor de 2-4 mm por debajo del anillo aórtico bajo estimulación a alta frecuencia (120 lat./min) con marcapaso transitorio, a discreción del operador.

En los que recibieron el implante con la estrategia de COVL se realizó un análisis previo detallado de la angiotomografía y allí se identificó la proyección en donde hubiera superposición de las cúspides derecha e izquierda en contraposición con la no coronariana, y se la eligió para la proyección en el implante. En caso de dificultades o diferencias se realizaron correcciones de acuerdo con la angiografía previa.

Cuando esto no fue posible se realizó el posicionamiento utilizando dos catéteres con curvas Pig-Tail o Amplatz AL2 ubicados en los senos derecho e izquierdo, y luego se buscó la proyección angiográfica que demostrara la superposición de las cúspides.

Usualmente la proyección de COVL coincide con una oblicua derecha con inclinación caudal.

El objetivo era el implante alrededor de 2-3 mm por debajo del anillo aórtico, con respecto al seno no coronario.

Al momento de la liberación final, para lograr cierta estabilidad del sistema, se utilizó también una sobreestimulación con marcapaso transitorio a 120 lat./min.

Tanto la predilatación, realizada con balón de menor diámetro que el anillo aórtico, como la posdilatación, fueron realizadas según el criterio del operador.

Todos los pac. fueron seguidos a 30 días. Se llevó a cabo consulta presencial y el análisis de la RPV fue realizado mediante eco-Doppler a 30 días del implante.

## Consideraciones éticas

El estudio fue conducido de acuerdo con las normas de la Declaración de Helsinki y de acuerdo de las normas de la Conferencia Internacional de Buenas Prácticas Médicas; además todos los pac. firmaron un consentimiento del Hospital para realizar el procedimiento. Su identidad fue preservada para el momento del análisis.

## Análisis estadístico

Las variables continuas son presentadas como promedio y desviación estándar, las variables categóricas son presentadas como valor absoluto y porcentaje. Se utilizó la prueba de

Student para las variables continuas, Chi-cuadrado o Fisher para las categóricas. Se consideró significación estadística con  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Las características clínicas de las poblaciones fueron similares; la edad fue de  $79,8 \pm 7,9$  vs  $80,4 \pm 6,9$  años en la estrategia CON vs COVL, fueron de sexo masculino el 48,5% vs. el 55%. No hubo diferencia en la prevalencia de hipertensión, infarto previo, cirugía coronaria previa, angioplastia coronaria (ATC) pre TAVI, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), función renal y diálisis. En el grupo COVL fue un poco más frecuente la presencia de diabetes (20,8% vs. 32,3%  $p = 0,06$ ) y de ATC (31,7% vs. 44,8%  $p = 0,05$ ).

La estratificación de riesgo de acuerdo con el STS score fue mayor en el grupo COVL ( $5,8 \pm 2,4$  vs.  $6,9 \pm 2,2$   $p = 0,01$ ).

En el ECG basal no hubo diferencia en la presencia de trastornos de conducción previos, tales

como bloqueo aurículo ventricular (AV), bloqueo completo de rama derecha (BCRD), BCRI, o fibrilación auricular.

Tampoco hubo diferencia en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, gradiente transvalvular aórtico medio ni en el área valvular.

El acceso fue transfemoral en todos los pac., excepto en 2 del grupo COVL, en que se empleó acceso subclavio. La predilatación fue mayor en este grupo (87,6% vs. 57,4%,  $p < 0,001$ ) sin haber diferencia en uso de posdilatación. No hubo diferencia en la utilización del tipo de cierre vascular percutáneo; los dispositivos utilizados fueron PROSTAR XL® (ABBOTT Vascular, Santa Clara, California) y Proglide® (ABBOTT Vascular, Santa Clara, California). (Tabla 1)

Todas las válvulas implantadas fueron autoexpandibles. (Tabla 2)

|                              | CON (101 pac.)  | COVL (105 pac.) | p      |
|------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Edad, años, (media $\pm$ DE) | 79,8 $\pm$ 7,9  | 80,4 $\pm$ 6,9  | 0,41   |
| Hombres                      | 49 (48,5)       | 58 (55,2)       | 0,33   |
| Hipertensión                 | 90 (89,1)       | 98 (93,3)       | 0,20   |
| Diabetes                     | 21 (20,8)       | 34 (32,3)       | 0,06   |
| Infarto Previo               | 23 (22,7)       | 18 (17,1)       | 0,31   |
| CRM previa                   | 19 (18,8)       | 16 (15,2)       | 0,42   |
| ATC previa                   | 32 (31,7)       | 47 (44,5)       | 0,05   |
| ATC pre TAVI                 | 22 (21,8)       | 30 (28,6)       | 0,18   |
| EPOC                         | 19 (18,8)       | 13 (12,4)       | 0,22   |
| ACV                          | 5 (4,9)         | 4 (3,8)         | 0,68   |
| eGFR                         | 60,1 $\pm$ 19,3 | 61,8 $\pm$ 20,1 | 0,44   |
| Diálisis                     | 3 (3)           | 4 (3,8)         | 0,73   |
| Mortalidad según STS score   | 5,8 $\pm$ 2,4   | 6,7 $\pm$ 2,2   | 0,01   |
| Fibrilación auricular        | 16 (15,8)       | 25 (23,8)       | 0,43   |
| Bloqueo AV                   | 6 (5,9)         | 7 (6,7)         | 0,83   |
| BCRD                         | 10 (9,9)        | 9 (8,6)         | 0,73   |
| BCRI                         | 10 (9,9)        | 15 (14,3)       | 0,33   |
| FEVI (%)                     | 52,7 $\pm$ 13,4 | 53,1 $\pm$ 12,6 | 0,45   |
| AVAO                         | 0,71 $\pm$ 0,15 | 0,73 $\pm$ 0,9  | 0,43   |
| Gradiente Medio (mmHg)       | 40,8 $\pm$ 10,7 | 41,3 $\pm$ 10,2 | 0,35   |
| Acceso Femoral               | 101 (100)       | 103 (98,1)      | 0,16   |
| Acceso subclavio             | -               | 2 (1,9)         | 0,16   |
| Predilatación                | 58 (57,4)       | 92 (87,6)       | <0,001 |
| Posdilatación                | 25 (24,5)       | 36 (34,3)       | 0,92   |
| Pop-Up                       | -               | -               |        |
| Cierre Percutáneo            | 100 (99)        | 103 (98,1)      | 0,58   |

**Tabla 1.** Características de la Población

ACV: accidente cerebrovascular; ATC: angioplastia coronaria; AV: aurículo ventricular; AVAO: área valvular aórtica; BCRD: bloqueo completo de rama derecha; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CON: convencional; COVL: Cusp overlap; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; DE: desviación estándar; eGFR: tasa de filtrado glomerular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; pac.: pacientes; STS: Sociedad de Cirujanos Torácicos TAVI: implante percutáneo de válvula aórtica  
Las variables categóricas se presentan como n (%) y las cuantitativas como media  $\pm$  DE

No hubo diferencia en el PFP a 30 días entre ambas estrategias (Figura 1), la RPV moderada fue de 2% para CON y de 0,9% para COVL, y ninguno presentó RPV grave. No hubo diferencia en mortalidad, IAM, oclusión coronaria, ACV, cirugía cardíaca, reintervención, en complicación vascular o sangrado mayor.

Con la estrategia de COVL hubo una reducción significativa de los trastornos de conducción luego del implante, con una menor necesidad de implante de MCPD: 6,7% vs. 17,8% ( $p = 0,01$ ) y tendencia a menos aparición de nuevo BCRI: 5,7% vs. 12,9%,  $p = 0,07$ . De los que requirieron MCPD, 6 tenían  $\geq 80$  años y solo uno presentaba ritmo sinusal normal. Uno tenía fibrilación auricular previa, uno bloqueo AV de primer grado, dos BCRD, uno BCRI y uno bloqueo trifascicular. (Tabla 3) (Figura 2)

DISCUSIÓN

En nuestra serie, el TAVI con la técnica de COVL no se relacionó con una diferencia significativa en la presencia de RPV, comparado con la estrategia convencional, pero sí con menor necesidad de MCPD y menos BCRI sin haber diferencia en mortalidad, IAM, ACV, oclusión coronaria, complicaciones vasculares mayores y sangrado mayor, cirugía cardíaca o reintervención.

De los 7 pac. de nuestra serie que requirieron MCPD, 6 eran  $\geq 80$  años, y 5 tenían algún trastorno importante de conducción.

Tabla 2. Válvula Implantada

|                       | CON (101 pac.)<br>n (%) | COVL<br>n (%) |
|-----------------------|-------------------------|---------------|
| Evolut-Evolut R®/PRO® | 101 (100%)              | 79 (74,5)     |
| Accurate Neo®         | –                       | 15 (14,3)     |
| PORTICO®              | –                       | 11 (11,2)     |

CON: convencional; COVL: Cusp overlap

La presencia de RPV se ha relacionado con la calcificación valvular y su distribución, que generalmente es asimétrica, más importante en la valva y seno no coronario en la mayoría de los pac. (15) En diferentes estudios se analizó la presencia de calcio y su volumen en la zona de implante (16,17) y se demostró que la asimetría de la calcificación se relaciona con RPV. (18) Además, algunos autores analizaron la presencia de calcio en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. Este factor podría ser un predictor en la generación de RPV. Pero también debemos tener en cuenta que la calcificación del anillo puede favorecer su ruptura, especialmente en las válvulas expandibles por balón, en caso de predilataciones o posdilataciones agresivas y de la necesidad de una segunda válvula. (19-21)

De acuerdo con el volumen de calcio en la zona de implante se podría predecir el grado de RPV: si es de 389 mm<sup>3</sup> no habría RPV; si es de 371 mm<sup>3</sup>, leve; si es de 690 mm<sup>3</sup>, moderado, y con 777 mm<sup>3</sup> grave. En la tomografía debemos analizar además la asimetría, ya que es un factor predictivo de RVP. (22)

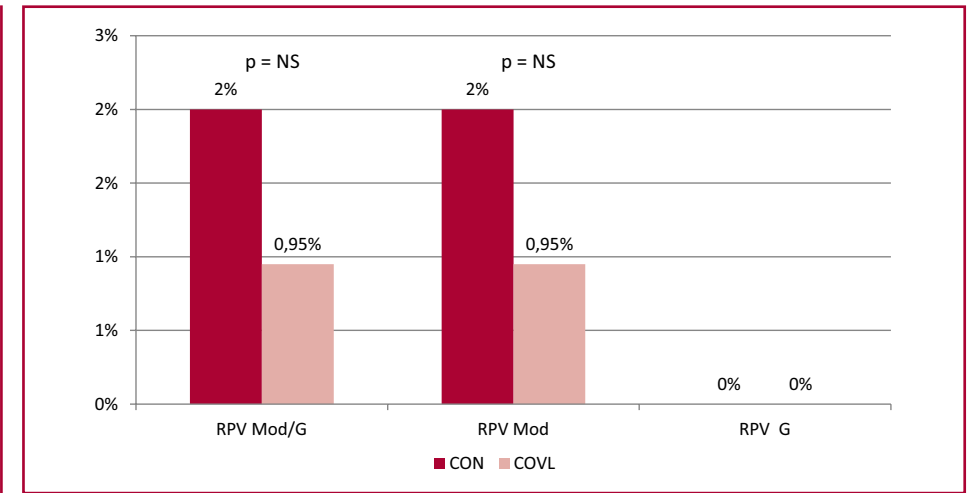
Respecto del género, las mujeres tienen menos riesgo de RPV moderadas o graves; esto parece estar relacionado con un anillo de menor diámetro que facilita el sellado perivalvular. (23)

La presencia de regurgitación moderada a grave era algo más frecuente al comienzo de la experiencia, y con los dispositivos de primera generación. La curva de aprendizaje de los operadores, que ha permitido mejorar los implantes, y los nuevos dispositivos, que tienen una “pollera” perivalvular en la base para mejorar el sellado, han hecho que este fenómeno se haya reducido de manera muy significativa.

Si bien el uso de la técnica del COVL parece ayudar en ese mismo sentido (de hecho en nuestra serie se ve reducido en un 50%), para obtener diferencias significativas se necesitarían cifras de pacientes muy superiores a nuestra experiencia.

La presencia de RPV moderadas o graves se asocia en numerosas ocasiones a disnea en baja clase funcio-

Fig. 1. Punto final primario

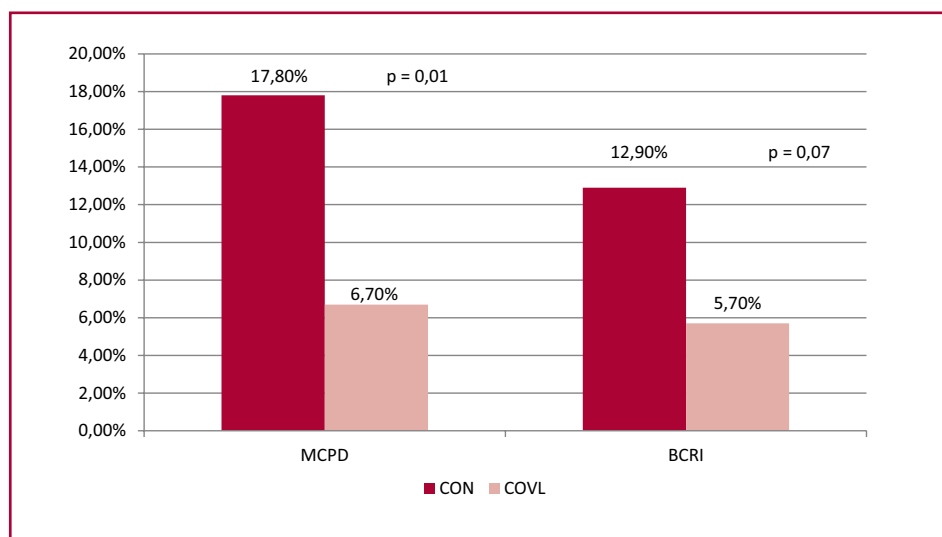


CON: convencional; COVL: Cusp overlap; G: grave; Mod: moderada; RPV: regurgitación paravalvular

|                       | CON (101 pac.)<br>n (%) | COVL (105 pac.)<br>n (%) | p    |
|-----------------------|-------------------------|--------------------------|------|
| Éxito del implante    | 101 (100)               | 105 (100)                | –    |
| Éxito clínico         | 5 (4,9)                 | 5 (4,8)                  | 0,94 |
| RPV moderada          | 2 (2)                   | 1 (0,95)                 | 0,53 |
| RPV grave             | –                       | –                        | –    |
| Muerte                | 5 (4,9)                 | 3 (2,8)                  | 0,43 |
| Infarto               | –                       | 1 (0,95)                 | 1    |
| Oclusión coronaria    | –                       | 1 (0,95)                 | 1    |
| ACV                   | –                       | 1 (0,95)                 | 1    |
| Sangrado mayor        | 2 (2)                   | 1 (0,95)                 | 0,53 |
| Complicación vascular | 2 (2)                   | 4 (3,8)                  | 0,43 |
| MCPD                  | 18 (17,8)               | 7 (6,7%)                 | 0,01 |
| Nuevo BCRI            | 13 (12,9)               | 6 (5,7)                  | 0,07 |
| Cirugía cardíaca      | –                       | –                        | –    |
| Reintervención        | –                       | –                        | –    |

ACV: accidente cerebrovascular; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CON: convencional; COVL: Cusp overlap; MCPD: marcapasos definitivo; pac.: pacientes; RPV: regurgitación paravalvular

**Tabla 3.** Resultados a 30 días



**Fig. 2.** Marcapaso definitivo y nuevo bloqueo de rama izquierda

BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; CON: convencional; COVL: Cusp overlap; MCPD: marcapasos definitivo

nal o incluso a hemólisis. Uno de los tratamientos propuestos, para evitar la cirugía, es el cierre de la RPV con *plugs* bajo control con eco-Doppler transesofágico. Esta estrategia, si bien no es sencilla de realizar y es utilizada con muy poca frecuencia, ha demostrado en algunas observaciones publicadas, tener una buena evolución, con una baja tasa de complicaciones. (24)

En un importante metaanálisis se evaluó a 4 años la evolución de los pac. con RPV. (25) Aquellos con RPV moderadas a graves presentaron mayor mortalidad

que los que tenían RPV leves o mínimas. Pero cuando se compararon las válvulas de primera generación con las de segunda, estas últimas presentaron significativamente menos RPV. También se comparó la evolución de las RPV mínimas vs. las leves; estas últimas presentaron una mortalidad mayor a 4 años. Es por este motivo que en la actualidad hay que ser muy precisos al momento del implante, elegir el dispositivo más conveniente y realizar posdilataciones, en caso de ser necesario, para tratar de dejar la menor regurgitación posible; idealmente, nula.

Nuestro grupo comenzó hace varios años con el implante de las válvulas autoexpandibles con la estrategia COVL; en nuestras publicaciones demostramos una disminución significativa de la necesidad de MCPD luego del implante y una tendencia a menor BCRI sin aumento de las complicaciones ni de embolización de la válvula. En nuestras publicaciones los implantes fueron realizados con diferentes válvulas autoexpandibles en el grupo COVL. (11,12)

Nosotros creemos que esta estrategia ofrece beneficios, y si bien no observamos una diferencia significativa en la incidencia y gravedad de la RPV que tendría impacto en la sobrevida, la reducción de los trastornos de conducción post implante la justifican, ya que ellos también tienen impacto en la sobrevida y en los costos hospitalarios y a largo plazo. (26,27)

### Limitaciones

Las limitaciones de este análisis son que fue realizado un solo centro, la intervención no fue asignada aleatoriamente. Se comparó una serie histórica de los últimos 101 pac. que fueron tratados con estrategia CON, para tratar de evitar que la curva de aprendizaje influyera, y los primeros 105 tratados con la estrategia de implante alto de la válvula aórtica percutánea.

### CONCLUSIONES

En esta serie de un solo centro, la estrategia del implante alto de la válvula aórtica percutánea no mostró diferencia en la presencia de RPV moderadas o graves, comparada con la estrategia convencional sin presentar diferencia en las complicaciones; y se asoció a una menor necesidad de marcapasos definitivos y a una tendencia a menos BCRI a 30 días.

### Conflicto de interés

Oscar A Mendiz es Proctor en Latinoamérica para las Válvulas Evolut, Accurate y Edwards

Los demás autores declaran que no tienen conflicto de intereses

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Gleason TG, Reardon MJ, Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, Lee JS, et al. 5-Year Outcomes of Self-Expanding Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2687-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2146>
2. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103510>
3. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1321-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1706234>
4. Makkar RR, Thourani VH, Mack MJ, Kodali SK, Kapadia S, Webb JG, et al. Five-Year Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement. *N Engl J Med* 2020;382:799-809. [10.1056/NEJMoa1910555](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910555)

5. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
6. Jørgensen TH, Thyregod HGH, Ihlemann N, Nissen H, Petursson P, Kjeldsen BJ. Eight-year outcomes for patients with aortic valve stenosis at low surgical risk randomized to transcatheter vs. surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2021;42:2912-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab375>
7. Kodali S, Thourani VH, White J, Malaisrie SC, Lim S, Greason KL, et al. Early clinical and echocardiographic outcomes after SAPIEN 3 transcatheter aortic valve replacement in inoperable, high-risk and intermediate risk patients with aortic stenosis. *Eur Heart J* 2016;37:2252-62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw112>
8. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, Svensson LG, Lemos PA, Fraccaro C, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1585-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.047>
9. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J* 2015;36:449-56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu384>
10. Ben-Shoshan J, Alosaimi H, Lauzier PT, Pighi M, Talmor-Barkan Y, Overtchouk P, et al. Double S-Curve Versus Cusp-Overlap Technique Defining the Optimal Fluoroscopic Projection for TAVR With a Self-Expanding Device. *J Am Coll Cardiol Interv* 2021;14:185-94. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.10.033>
11. Mendiz OA, Noč M, Fava CM, Gutiérrez Jaikel LA, Szejfman M, Pleskovič A, et al. Impact of Cusp-Overlap View for TAVR with Self-Expandable Valves on 30-Day Conduction Disturbances. *J Interv Cardiol* 2021;2021:9991528. <https://doi.org/10.1155/2021/9991528>
12. Fava C, Caponi G, Valdivieso L, Lev G, Gamboa P, Fraguas H, Mendiz O. Implante alto de las válvulas autoexpandibles con la técnica de "Cusp-Overlap", una estrategia para disminuir la necesidad de marcapasos en el implante percutáneo de válvula aórtica. Evolución a 30 días. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:112-9. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i2.20481>
13. Pascual I, Hernández-Vaquero D, Alperi A, Almendarez M, Avanzas P, Dimitri K, Lorca R, et al. Permanent Pacemaker Reduction Using Cusp-Overlapping Projection in TAVR. A Propensity Score Analysis. *J Am Coll Cardiol Interv* 2022;15:150-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2021.10.002>
14. Génèreux P, Piazza N, Alu MC, Nazif T, Hahn RT, Pibarot P, et al. Valve Academic Research Consortium 3: Updated Endpoint Definitions for Aortic Valve Clinical Research. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2717-46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.02.038>
15. Piayda K, Dannenberg L, Zako S, Maier O, Bosbach G, Polzin A, et al. Predictors of calcification distribution in severe tricuspid aortic valve stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37:2791-9. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02248-6>
16. Buellesfeld L, Stortecky S, Heg D, Gloekler S, Meier B, Wenaweser P, et al. Extent and distribution of calcification of both the aortic annulus and the left ventricular outflow tract predict aortic regurgitation after transcatheter aortic valve replacement. *EuroIntervention*. 2014;10:732-8. <https://doi.org/10.4244/EIJV10I6A126>
17. Fonseca P, Figueiredo B, Almeida C, Almeida J, Bettencourt N, Sampaio F, et al. Aortic valve calcium volume predicts paravalvular regurgitation and the need for balloon post-dilatation after transcatheter aortic valve implantation. *J Interv Cardiol* 2016;29:117-23. <https://doi.org/10.1111/joic.12267>
18. Kalesan B, Forster M, Williams MB, Leon MB, Einstein AJ, Pulveritz TC, et al. Quantity and location of aortic valve complex calcification predicts severity and location of paravalvular regurgitation and frequency of post-dilation after balloon-expandable transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:885-94. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.03.00>
19. Seiffert M, Fujita B, Avanesov M, Lunau C, Schon G, Conradi

- L, et al. Device landing zone calcification and its impact on residual regurgitation after transcatheter aortic valve implantation with different devices. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:576-84. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev174>
20. Feuchtner G, Plank F, Bartel T, Mueller S, Leipsic J, Schachner T, et al. Prediction of paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve implantation by computed tomography: value of aortic valve and annular calcification. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:1574–80. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2013.06.049>
21. Okuno T, Asami M, Heg D, Lanz J, Praz F, Hagemeyer D, et al. Impact of Left Ventricular Outflow Tract Calcification on Procedural Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:1789-99. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.04.015>
22. Mauri V, Deuschl F, Frohn T, Schofer N, Linder M, Kuhn E, et al. Predictors of paravalvular regurgitation and permanent pacemaker implantation after TAVR with a next-generation self-expanding device. *Clin Res Cardiol* 2018;107:688-97. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1235-1>
23. Saad M, Nairooz R, Pothineni NVK, Almomani A, Kovelamudi S, Sardar P, et al. Long-Term Outcomes With Transcatheter Aortic Valve Replacement in Women Compared With Men. Evidence From a Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol Interv* 2018;11:24–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.015>
24. Dhoble A, Chakravarty T, Nakamura M, Abramowitz Y, Tank R, Mihara H, et al. Outcome of Paravalvular Leak Repair after Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Balloon-Expandable Prosthesis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89:462-8. <https://doi.org/10.1002/ccd.26570>
25. Laakso T, Laine M, Moriyama N, Dahlbacka S, Airaksinen J, Virtanen M, et al. Impact of paravalvular regurgitation on the mid-term outcome after transcatheter and surgical aortic valve replacement. *Eur J CardioThorac Surg* 2020;58:1145-52. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa254>
26. Jørgensen TH, De Backer O, Gerds TA, Bieliauskas G, Svendsen JH, Søndergaard L. Mortality and Heart Failure Hospitalization in Patients With Conduction Abnormalities After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol Interv* 2019;12:52–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.10.053>
27. Faroux L, Chen S, Muntané-Carol G, Regueiro A, Philippon F, Søndergaard L, et al. Clinical impact of conduction disturbances in transcatheter aortic valve replacement recipients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2020;41:2771-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz924>

# Utilidad del NT-proBNP en la evaluación pronóstica de pacientes con estenosis aórtica grave asintomáticos, con fracción de eyección ventricular izquierda preservada

## Prognostic Value of NT-proBNP in Asymptomatic Patients with Severe Aortic Stenosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

CINTIA S. LAURENZANO<sup>MTSAC, 1, </sup>, DANIEL A. CHIRINO NAVARTA<sup>MTSAC, 1, </sup>, MARÍA F. CERDA JORGI<sup>1</sup>, ALEJANDRA DÍAZ CASALE<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La indicación de reemplazo valvular aórtico (RVA) en pacientes con estenosis aórtica (EA) grave asintomáticos con función conservada es motivo de creciente debate.

**Objetivos:** Evaluar si la elevación de la fracción aminoterminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) predice la aparición de síntomas y la indicación de reemplazo valvular en pacientes inicialmente asintomáticos, con EA grave y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada.

**Material y métodos:** Se incluyeron en forma prospectiva pacientes con EA grave, FEVI conservada ( $\geq 55\%$ ) que fueron considerados asintomáticos, sin indicación inicial de RVA. A todos se les realizó laboratorio con medición de NT-proBNP en forma basal y ecocardiograma con Doppler tisular consignando la onda S de la pared lateral (S lat) y la relación E/e'. Se consideró como punto final el requerimiento de reemplazo valvular durante el seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 133 pacientes con una edad de  $69 \pm 8$  años, 49% mujeres. Luego de un seguimiento de 570 (rango intercuartilo 380-680) días, el 23,3% ( $n = 31$ ) de los pacientes presentaron requerimiento de reemplazo valvular. En el análisis multivariado, el NT-proBNP y la relación E/e' fueron predictores independientes de requerimiento de cirugía (HR 1,02, IC95% 1,001-1,03,  $p < 0,001$ ; y HR 1,42, IC95% 1,21-2,45,  $p < 0,001$ , respectivamente). El NT-proBNP presentó un Área Bajo la Curva (ABC) mayor que la relación E/e' (0,88 versus 0,64,  $p = 0,02$ ). Se estableció como mejor punto de corte de NT-proBNP un valor  $> 350$  pg/mL (HR ajustado 1,55, IC95% 1,38-2,01,  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** El NT-proBNP y la relación E/e' fueron predictores independientes de requerimiento de cirugía. El NT-proBNP presentó una muy buena capacidad de discriminación, mayor que la relación E/e'.

**Palabras clave:** Estenosis de la válvula aórtica - Biomarcadores - Péptido Natriurético Encefálico

### ABSTRACT

**Background:** The aortic valve replacement (AVR) indication in asymptomatic patients with severe aortic stenosis (AS) and preserved function is being increasingly discussed.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate whether the elevation of the N-terminal fraction of the pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) predicts the occurrence of symptoms and the AVR indication in patients with severe AS and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF), initially asymptomatic.

**Methods:** Asymptomatic patients with severe AS, preserved EF ( $\geq 55\%$ ) and no initial AVR indication were prospectively included. All patients underwent laboratory tests measuring NT-proBNP at baseline and an echocardiogram with tissue Doppler recording the lateral wall S wave (lat. S) and the E/e' ratio. The endpoint was the aortic valve replacement indication at follow-up.

**Results:** We included 133 patients aged  $69 \pm 8$  years, 49% of which were women. After a follow-up of 570 (interquartile range 380-680) days, 23.3% ( $n=31$ ) of them required aortic valve replacement. In the multivariate analysis, NT-proBNP value and the E/e' ratio were 2 independent predictors of surgery (HR 1.02, 95% CI 1.001-1.03]  $p < 0.001$  and HR 1.42, 95% CI 1.21-2.45,  $p < 0.001$ , respectively). NT-proBNP presented an area under the curve (AUC) greater than the E/e' ratio (0.88 versus 0.64,  $p = 0.02$ ). The best NT-proBNP cut-off point was determined  $> 350$  pg/mL (adjusted HR 1.55, 95% CI 1.38-2.01,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** NT-proBNP value and the E/e' ratio were independent predictors of the AVR requirement. NT-proBNP had a very good discrimination capacity, greater than the E/e' ratio.

**Key words:** Aortic Valve Stenosis- Biomarkers - Natriuretic Peptide, Brain

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:27-33. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20596>

Recibido: 22/09/2022 - Aceptado: 02/11/2022

Dirección para separatas: Cintia S. Laurenzano - Tte Gral Juan Domingo Perón 2354, CABA. Tel: 011-52764100 - E-mail: cintia\_cda@hotmail.com

<sup>1</sup> Centro Ambulatorio Jonas Salk OSECAC, Buenos Aires, Argentina.

## INTRODUCCIÓN

La estenosis aórtica (EA) es la enfermedad valvular más frecuente en países occidentales. Su prevalencia aumenta con la edad, llegando a ser de entre 4 y 7% en mayores de 65 años. (1) El único tratamiento efectivo es el reemplazo valvular aórtico (RVA) ya sea por cirugía convencional o por vía percutánea. La indicación de RVA es clara y recomendada en los pacientes con EA grave que presentan síntomas y en aquellos que, aun asintomáticos, presentan deterioro de la función ventricular. (2-4)

Si bien es sabido que el desarrollo de síntomas es uno de los principales marcadores pronósticos en la EA grave, (5,6) algunas series muestran que la evolución natural de los pacientes asintomáticos no está exenta de complicaciones. (7,8) Además, la mortalidad quirúrgica se ha reducido con los años, (9) a lo que se suma el creciente desarrollo del reemplazo aórtico percutáneo. (10) Esto hace que la ecuación riesgo/beneficio de la intervención temprana sea cada vez más favorable a la intervención. Además, es importante considerar que los síntomas, tal como especifica su definición, son elementos subjetivos que varían mucho con cada paciente. Ello hace que muchas veces sea difícil identificarlos, más aún en pacientes añosos.

Por todo esto, ha tomado un creciente interés el uso de biomarcadores para la estratificación del riesgo de los pacientes con EA grave. La fracción aminoterminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) es uno de los biomarcadores más utilizados y su elevación se asocia a pronóstico adverso y mayor mortalidad. (11,12)

El objetivo del presente trabajo es evaluar si la elevación del NT-proBNP predice la aparición de síntomas y la indicación de RVA en pacientes con EA grave inicialmente asintomáticos, con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) conservada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo en un solo centro, donde se incluyeron pacientes con EA grave y FEVI conservada, que se encontraban en seguimiento en forma ambulatoria en el servicio de Valvulopatías de la institución y que fueron considerados asintomáticos, sin indicación inicial de reemplazo valvular aórtico. La inclusión de pacientes se realizó entre julio de 2017 y julio de 2021.

A todos se les realizó ecocardiograma con equipo Esaote MyLab Seven (Florencia, Italia) con sonda multi-frecuencial (1,5 MHz a 2,6 MHz), y se evaluaron los siguientes parámetros: velocidad pico de la válvula aórtica (Vel Max), gradiente medio (GM), el área valvular aórtica por ecuación de continuidad (AVA), los diámetros diastólico y sistólico del VI (DDVI y DSVI, respectivamente), el índice de masa ventricular izquierda (IMVI), la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) y la FEVI mediante el método de Simpson biplano. Además, se consignó la onda S tisular de la pared lateral (S lat) y la relación E/e'.

Se definió EA grave a la presencia de Vel Max  $\geq 4$  m/seg., un GM  $\geq 40$  mmHg y un AVA  $\leq 1$  cm<sup>2</sup>. Se consideró función ventricular conservada a una FEVI  $\geq 55\%$ .

Criterios de exclusión: pacientes considerados sintomáticos en el interrogatorio o que en el examen físico presentaron signos clínicos de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con síntomas dudosos fueron sometidos a ergometría bajo protocolo de Naughton. En el caso de presentar síntomas o curva plana de presión sistólica durante el ejercicio, fueron considerados sintomáticos y por lo tanto excluidos. También se excluyó a los pacientes con deterioro de la función ventricular (FEVI  $\leq 55\%$ ) y con dilatación del ventrículo izquierdo (diámetro diastólico  $> 60$  mm).

Se solicitó la medición de NT-proBNP a todos los pacientes en el laboratorio de la institución, utilizando un equipo Vitros 5600 luego de la primera consulta.

El seguimiento se realizó mediante entrevista médica. Se consideró como punto final primario el requerimiento de RVA.

## Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartilo (RIC) según que la distribución sea normal o no normal; y las categóricas como porcentajes. Las comparaciones entre los grupos que requirieron y los que no requirieron RVA, en el caso de las variables continuas se realizaron con el empleo de la prueba t de Student si la distribución era normal, y la de Mann-Whitney cuando la distribución no era normal. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado o el test exacto de Fisher, si alguna variable presentaba frecuencia absoluta  $< 5$ .

Se realizó el análisis univariado mediante regresión de Cox, con el requerimiento de RVA como variable dependiente y el NT-proBNP y diferentes parámetros ecocardiográficos como variables predictoras. Aquellas variables que resultaron significativas en el análisis univariado (considerando un valor de  $p < 0,05$ ), fueron analizadas en un modelo multivariado mediante el método de *proportional hazards regression*, para evaluar las variables que se asocian en forma independiente al requerimiento de RVA.

Posteriormente se confeccionaron curvas Receiver Operating Characteristic (ROC), con la correspondiente área bajo la curva (ABC) y se estableció el mejor punto de corte para las variables que resultaran significativas en el análisis multivariado.

Finalmente se realizó análisis de sobrevida libre de eventos mediante el método de Kaplan-Meier.

Para el análisis se utilizó el software Statistix 7 y Epidat 3.1

## Consideraciones éticas

Este estudio observacional fue aprobado por el comité de ética de la institución y todos los pacientes incluidos, firmaron el consentimiento informado.

## RESULTADOS

Se evaluaron 175 pacientes, de los cuales 27 fueron excluidos por ser considerados sintomáticos (19 en la entrevista inicial y 8 luego de una prueba de esfuerzo); 13 pacientes presentaban deterioro de la función ventricular y en 2 no pudo realizarse medición de NT-proBNP. Por esto fueron incluidos finalmente 133 pacientes, con edad de  $69 \pm 8$  años, el 49% mujeres ( $n = 65$ ). La causa más frecuente de EA fue la esclerodegenerativa (70%,  $n = 93$ ), seguida de la válvula aórtica bicúspide (25,5%,  $n = 34$ ) y la reumática (4,5%,  $n = 6$ ). En la Tabla 1, se muestran las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes.

**Tabla 1.** Características basales de la población

|                                              | Total<br>(n = 133) | Con Requerimiento<br>RVA (n = 31) | Sin requerimiento<br>de RVA (n = 102) | p    |
|----------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------|
| Edad                                         | 69 ± 8             | 69 ± 5                            | 69 ± 8                                | 0,45 |
| Sexo Femenino                                | 65 (49,1)          | 15 (48,3)                         | 50 (49)                               | 0,31 |
| TAS (mmHg)                                   | 130 ± 28           | 128 ± 32                          | 130 ± 27                              | 0,32 |
| Antecedentes                                 |                    |                                   |                                       |      |
| Hipertensión                                 | 95 (71,4)          | 22 (70,9)                         | 73 (71,5)                             | 0,72 |
| Diabetes                                     | 29 (21,8)          | 7 (22,5)                          | 22 (21,5)                             | 0,89 |
| Fibrilación Auricular                        | 13 (9,7)           | 3 (9,6)                           | 10 (9,8)                              | 0,77 |
| Ecocardiograma                               |                    |                                   |                                       |      |
| FEVI (%)                                     | 64 ± 4             | 65 ± 3                            | 64 ± 3                                | 0,23 |
| DDVI (mm)                                    | 49 ± 5             | 49 ± 8                            | 49 ± 7                                | 0,83 |
| SIV (mm)                                     | 12 ± 3             | 13 ± 3                            | 12 ± 4                                | 0,12 |
| IMVI (gr/m <sup>2</sup> )                    | 98 ± 38            | 99 ± 41                           | 97 ± 39                               | 0,42 |
| AAI (cm <sup>2</sup> )                       | 26,9 ± 6,7         | 27,2 ± 6,9                        | 26,5 ± 6,5                            | 0,11 |
| Doppler                                      |                    |                                   |                                       |      |
| Vel Max (m/seg)                              | 4,2 ± 0,4          | 4,5 ± 0,8                         | 4,2 ± 0,5                             | 0,11 |
| AVA index (cm <sup>2</sup> /m <sup>2</sup> ) | 0,58 ± 0,09        | 0,57 ± 0,1                        | 0,58 ± 0,09                           | 0,62 |
| GM (mmHg)                                    | 45 ± 5             | 46 ± 4                            | 45 ± 4                                | 0,32 |
| Tisular                                      |                    |                                   |                                       |      |
| Onda S lateral (m/seg)                       | 0,08 ± 0,01        | 0,07 ± 0,01                       | 0,08 ± 0,01                           | 0,07 |
| Relación E/e                                 | 7,3 ± 1,5          | 8,6 ± 2                           | 7,1 ± 1,3                             | 0,04 |
| NT-proBNP (pg./mL)                           | 110 (62,3-310)     | 290 (75-450)                      | 85 (55-180)                           | 0,01 |

Las variables categóricas se presentan como n (%). Las variables continuas se presentan como media ± desviación estándar o mediana (rango intercuartilo). AAI: área de la aurícula izquierda; AVA index: área valvular aórtica indexada por superficie corporal; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GM: gradiente medio; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; RVA: reemplazo valvular aórtico; SIV: septum interventricular; TAS: tensión arterial sistólica; Vel Max: velocidad máxima válvula aórtica

La mediana de seguimiento fue de 570 días (RIC 380-680); el 23,3% (n = 31) de los pacientes requirió RVA. Como se observa en la Tabla 1, el grupo que requirió RVA presentó mayor NT-proBNP basal: 290 (RIC 75-450) vs. 85 (RIC 55-180) pg./mL,  $p = 0,01$ ; y mayor relación E/e' ( $8,6 \pm 2$  vs.  $7,1 \pm 1,3$ ,  $p = 0,04$ ) con una tendencia a menor onda S tisular ( $0,07 \pm 0,01$  m/seg vs.  $0,08 \pm 0,01$  m/seg,  $p = 0,07$ ); sin diferencias en el resto de los parámetros.

En la Tabla 2 se muestra el análisis univariado y multivariado. En el análisis univariado el NT-proBNP, la relación E/e' y la S lat fueron predictores de requerimiento de RVA. En el análisis multivariado, el NT-proBNP y la relación E/e' fueron predictores independientes de requerimiento de cirugía: HR 1,02 (IC95% 1,001-1,03),  $p < 0,001$  y HR 1,42 (IC95% 1,21-2,45),  $p < 0,001$ ; respectivamente.

El ABC para el NT-ProBNP fue 0,88 (IC95% 0,81-0,91), y el mejor punto de corte 350 pg/mL; mientras que el ABC de la Relación E/e' fue 0,64 (IC95% 0,52-0,68), significativamente menor que la del NT-proBNP ( $p = 0,02$ ). Ver Figura 1.

El NT-proBNP  $> 350$  pg./mL presentó un HR ajustado de 1,55 (IC95% 1,38-2,01),  $p < 0,001$ . En la Figura 2 se muestra la curva de Kaplan-Meier correspondiente.

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo encontramos que el NT-proBNP elevado se asoció al requerimiento de RVA en pacientes asintomáticos con EA grave y función ventricular conservada, en un seguimiento de 1 año y medio. La capacidad de discriminación del biomarcador fue muy buena (ABC 0,88) y un valor mayor de 350 pg./mL se asoció a un aumento del requerimiento de RVA superior al 50% (HR: 1,55). Como es sabido, el NT-proBNP y la hormona activa BNP, se liberan en respuesta al estiramiento de los cardiomiocitos ventriculares y/o auriculares, producto principalmente del aumento de las presiones de llenado. (13). Varios estudios han evaluado previamente el valor pronóstico de los péptidos natriuréticos en la EA. Recientemente, White et al., (12) publicaron un metaanálisis en que analizaron el rol pronóstico de varios biomarcadores en la EA. Inclu-

Tabla 2. Análisis univariado y multivariado

|                | HR (IC95%)        | Análisis Univariado<br>p | HR (IC95%)        | Análisis Multivariado<br>p |
|----------------|-------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|
| TAS            | 1,00 (0,96-1,04)  | 0,33                     | –                 |                            |
| FEVI           | 0,98 (0,97-1,12)  | 0,56                     | –                 |                            |
| IMVI           | 1,01 (0,93-1,05)  | 0,22                     | –                 |                            |
| Vel Max        | 1,03 (0,99- 1,12) | 0,11                     | –                 |                            |
| GM             | 1,02 (0,89-1,23)  | 0,23                     | –                 |                            |
| AAI            | 1,32 (0,99- 1,98) | 0,09                     | –                 |                            |
| Onda S lateral | 1,21 (1,115-1,88) | 0,01                     | 1,18 (0,97-1,72)  | 0,09                       |
| Relación e/e´  | 1,52 (1,22-2,63)  | <0,001                   | 1,42 (1,21-2,45)  | <0,001                     |
| NT-proBNP      | 1,04 (1,01-1,04)  | <0,001                   | 1,02 (1,001-1,03) | <0,001                     |

AAI: área de la aurícula izquierda; FEVI: fracción de Eyección del ventrículo izquierdo; GM: gradiente medio; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo; TAS: tensión arterial sistólica; Vel Max: velocidad máxima válvula aórtica

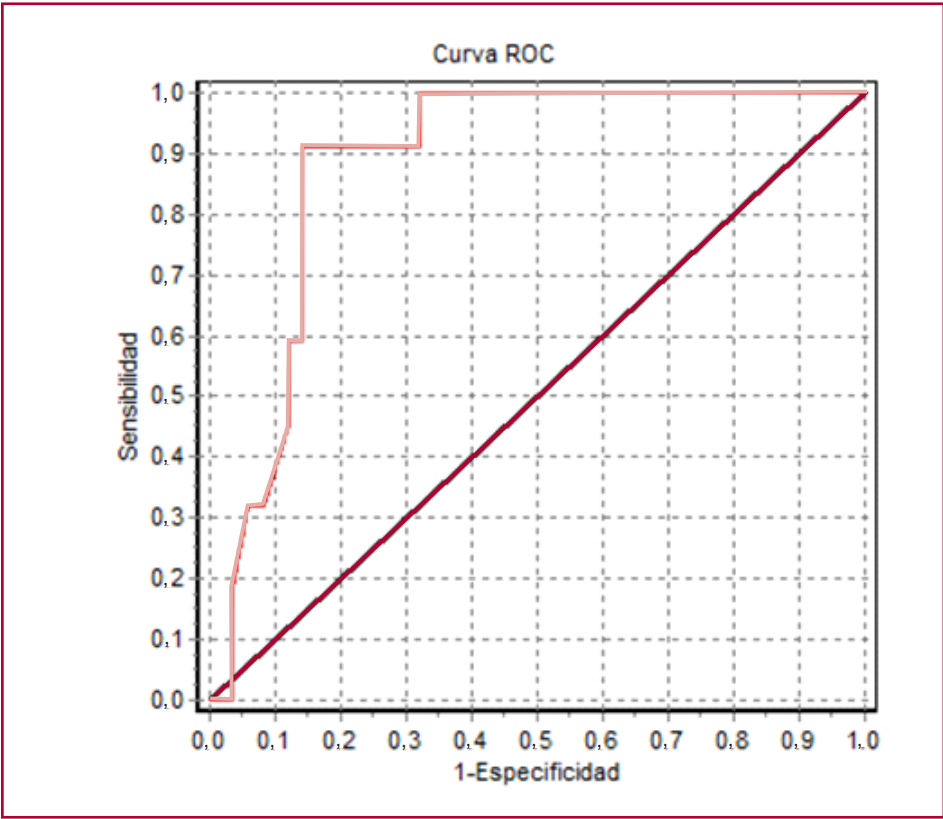
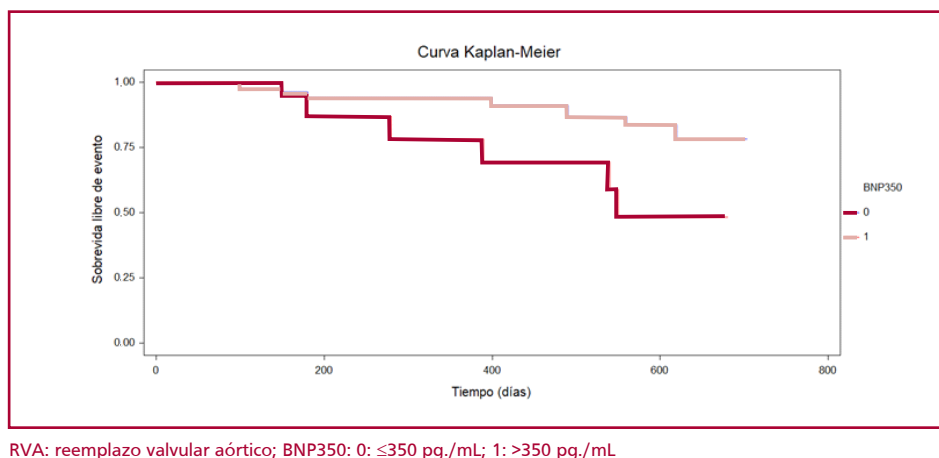


Fig. 1. Curva ROC para el NT-proBNP y predicción de necesidad de reemplazo valvular aórtico

yeron 33 estudios que evaluaron el NT-proBNP en 8597 pacientes. En el análisis combinado, niveles elevados de NT-proBNP fueron predictores de mortalidad en el seguimiento (HR 1,73). Todos los estudios incluyeron pacientes tanto asintomáticos como sintomáticos, y pacientes intervenidos y sin RVA.

Además, varios estudios previamente han mostrado que niveles elevados de BNP y NT-proBNP se asocian a la presencia de síntomas y a una mayor Vel Max en pacientes con EA grave y función conservada. (14-16) Respecto a la EA en período asintomático, Clavel et al (11) en 2014 publicaron un estudio observacional

**Fig. 2.** Predicción de RVA según el valor de NT-proBNP



con casi 2000 pacientes con EA moderada o grave, de los cuales 560 estaban basalmente asintomáticos. En este subgrupo, el aumento de BNP fue predictor independiente de mortalidad en el seguimiento. Valores de BNP  $\geq 3$  veces el de referencia, presentaron un riesgo de eventos ajustado de casi 4 veces mayor respecto a BNP normal. En este sentido, un estudio español que incluyó 237 pacientes asintomáticos con EA moderada y grave evidenció que el aumento de NT-proBNP fue predictor independiente de eventos (requerimiento de RVA, mortalidad) en el seguimiento. (17) A diferencia de nuestro trabajo, encontraron una modesta capacidad de discriminación (ABC 0,62). Más recientemente, Henri et al. evaluaron la utilidad de la medición seriada de BNP para predecir eventos en pacientes asintomáticos con EA grave. (18) El incremento anual de 20 pg/mL de BNP se asoció en forma independiente con un aumento de eventos en el seguimiento de 3 años. Un estudio retrospectivo de 74 pacientes encontró que el NT-proBNP y el grosor del septum interventricular fueron predictores independientes de eventos (mortalidad y requerimiento de RVA) a 4 años de seguimiento. (19) Previamente, Monin et al. (20) encontraron que el BNP se asociaba a incremento de eventos y mortalidad en pacientes con EA grave asintomáticos, con un ABC 0,74. Propusieron un *score* de riesgo que tiene en cuenta el BNP, la velocidad pico y el sexo femenino, con lo que mejoró la predicción de eventos. Este *score* fue posteriormente validado por Farre et al., (17) con la utilización de NT-proBNP en lugar del BNP. Basadas en estas observaciones, las últimas guías proponen como indicación clase IIA el RVA en pacientes con elevación de los péptidos natriuréticos. (3)

En nuestra población el 23% de los pacientes desarrollaron síntomas y requirieron RVA durante el seguimiento. Esa tasa de eventos es más baja que la reportada en estudios previos, donde aproximadamente la mitad de los pacientes requirieron RVA. El grupo español (17) reportó que 110 de los 237 pacientes requirieron RVA en un seguimiento similar al nuestro.

Además, registraron un 12% de mortalidad. Esto es llamativo, debido a que incluyeron un grupo con EA moderada. Nuestra población fue algo más joven (69 años versus 74 años) y además presentó un nivel basal de NT-proBNP menor (110 versus 490 pg/mL). Esto puede explicar en parte la diferencia de eventos. Probablemente nuestros pacientes se encontraban en un estadio más precoz de la EA.

También encontramos que la relación E/e' se comportó como predictor independiente de RVA, con una modesta capacidad predictiva (ABC 0,64). Esto coincide con estudios previos que han evaluado parámetros de disfunción diastólica en la EA. Principalmente el área de la aurícula izquierda (AAI) y la relación E/e' han sido encontrados como marcadores independientes de eventos en la EA grave asintomática. (21,22) En nuestro trabajo, los pacientes que requirieron RVA presentaron AAI mayor que los que no; sin embargo, en el análisis multivariado quedó anulado por la relación E/e' y el NT-proBNP. Algo similar sucedió con la onda S tisular, que fue significativa en el univariado y no en el multivariado. La Vel Max es otro parámetro asociado a peor evolución en la EA. Una Vel Max  $> 5$  m/seg señala una EA muy grave, y se recomienda realizar RVA aún en ausencia de síntomas. (2,3) Nosotros no encontramos asociación con el punto final primario, probablemente se deba a que el promedio de Vel Max fue de 4,2 m/seg y muy pocos pacientes tenían una Vel Max  $> 5$  m/seg.

La evolución natural de la EA grave y el tiempo en que debe indicarse el RVA en el período asintomático de la enfermedad, es motivo de creciente debate. La recomendación en ausencia de características de pronóstico adverso es la vigilancia estrecha y la pronta intervención en cuanto aparezcan síntomas. (2-4) El fundamento de este consenso es que el beneficio de evitar la muerte súbita (1% por año, en la EA asintomática) puede no ser mayor que la mortalidad del RVA. Sin embargo, un estudio reciente retrospectivo comparó la evolución de pacientes con EA asintomática

ticos en quienes se realizó tratamiento conservador con un grupo de pacientes que recibieron RVA. Los pacientes asintomáticos que no fueron sometidos a RVA al inicio, presentaron mayor mortalidad en el seguimiento a 5 años que aquellos sometidos a RVA. (23) Recientemente se publicaron los resultados del estudio RECOVERY, (24) que asignó aleatoriamente 145 pacientes con EA grave asintomáticos, a recibir RVA temprano versus tratamiento conservador. El grupo de RVA temprano presentó una reducción de eventos (muerte intraoperatoria o en los primeros 30 días tras la cirugía o muerte cardiovascular durante el seguimiento) respecto del tratamiento conservador (1% versus 15%, HR 0,09 y un IC95% amplio entre 0,01-0,67). No obstante, se trató de una población bastante seleccionada, relativamente joven (edad 64 años) con predominio de etiología bicúspide y con una Vel Max promedio de 5.1 m/seg. Actualmente se encuentran en desarrollo varios estudios aleatorizados que estudian la estrategia de RVA temprano en EA asintomática: EARLY TAVR (NCT03042104), EASY-AS (NCT04204915), EVOLVED (NCT03094143). (*clinicaltrials.gov*)

El valor de los péptidos natriuréticos, como hemos mencionado, se incrementa con el aumento de las presiones de llenado. El aumento de estos y otros biomarcadores puede identificar un subgrupo de pacientes que, aun asintomáticos, presentan una peor adaptación al aumento de la poscarga que genera la EA, con la consiguiente peor evolución. Este subgrupo, se podría beneficiar con una intervención precoz. (25,26) En este sentido, el estudio de Nakatsuma et al (27) incluyó 380 pacientes con EA grave asintomáticos con función ventricular conservada, que fueron divididos en niveles de BNP basal. La tasa de eventos en el grupo con BNP < 100 pg/mL fue baja, tanto al año, como a los 3 años (2,1% y 6,2%, respectivamente), mientras que el grupo con BNP > 300 pg/mL, la tasa de eventos fue considerablemente mayor (22 y 42%, al año y 3 años respectivamente). Los resultados de nuestro trabajo aportan a la hipótesis de que los péptidos natriuréticos pueden ser un elemento importante para la toma de decisiones en pacientes con EA grave, asintomáticos con función conservada.

### Limitaciones

Nuestro trabajo presenta varias limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio de un solo centro, por lo que es difícil extrapolar resultados a otras poblaciones. El seguimiento fue relativamente corto, por lo que no permite evaluar el impacto del NT-proBNP basal a largo plazo, por lo que la capacidad de discriminación de eventos podría estar sobreestimada. Sin embargo, uno de los objetivos fue evaluar factores que ayuden a identificar pacientes con mayor riesgo que podrían beneficiarse de una intervención temprana, por lo que creemos que el seguimiento de un año y medio alcanza para los objetivos del estudio. Por último, al ser un estudio observacional, prospectivo, el valor de NT-

proBNP puede haber influenciado en el equipo médico tratante la toma de decisión de realizar RVA, lo que también puede contribuir a sobreestimar la capacidad de discriminación de eventos del biomarcador.

### CONCLUSIONES

En el seguimiento más del 20% de los pacientes desarrollaron síntomas y requirieron reemplazo valvular. El NT-proBNP y la relación E/e' fueron predictores independientes de requerimiento de cirugía. El NT-proBNP presentó una muy buena capacidad de discriminación, mayor que la relación E/e'.

### Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses (Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

### BIBLIOGRAFIA

1. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1854-63. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.093>.
2. 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: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:e72-e227. <https://doi.org/10.1016/j.cir.0000000000000923>.
3. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561-632. <https://doi.org/10.1016/j.eurheartj.2021.10.093>.
4. Stutzbach P, Lax J, Ciancuilli T, Granceli H, Piñeiro D, Prezioso D y cols. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Valvulopatías. *Rev Argent Cardiol*. 2015;83(supl 2). Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2015/06/consenso-valvulopatias-suplemento-2-2015.pdf>
5. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38(1 Suppl):61-7. <https://doi.org/10.1016/10.1161/01.cir.38.1s5.v-61>.
6. Bach DS, Cimino N, Deeb GM. Unoperated patients with severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2018-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.011>.
7. Kitai T, Honda S, Okada Y, Tani T, Kim K, Kaji S et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97:2029-32. <https://doi.org/10.1016/10.1136/heartjnl-2011-300137>.
8. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, Czerny M, Mundigler G, Graf S, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121(1):151-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170.
9. Malaisrie SC, McCarthy PM, McGee EC, Lee R, Rigolin VH, Davidson CJ et al. Contemporary perioperative results of isolated aortic valve replacement for aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(3):751-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.11.024.
10. Durko AP, Osnabrugge RL, Van Mieghem NM, Milojevic M, Mylotte D, Nkomo VT, et al. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J* 2018;39:2635-42. <https://doi.org/10.1016/10.1093/eurheartj/ehy107>
11. Clavel MA, Malouf J, Michelena HI, Suri RM, Jaffe AS, Mahoney DW, et al. B-type natriuretic peptide clinical activation in aortic stenosis: impact on long-term survival. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(19):2016-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.581>.
12. White M, Baral R, Ryding A, Tsampasian V, Ravindrarajah T, Garg

- P et al. Biomarkers Associated with Mortality in Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci (Basel)* 2021;9:29. <https://doi.org/10.1016/10.3390/medsci9020029>.
13. Steadman CD, Ray S, Ng LL, McCann GP. Natriuretic peptides in common valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2034-48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.021>.
14. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107:1884-90. <https://doi.org/10.1016/10.1161/01.CIR.0000060533.79248.0C>.
15. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109:2302-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000126825.50903.18>.
16. Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Cardiol*. 2005;96:1445-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.092>.
17. Farré N, Gómez M, Molina L, Cladellas M, Blé M, Roqueta C, et al. Prognostic value of NT-proBNP and an adapted monin score in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67:52-7. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.06.020>.
18. Henri C, Dulgheru R, Magne J, Caballero L, Laaraibi S, Davin L, et al. Impact of Serial B-Type Natriuretic Peptide Changes for Predicting Outcome in Asymptomatic Patients With Aortic Stenosis. *Can J Cardiol*. 2016;32:183-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.06.007>.
19. Campos I, Pereira J, Salome N, Pereira VH, Oliveira C, Marques Pires C, et al. Asymptomatic severe aortic stenosis: what is the current role of exercise stress test and NT-proBNP in patient risk stratification, *Eur Heart J CardiovasC Imag* 2021;22(Supplement 1) <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa356.053>
20. Monin JL, Lancellotti P, Monchi M, Lim P, Weiss E, Piérard L, et al. Risk score for predicting outcome in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Circulation*. 2009;120:69-75. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808857>
21. Lancellotti P, Moonen M, Magne J, O'Connor K, Cosyns B, Attena E, et al. Prognostic effect of long-axis left ventricular dysfunction and B-type natriuretic peptide levels in asymptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2010;105:383-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.09.043>
22. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* 2010;96:1364-71. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.190942>
23. Kvaslerud AB, Santic K, Hussain AI, Auensen A, Fiane A, Skulstad H, et al. Outcomes in asymptomatic, severe aortic stenosis. *PLoS One* 2021;16:e0249610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249610>
24. Kang DH, Park SJ, Lee SA, Lee S, Kim DH, Kim HK, et al. Early Surgery or Conservative Care for Asymptomatic Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2020;382:111-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912846>.
25. Lindman BR, Dweck MR, Lancellotti P, Gèneux P, Piérard LA, O'Gara PT, et al. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(2 Pt 1):481-93. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.01.036>.
26. Gèneux P, Stone GW, O'Gara PT, Marquis-Gravel G, Redfors B, Giustino G, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2263-88. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.057>.
27. Nakatsuma K, Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, et al. CURRENT AS Registry Investigators. B-type natriuretic peptide in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2019;105:384-90. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313746>

# Implicancias de la pandemia por COVID-19 y el aislamiento social sobre el perfil cardiometabólico de una cohorte de individuos en la Ciudad de Buenos Aires

## *Implications of the COVID-19 Pandemic and Social Isolation on the Cardiometabolic Profile of a Cohort of Individuals from the City of Buenos Aires*

GUSTAVO A. GIUNTA<sup>MTSAC, 1, 2</sup>, PABLO D. CUTINE<sup>1, 3</sup>, MARIA FLORENCIA AGUILÓ<sup>2, 4</sup>, DANIEL ANTOKOLETZ<sup>3</sup>, DANIEL PIROLA<sup>4, 5</sup>,  
MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ ACUÑA<sup>1, 2</sup>, LAURA BRANDANI<sup>MTSAC, 1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La pandemia por COVID-19 ha conmocionado a la humanidad. Durante la misma, la necesidad de aislamiento social ha fomentado la baja adherencia a un estilo de vida saludable en muchos individuos. Sin embargo, existe poca evidencia del impacto metabólico que ha tenido la pandemia por COVID-19 en nuestro medio.

**Objetivos:** Evaluar el impacto del aislamiento social producido por la pandemia COVID-19 sobre el peso corporal y los parámetros cardiometabólicos de una población de adultos en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Materiales y métodos:** En un diseño observacional, se analizaron los datos de pacientes (pac.) que asistieron a un programa de prevención y promoción de salud en la Ciudad de Buenos Aires. Se individualizaron datos de participantes que concurrieron a realizarse estudios en el año 2019 y repitieron los mismos en el año 2021. Los registros médicos se utilizaron como fuente para la recopilación de datos generales, medidas antropométricas y valores de laboratorios. Se utilizaron los criterios NCEP para definir la presencia de Síndrome Metabólico (SM).

**Resultados:** Se identificaron un total de 558 pac. con evaluaciones disponibles en 2019 y 2021. La edad promedio de la población fue  $52,2 \pm 12,8$  años, con 41% de mujeres. Se observó un incremento en el peso corporal ( $82,1 \pm 17,7$  kg vs.  $83,1 \pm 18,5$  kg;  $p < 0,0001$ ) y del índice de masa corporal ( $29,4 \pm 5,4$  vs.  $29,8 \pm 5,7$ ,  $p < 0,0001$ ). También se observaron incrementos en la presión arterial sistólica ( $123,1 \pm 15,1$  mmHg vs.  $126,6 \pm 16,3$  mmHg;  $p < 0,0001$ ) y diastólica ( $77,7 \pm 9,3$  mmHg vs.  $79,6 \pm 9,4$  mmHg;  $p < 0,0001$ ). Dentro de los parámetros de laboratorio, se evidenció un incremento en los valores de glucemia plasmática, con mediana y rango intercuartilo (RIC) de 95 (89-103 mg/dL) vs. 99 (92-107 mg/dL),  $p < 0,0001$ ; y descenso del colesterol HDL ( $51,8 \pm 12,7$  mg/dL vs.  $49,3 \pm 12,8$  mg/dL;  $p < 0,00001$ ). No se observaron cambios en el colesterol LDL ( $116,4 \pm 32,6$  mg/dL vs.  $116,1 \pm 34$  mg/dL;  $p = \text{NS}$ ), colesterol total ( $194,9 \pm 37,4$  vs.  $193 \pm 39,6$  mg/dL;  $p = \text{NS}$ ) o la concentración de triglicéridos, con mediana (RIC) de 114,5 (83,2-162,7 mg/dL) vs 118 (88-169 mg/dL),  $p = \text{NS}$ . Esto se acompañó de un aumento de la prevalencia de SM (21,5% vs 34%;  $p < 0,0001$ ). También se incrementó la proporción de pac. con placas a nivel carotídeo (35,8% vs. 40,5%;  $p < 0,01$ ). El 18,8% de los pac. incrementaron su peso corporal más del 5%. Esta población estuvo representada por pac. más jóvenes ( $47,6 \pm 14$  años vs.  $53,3 \pm 12$  años;  $p < 0,0001$ ), y se observó correlación inversa entre edad y magnitud del incremento del peso ( $r = -0,1$ ;  $p < 0,02$ ).

**Conclusiones:** El aislamiento social, durante la pandemia COVID-19, mostró tener importantes consecuencias en los factores de riesgo de la población estudiada. Las implicancias prospectivas de estos hallazgos podrían verse en los próximos años, si estas alteraciones metabólicas no se revierten.

**Palabras clave:** Factores de Riesgos Cardíacos - Obesidad - Hipertensión - Cumplimiento y Adherencia al tratamiento - COVID-19

### ABSTRACT

**Background:** The COVID-19 pandemic has shocked humanity. During the pandemic, the need for social isolation has encouraged low adherence to a healthy lifestyle in many individuals. However, evidence of the metabolic impact of COVID-19 pandemic on our field is scarce.

**Objective:** To evaluate the impact of social isolation produced by the COVID-19 pandemic on the body weight and the cardiometabolic parameters of an adult population in the Autonomous City of Buenos Aires.

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:34-40. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20595>

Recibido: 21/09/2022 - Aceptado: 02/12/2022

**Dirección para separatas:** Gustavo A. Giunta - Fundación Favaloro - Hospital Universitario - Av. Belgrano 1782 - C1093AAS - Buenos Aires, Argentina  
- Tel: +54 11-4378-1200 - E-mail: ggiunta@ffavaloro.org

<sup>1</sup> Fundación Favaloro, Unidad Metabólica, Sección Lípidos y Aterosclerosis, Ciudad Autónoma De Buenos Aires, Argentina,

<sup>2</sup> Fundación Favaloro, Servicio de Nutrición, Ciudad Autónoma De Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Universidad René G. Favaloro, Departamento de Sistemas, Ciudad Autónoma De Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Fundación Favaloro, Laboratorio Central, Ciudad Autónoma De Buenos Aires, Argentina

**Methods:** Based on an observational design, we analyzed the data from patients who attended a prevention and health promotion program in the City of Buenos Aires. Data from participants who attended for testing in 2019 and repeated testing in 2021 were individualized. Medical records were used as source for collecting general data, anthropometric measurements, and laboratory values. The National Cholesterol Education Program (NCEP) criteria were used to define the presence of metabolic syndrome (MS).

**Results:** A total of 558 patients with available evaluations in 2019 and 2021 were identified. The average age of the population was  $52.2 \pm 12.8$  years, and 41% was female. An increase in body weight ( $82.1 \pm 17.7$  kg vs.  $83.1 \pm 18.5$  kg;  $p < 0.0001$ ) and body mass index ( $29.4 \pm 5.4$  vs.  $29.8 \pm 5.7$ ,  $p < 0.0001$ ) was observed. Increases in systolic ( $123.1 \pm 15.1$  mmHg vs.  $126.6 \pm 16.3$  mmHg;  $p < 0.0001$ ) and diastolic ( $77.7 \pm 9.3$  mmHg vs.  $79.6 \pm 9.4$  mmHg,  $p < 0.0001$ ) blood pressure values were also observed. As regards the laboratory parameters, we noted an increase in plasma glucose levels with a median and an interquartile range (IQR) of 95 (89-103 mg/dL) vs. 99 (92-107 mg/dL),  $p < 0.0001$ , and a decrease in HDL cholesterol ( $51, 8 \pm 12.7$  mg/dL vs.  $49.3 \pm 12.8$  mg/dL,  $p < 0.0001$ ). No changes were observed in LDL cholesterol ( $116.4 \pm 32.6$  mg/dL vs.  $116.1 \pm 34$  mg/dL;  $p = \text{NS}$ ), total cholesterol ( $194.9 \pm 37.4$  vs.  $193 \pm 39.6$  mg/dL;  $p = \text{NS}$ ) or triglyceride levels, with a median and IQR of 114.5 (83.2-162.7 mg/dL) vs. 118 (88-169 mg/dL;  $p = \text{NS}$ ). This was accompanied by an increased prevalence of MS (21.5% vs. 34%;  $p < 0.0001$ ). The proportion of patients with carotid plaques also increased, without reaching statistical significance (36.4% vs. 40.7%;  $p = \text{NS}$ ). Besides, it was observed that 18.8% of the patients increased their body weight by more than 5%. This population was represented by younger patients ( $47.6 \pm 14$  years vs.  $53.3 \pm 12$  years;  $p < 0.0001$ ) showing a reverse correlation between age and scope of weight increase ( $r = -0.1$ ;  $p < 0.02$ ).

**Conclusion:** Social isolation during the COVID-19 pandemic was shown to have important consequences on the risk factors of the population studied. The prospective implications of these findings might become apparent in the next few years if these metabolic alterations are not reversed.

**Key words:** Heart Risk Factors - Obesity - Hypertension - Treatment Adherence and Compliance - COVID-19

## INTRODUCCIÓN

En el mes de diciembre de 2019, el hallazgo de 27 casos iniciales de un tipo de neumonía de etiología desconocida en Wuhan (Hubei, China), resultó en una pandemia por el virus SARS-CoV-2, que ha conmocionado a la humanidad. (1) La afección por COVID-19, inicialmente respiratoria, progresa a un cuadro grave multisistémico cuya etiología es la intensa activación inflamatoria e inmunológica generada por el virus. (2) Los estudios epidemiológicos mostraron tempranamente que los pacientes (pac.) con mayor riesgo de presentar complicaciones graves eran los ancianos, los que presentaban enfermedad cardiovascular o pulmonar subyacente, o aquellos en mayor riesgo cardiovascular por presentar hipertensión arterial (HTA), diabetes (DBT), dislipidemia u obesidad. (3) Para mitigar el impacto de esta pandemia, se instauraron universalmente medidas de distanciamiento social y cuarentena, con consecuencias directas e indirectas sobre la salud. (4, 5)

Con la persistencia de las medidas de aislamiento, comenzó a hacerse evidente el aumento de la morbimortalidad de patologías no relacionadas directamente con la COVID-19. (6) Factores como la reducción en la actividad física, el estrés y los cambios nutricionales han sido característicos de este período. (7-9) En particular, la pandemia y el aislamiento social han incrementado la ya elevada prevalencia de obesidad, aspecto que parece magnificarse en nuestra región. (10, 11) Por otro lado, se sabe que aún discretos incrementos en el índice de masa corporal (IMC) pueden tener gran impacto a largo plazo en la salud cardiovascular. (12, 13) Todos estos aspectos promueven la aparición, o perjudican el manejo, de los factores de riesgo cardiovascular (FRC) como hipertensión, dislipidemia y diabetes.

La medición del impacto que ha tenido este período sobre el perfil cardiometabólico brindará información relevante para establecer estrategias de manejo, y así

evitar las consecuencias a largo plazo. Por este motivo, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el perfil cardiometabólico de una población de individuos antes y después del confinamiento por la pandemia COVID-19. Además, analizar la prevalencia y características de la población con incremento de peso y obesidad durante este período.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó un diseño observacional de cohorte retrospectivo para comparar un período previo y otro posterior al confinamiento por la pandemia de COVID 19. El presente estudio se realizó en el Hospital Universitario René G. Favaloro de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. La Fundación Favaloro cuenta con un Programa de Prevención de Salud Cardiovascular (PPS) destinado a evaluar la salud general, aconsejar y educar sobre hábitos de vida saludables y detectar pac. de alto riesgo cardiovascular. En Argentina, el gobierno nacional decretó el inicio del aislamiento social preventivo y obligatorio el día 19 de marzo de 2020. A partir de esa fecha, los servicios médicos quedaron restringidos y la atención médica redirigida a las necesidades de la pandemia. La flexibilización y reapertura del programa comenzó a partir de diciembre de 2020. En ese contexto se incluyeron todos los individuos de ambos sexos con una edad mayor a 18 años que participaron del programa durante el año 2019 (período inmediato pre-pandemia) y lo hicieron nuevamente durante el año 2021 (período post confinamiento estricto). De esa manera se buscó contar con los datos individuales de cada participante antes y después del confinamiento. Se excluyeron los pac. con hipotiroidismo no tratado, historia de enfermedad aguda o crónica hepática y/o renal, mujeres embarazadas o en etapa de lactancia, así como los portadores de neoplasias o enfermedades que limiten a menos de un año la expectativa de vida. Para la HTA y la DBT tipo II, se comparó la incidencia de nuevos casos con un período de tiempo similar en pac. que asistieron al programa entre 2017 y 2019.

Los datos fueron recolectados a través de los registros en las historias clínicas, de donde se obtuvieron parámetros antropométricos, antecedentes médicos y resultados de labo-

ratorios. Solo se tuvieron en cuenta los datos generados por la consulta médica del día de asistencia al programa.

Se extrajeron muestras de sangre venosa después de un ayuno nocturno en cada sujeto. La glucemia en ayunas (GLU), colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y hemoglobina glicosilada (HbA1c) se midieron por métodos colorimétricos con un analizador de bioquímica semiautomático (Architect 8000/4000, Abbott Diagnostics, EE. UU.). El colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) se calculó mediante la fórmula de Friedewald.

El perímetro de cintura (PC) se midió con cinta métrica no extensible en un punto medio entre el borde inferior de las costillas y las crestas ilíacas con el pac. parado en espiración normal. Se calculó el índice de masa corporal (IMC), peso/altura<sup>2</sup>, y se diagnosticó obesidad cuando fue  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>. Se exploraron las características del grupo de pac. que incrementaron más del 5% su peso corporal (P+5%) y se comparó con el resto de la población (P-5%). El diagnóstico de DBT se realizó con el antecedente de glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dL en al menos 2 determinaciones, o de recibir tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales. (14) La HTA se consideró con valores repetidos de presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg, o el uso de antihipertensivos. (15) Tabaquismo (TBQ) se consideró cuando había antecedentes de consumo  $> 100$  cigarrillos en la vida y extabaquismo (exTBQ) en ausencia de consumo de cigarrillos en los últimos seis meses. (16) El Síndrome Metabólico (SM) se diagnosticó de acuerdo con los criterios del National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III). (17)

La presencia de aterosclerosis subclínica carotídea, como variante dicotómica, fue evaluada mediante ultrasonografía con un equipo Affinity 50 ultrasound system (Philips HealthCare, USA) y sonda vascular 9-12 MHz. Las placas se definieron como una protrusión focal hacia la luz arterial con un grosor mayor a 0,5 mm o por un incremento de más del 50% del espesor íntima-media (EIM) adyacente, o por un aumento difuso del EIM  $> 1,5$  mm medido entre la media-adventicia e íntima-lumen. (18,19)

Este estudio fue aprobado por el comité de ética institucional.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describen como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartilo, acorde a su distribución. Las comparaciones entre pre y pospandemia se realizaron por medio de la prueba de T Student para datos apareados, o la prueba de Wilcoxon para datos apareados, según correspondiera. Las variables categóricas se describen como número total y porcentaje y se compararon con prueba de Chi<sup>2</sup> o prueba de McNemar (en el caso de proporciones apareadas). Se calculó odds ratio con su respectivo intervalo de confianza 95% en la comparación de incidencias de DBT e HTA entre el período de 2017-2019 y de 2019-2021. Para evaluar la correlación entre el incremento de peso y la edad, se utilizó la prueba de correlación de Pearson, expresada con el coeficiente de correlación r y su significancia estadística. Todas las pruebas fueron realizadas a 2 colas y se consideró un p valor  $< 0,05$  como estadísticamente significativo.

### RESULTADOS

Durante el año 2019 participaron un total de 5423 pac. en el PPS, mientras que en 2021 los participantes fueron 3423. Se identificaron 558 pac. que participaron

en ambos años. Durante 2019 la edad promedio fue  $52,2 \pm 12,8$  años, y 41,2% eran mujeres. Entre ambas evaluaciones pasó una media de  $1,8 \pm 0,5$  años. La Tabla 1 muestra las características basales de la población incluida, con la comparación de los datos de 2019 con los de 2021. Se observó un discreto pero significativo incremento del 1,2% en el peso corporal ( $p < 0,0001$ ), que se vio similarmente reflejado en el IMC (aumento de 1,4%;  $p < 0,0001$ ). No se observaron cambios en el porcentaje de pac. con obesidad. Hubo un incremento absoluto de 3% en el diagnóstico de HTA durante la pandemia, que se acompañó de elevación de los niveles medios de PAS y PAD. En relación con el perfil glucémico, hubo un 3% de diagnósticos de nuevos casos de DBT. La mediana de glucemia se incrementó 4mg/dL a lo largo de los 2 años de seguimiento ( $p < 0,0001$ ). En la población en su conjunto, la frecuencia de TBQ y exTBQ fue similar entre las consultas al programa, con 4,5% ( $n = 25$ ) de nuevos fumadores en 2021, y 3% ( $n = 17$ ) de pac. que habían dejado el hábito tabáquico en la evaluación de ese año. El perfil lipídico se vio afectado, con una reducción del HDL-C ( $51,8 \pm 12,7$  vs  $49,3 \pm 12,8$  mg/dL;  $p < 0,0001$ ), sin alterarse las otras fracciones analizadas. El diagnóstico de SM aumentó significativamente en la población (21,5% vs. 34,1%;  $p < 0,0001$ ). (Figura 1) El promedio de criterios presentes de SM pasó de  $1,5 \pm 1,2$  a  $2 \pm 1,3$  ( $p < 0,0001$ ).

Se evaluaron los nuevos diagnósticos de HTA y DBT surgidos entre 2017-2019 y los surgidos entre 2019-2021. Los participantes en el PPS fueron 7884 en 2017, de los cuales 2111 repitieron su estudio en 2019. De ellos, 165 presentaban DBT y 629 eran hipertensos al inicio de este período. Durante el período 2017-2019 se presentaron 23 nuevos casos de diabetes y 26 nuevos casos de hipertensión arterial. La incidencia de nuevos casos fue mayor durante el período 2019-2021, con 17 nuevos diagnósticos de diabetes (OR 3,5 IC95% 1,8 – 6,7;  $p < 0,001$ ) y 16 de hipertensión arterial (OR 2,4 IC95% 1,3-4,6;  $p < 0,005$ ).

En el grupo P+5% ( $n = 105$ ), no se observaron diferencias en el peso basal en 2019 (P+5%  $81,8 \pm 20,3$  kg vs. P-5%  $82,1 \pm 17,1$  kg;  $p = \text{NS}$ ) o el IMC (P + 5%  $29,3 \pm 5,2$  vs. P-5%  $29,6 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = \text{NS}$ ). Sin embargo, esta población estuvo representada por pac. más jóvenes (P + 5%  $47,6 \pm 14$  años vs. P-5%  $53,3 \pm 12$  años;  $p < 0,0001$ ), y se observó una correlación inversa significativa entre edad y magnitud del incremento del peso ( $r = -0,1$ ;  $p < 0,02$ ). También se observó que los pac. P + 5% tenían menor frecuencia de HTA (22,8% vs. 33,6%;  $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias en este grupo en cuanto a DBT (P + 5% 7,6% vs. P-5% 9%;  $p = \text{NS}$ ), TBQ (P+5% 20,9% vs. P-5% 15,9%;  $p = \text{NS}$ ), exTBQ (P+5% 27,6% vs. P-5% 29,6%;  $p = \text{NS}$ ), frecuencia de sexo femenino (P+5% 48,6% vs. P-5% 39,5%;  $p = \text{NS}$ ) o antecedentes de enfermedad cardiovascular (P+5% 1,9% vs. P-5% 4,2%;  $p = \text{NS}$ ).

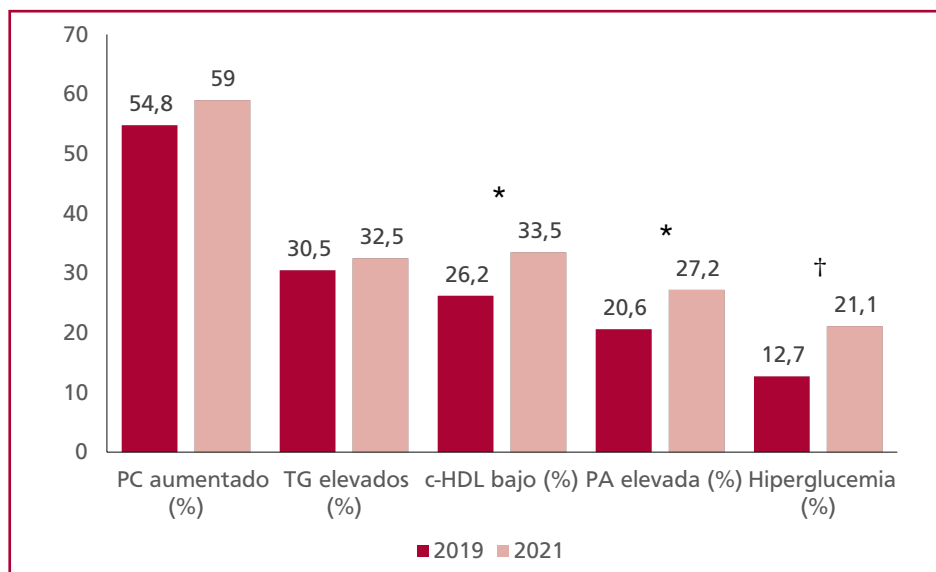
Al analizar la adherencia al tratamiento, se observó que de los 39 pac. que usaban metformina en 2019, 3 (7,7%) abandonaron esta medicación. Sin embargo, de

**Tabla 1.** Características de la población

|                              | Prepandemia<br>(n = 558) | Postpandemia<br>(n = 558) | p valor |
|------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|
| Peso (kg)                    | 82,1 ± 17,7              | 83,1 ± 18,5               | <0,0001 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )     | 29,4 ± 5,4               | 29,8 ± 5,7                | <0,0001 |
| Obesidad, n (%)              | 227 (40,7)               | 236 (42,3)                | NS      |
| Hipertensión arterial, n (%) | 176 (31,5)               | 192 (34,4)                | <0,01   |
| Diabetes tipo II, n (%)      | 49 (8,8)                 | 66 (11,8)                 | <0,001  |
| Glucemia (mg/dL)             |                          |                           |         |
| Mediana                      | 95                       | 99                        | <0,0001 |
| Rango intercuartilo          | 89-103                   | 92-107                    |         |
| Tabaquismo, n (%)            | 94 (16,8)                | 86 (15,4)                 | NS      |
| Extabaquismo, n (%)          | 163 (29,2)               | 177 (31,7)                | NS      |
| PAS (mm Hg)                  | 123,1 ± 15,1             | 126,6 ± 16,3              | <0,0001 |
| PAD (mm Hg)                  | 77,7 ± 9,3               | 79 ± 9,4                  | <0,001  |
| Colesterol total (mg/dL)     | 194,9 ± 37,4             | 193 ± 39,6                | NS      |
| Colesterol de HDL (mg/dL)    | 51,8 ± 12,7              | 49,3 ± 12,8               | <0,0001 |
| Triglicéridos (mg/dL)        |                          |                           |         |
| Mediana                      | 114,5                    | 118                       | NS      |
| Rango intercuartilo          | 83,2-162,7               | 88-169                    |         |
| Colesterol de LDL (mg/dL)    | 116,4 ± 32,6             | 116,1 ± 34                | NS      |

HDL = lipoproteínas de alta densidad; IMC = índice de masa corporal; LDL = lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica

Las variables cuantitativas se expresan como media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartilo

**Fig. 1.** Prevalencia de criterios diagnósticos de síndrome metabólico en 2019 vs 2021

c-HDL: Colesterol asociado a Lipoproteínas de alta densidad; PC: Perímetro de Cintura  
PA: Presión arterial; TG: Triglicéridos

\*p < 0,01, †p < 0,0005

los 13 pac que usaban otro tratamiento para diabetes, el 23,1% (3 pac.), dejaron dicha medicación. Del total de pac. con HTA en 2019, 96% (169 pac.) recibían tratamiento farmacológico. En 2021, 19,9% de los pacientes con HTA habían suspendido su medicación, 12,5% (22 pac.) redujeron la cantidad de fármacos utilizados y 11,4% (20 pac.) la incrementaron. El hipolipemiente más utilizado en 2019 fueron las estatinas (116 pac., 20,8%), seguidas por el ezetimibe (9 pac., 1,6%) y los fibratos (8 pac., 1,4%). Para 2021, el uso de estatinas entre los participantes fue del 24,7% (138 pac.), de fibratos 2,3% (13 pac.) y ezetimibe 2% (11 pac.), sin diferencia significativa en ningún caso respecto de 2019. Del total de pac. que recibían estatinas en 2019, 14,6% (17 pac.) abandonaron ese tratamiento. Durante el período de estudio, 7% de la población (39 pac.) inició el uso de estatinas.

La búsqueda de ateromatosis carotídea mostró un incremento significativo entre 2019 y 2021 (35,8% vs. 40,5%;  $p < 0,01$ ). En el lapso analizado, los pac. presentaron 3 infartos agudos de miocardio, 2 angioplastias coronarias y una revascularización miocárdica por *bypass* coronario.

## DISCUSIÓN

La pandemia por COVID-19 ha conmocionado a la humanidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define un desastre como eventos que disrumpen la actividad diaria de una comunidad o sociedad, causando daños materiales, económicos o ambientales. (20) La pandemia por COVID-19 es un fenómeno de desastre biológico, aún no resuelto y cuyas consecuencias perdurarán muchos años. (21) En el presente trabajo se logró identificar un incremento en la prevalencia de factores de riesgo entre el período pre y post pandemia, evidenciado en un aumento de prevalencia de hipertensión arterial, dislipidemia (caracterizada por HDL-C reducido), IMC, hiperglucemia y DBT tipo II. Esto estuvo asociado a un incremento en la prevalencia de SM, particularmente por mayor frecuencia de hiperglucemia, HDL-C bajo y presión arterial elevada. Diversos estudios han evaluado la incidencia de nuevos casos de DBT, HTA y dislipidemia, con resultados discordantes. En particular la glucemia empeoró entre pacientes con DBT, sin alterar la hemoglobina glicosilada según un reciente metaanálisis. (22) Burekovic y col. mostraron un incremento de nuevos casos de DBT, en un período de tiempo semejante al evaluado. (23) Estos autores además proponen que la infección aguda de COVID-19 podría favorecer la hiperglucemia y subsecuentemente el diagnóstico de DBT. Durante el período de pandemia y confinamiento también se ha observado un incremento de HTA; no puede descartarse un impacto directo de la infección y la interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona como responsable. (24) La incidencia observada en los nuevos casos de DBT e HTA, fue significativamente mayor en el período 2019-2021, comparado con 2017-2019; este

resultado es sugestivo de un incremento atribuible a la pandemia y el confinamiento. Otros estudios deberían esclarecer si el detrimento del perfil cardiometabólico observado es consecuencia de los cambios adversos en el estilo de vida o una influencia directa de la infección por COVID-19.

Las observaciones en el IMC y la obesidad merecen un análisis aparte. Diversos reportes han mostrado el incremento de la obesidad y sobrepeso en relación con el confinamiento. (10, 11) Esto puede explicarse ya que el aislamiento físico y social son reconocidos factores de riesgo para el desarrollo de obesidad. (25) El factor alimentario también ha colaborado, con detrimento de la calidad de la alimentación. La confluencia de la inactividad física, la permanencia en el hogar, el aumento del consumo de *snacks* y comidas de alta densidad calórica, facilitan la rápida ganancia de peso. (26) La sobrealimentación se magnifica particularmente cuando hay reservas de alimentos de emergencia disponibles. (27) Es importante resaltar que aproximadamente 1 de cada 5 pac. presentaron un incremento de peso mayor al 5%. En este sentido, Mozaffarian y col. demostraron que la moderada ganancia de peso tiene un efecto adverso en el metabolismo, incrementa el riesgo de diabetes y la incidencia de eventos cardiovasculares. (12) Por esto, la prevención del incremento de peso observado frecuentemente durante la pandemia tal vez constituya uno de los pilares para evitar las consecuencias a largo plazo. En nuestro estudio, el incremento de peso estuvo asociado a menor edad. En este sentido, Simone et al mostraron, en una población de individuos jóvenes, que 70% de ellos reconocieron que los eventos relacionados con la pandemia por COVID-19 afectaron su comportamiento alimentario. (28) Este grupo refirió despreocupación por el consumo de alimentos, mayor consumo de alimentos o comer para “sobrellevar la situación”, entre otras características de sus conductas alimentarias durante la pandemia. Las variables relacionadas a estos hallazgos fueron la presencia de ansiedad/depresión, manejo del estrés, dificultades financieras y los cambios bruscos de horario. La presencia de estos factores, asociado a una menor percepción de las consecuencias a futuro de los cambios en el peso, podría ser parte de la explicación.

La adherencia al tratamiento fue uno de los grandes problemas de salud durante la pandemia, esencialmente por dificultades en el acceso a la medicación. (29) En un estudio que evaluó las dificultades de acceso a medicación en 1103 pac. con enfermedades crónicas, 51% de ellos presentaron dificultades en conseguir la medicación durante la pandemia y confinamiento, y la principal causa reportada fue que el médico no estaba en actividad. (30) Es probable que muchas de estas condiciones fueran transitorias de la primer etapa de este período. En nuestra población los pacientes con más tendencia a abandonar la medicación fueron los medicados para la HTA y los diabéticos en tratamiento con combinación de drogas. No hubo falta de adherencia a la medicación hipolipemiente.

Es importante resaltar algunas limitaciones propias de nuestro estudio. En primer lugar, se trata de población que acude a un PPS, no de población general. Aun así, la frecuencia de FRC es similar a la informada en la IV Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. (31) El diseño retrospectivo utilizado no nos permite saber qué paso entre los dos intervalos de tiempo analizados. Esto es importante, ya que muchas de las variables analizadas pueden haber fluctuado transitoriamente (por ej: los cambios en el peso corporal o la disponibilidad de medicación) a lo largo de la pandemia.

En conclusión, nuestro estudio muestra un incremento en la exposición a los FRC durante la pandemia y aislamiento social por COVID-19. Esto empeora el panorama adverso de exposición a dichos factores, ya presente antes de la pandemia. Los cambios vistos, en particular los ligados al aumento del IMC en individuos jóvenes, deben ser identificados para buscar un estilo de vida saludable en nuestros pacientes. Las implicancias prospectivas de estos hallazgos podrían verse en los próximos años, si estas alteraciones metabólicas no se revierten. Futuros estudios deberán monitorizar prospectivamente la evolución de estos hallazgos.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés ni financiamiento respecto al estudio.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer la colaboración en la recolección de datos de los médicos que ejercen su labor en el Centro de Vida de Fundación Favaloro: Bianco Raúl, Cheluja Anibal, Granja Andrés, Kerbage Soraya, Lizzi Carolina, Merbilhaa Raúl, Molina Teodoro, Oviedo María Carolina, Paolini Julieta, Pérez Luján Mercedes, Ponce Victor, Rodríguez Noelia, Rossi Evelyn, Rojo Alfredo, Santos Máximo, Smoldaka Sonia. Se agradece a los profesionales del Servicio de Ecocardiografía y Doppler de la Fundación Favaloro.

## BIBLIOGRAFÍA

- Platto S, Wang Y, Zhou J, Carafoli E. History of the COVID-19 pandemic: origin, explosion, worldwide spreading. *Biochem Biophys Res Commun* 2021;538:14-23. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.087>
- Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeyes M, De Luca G, de Wit C, et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovasc Res* 2021;117:2705-29. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab298>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601-15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:343-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e2>
- Ismail L, Materwala H, Znati T, Turaev S, Khan MA. Tailoring time series models for forecasting coronavirus spread: case studies of 187 countries. *Comput Struct Biotechnol J* 2020;18:2972-3206. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.09.015>
- Lau V, Dhanoa S, Cheema H, Lewis K, Geeraert P, Lu D, et al. Non-COVID outcomes associated with the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic effects study (COPES): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269871. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269871>
- Sassone B, Mandini S, Grazi G, Mazzoni G, Myers J, Pasanisi G. Impact of COVID-19 pandemic on physical activity in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2020;40:285-6. <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000539>
- Bourdas D, Zacharakis E. Impact of COVID-19 lockdown on physical activity in a sample of Greek adults. *Sports* 2020;8:1-13. <https://doi.org/10.3390/sports8100139>
- Cindrich S, Lansing J, Brower C, McDowell C, Herring M, Meyer J. Associations between change in outside time pre-and post-COVID-19 public health restrictions and mental health: brief research report. *Front Public Health* 2021;9:8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.619129>
- Khan M, Menon P, Govender R, Samra A, Allahan K, Nauman J, et al. Systematic review of the effects of pandemic confinements on body weight and their determinants. *Br J Nutr* 2022;127:298-317. <https://doi.org/10.1017/S0007114521000921>
- Halpern B, Costa Louzada M, Aschner P, Gerchman F, Brajkovich I, J Faria-Neto. Obesity and COVID-19 in Latin America: A tragedy of two pandemics-Official document of the Latin American Federation of Obesity Societies. *Obes Rev* 2021;22:e13165. <https://doi.org/10.1111/obr.13165>
- Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364:2392-404. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014296>
- Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the global burden of disease study. *Cureus* 2020;12:e9349. <https://doi.org/10.7759/cureus.9349>
- Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, Carnethon MR, Criqui MH, Daniels SR et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. American Heart Association guideline for improving cardiovascular health at the community level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. *Circulation* 2013;127:1730-53. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31828f8a94>
- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Sociedad Argentina de Cardiología - Federación Argentina de Cardiología - Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 2018;86(Supl 2):1-49
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. The distribution of 10-year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1791-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.11.061>
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97. <https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohleret ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80. <https://doi.org/10.1159/000097034>

20. Mohamed SI. An overview on disasters. *Disaster Prev Manag* 2007;16:687-703. <https://doi.org/10.1108/09653560710837000>
21. De Rubeis V, Lee J, Answer M, Yashida-Montezuma Y, Andreacchi A, Stone E, et al. Impact of disasters, including pandemics, on cardiometabolic outcomes across the life-course: a systematic review. *BMJ Open* 2021;11:e047152. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047152>
22. Wafa IA, Pratama NR, Sofia NF, Anastasia ES, Konstantin T, Wijaya MA, et al. Impact of COVID-19 Lockdown on the Metabolic Control Parameters in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Metab J* 2022;46:260-72. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0125>
23. Burekovic A, Asimi Z, Divanovic A, Halilovic D. Diabetes - a Consequence of COVID-19 Infection. *Mater Sociomed* 2022;34:4-7. <https://doi.org/10.5455/msm.2022.33.4-7>
24. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology* 2022;73:682-7. <https://doi.org/10.1177/000331972111053903>
25. Oliveira AJ, Rostila M, de Leon AP, Lopes CS. The influence of social relationship on obesity: sex differences in a longitudinal study. *Obesity* 2013;21:1540-7. <https://doi.org/10.1002/oby.20286>
26. Diaz-Zavala RG, Castro-Cantú MF, Valencia ME, et al. Effect of the holiday season on weight gain: a narrative review. *J Obes* 2017;2085136. <https://doi.org/10.1155/2017/2085136>
27. Pearl RL. Weight Stigma and the 'Quarantine-15'. *Obesity* 2020;28:1180-1. <https://doi.org/10.1002/oby.22850>
28. Simone M, Emery RL, Hazzard VM, Eisenberg ME, Larson N, Neumark-Sztainer D. Disordered eating in a population-based sample of young adults during the COVID-19 outbreak. *Int J Eat Disord* 2021;54:1189-201. <https://doi.org/10.1002/eat.23505>
29. Kretchya M, Asiedu M, James D, Kretchy P. Medication management and adherence during the COVID-19 pandemic: Perspectives and experiences from low-and middle-income countries Research in Social and Administrative Pharmacy 2021;17:023-6. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.007>
30. Ismail H, Marshall V, Patel M, Tariq M, Mohammad R. The impact of the COVID-19 pandemic on medical conditions and medication adherence in people with chronic diseases. *Journal of the American Pharmacists Association* 2022;62:834-9. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.11.013>
31. 4ta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud. República Argentina. Disponible en: [https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo\\_2019\\_principales-resultados.pdf](https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_principales-resultados.pdf). Acceso (16 de agosto de 2022).

# Remodelado eléctrico reverso en pacientes tratados con terapia de resincronización cardíaca

## *Reverse electrical remodeling in patients under cardiac resynchronization therapy*

JOAQUÍN VÁZQUEZ<sup>1</sup>, FEDERICO FERRANDO<sup>1</sup>, SOLEDAD MURGUÍA<sup>1</sup>, JOSÉ ICHAZO<sup>1</sup>, NATALIA ESCOBAR<sup>1</sup>, ALEJANDRO CUESTA<sup>1</sup>, ÁLVARO RIVARA<sup>1</sup>, DIEGO FREIRE<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** La terapia de resincronización cardíaca (TRC) se indica en pacientes que habitualmente presentan remodelado cardíaco generado por dilatación y disincronía contráctil. La TRC contribuye al remodelado reverso, relacionado con menor mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC). Se han observado además mejoras en la conducción intraventricular, con reducción del tiempo de activación. La cuantificación del remodelado eléctrico reverso se ha subutilizado como parámetro de respuesta, con escasos reportes sobre su asociación con la respuesta clínica-estructural.

**Objetivo:** Analizar el remodelado eléctrico reverso intraventricular como parámetro de respuesta a la TRC.

**Métodos:** Se incluyeron pacientes con más de 6 meses de implante. Se obtuvo un ECG con estimulación desactivada (QRS intrínseco, QRSi, post TRC), y por ecocardiograma transtorácico se definió la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (DFDVI) y la presencia de insuficiencia mitral. Se clasificó a los pacientes según la respuesta clínica-estructural. El remodelado eléctrico se caracterizó con la comparación de la duración del QRS pre y post TRC y la valoración de los cambios del QRS ( $\Delta$ QRSi) entre grupos.

**Resultados:** Se incluyeron 23 pacientes. Un 39% presentó disminución  $>10$  mseg del QRSi. Observamos un  $\Delta$ QRSi de  $-9,3 \pm 20,7$  mseg en respondedores, y  $11,25 \pm 18,9$  mseg en no respondedores ( $p = 0,027$ ), más acentuada en los hiper respondedores ( $\Delta$ QRSi:  $-14,44 \pm 17,40$  mseg,  $p = 0,026$ ). Las mujeres con QRS  $\geq 150$  mseg pre TRC exhibieron disminución significativa del QRSi ( $p = 0,0195$ ).

**Conclusiones:** El remodelado eléctrico reverso se comprobó en 39% de los pacientes que recibieron TRC. Observamos una relación significativa del  $\Delta$ QRSi con la respuesta clínica-estructural, mayor en hiper respondedores. Mujeres con QRS ancho pre-TRC exhiben remodelado eléctrico reverso más acentuado. Este es un parámetro de fácil acceso e interpretación durante los controles ambulatorios.

**Palabras claves:** Terapia de resincronización cardíaca - Respuesta - Remodelado eléctrico reverso

### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiac resynchronization therapy (CRT) is indicated in patients who often present cardiac remodeling due to dilatation and contractile dyssynchrony. CRT contributes to reverse remodeling which is associated with reduced mortality and heart failure (HF) hospitalizations. Improvements in intraventricular conduction with decreased ventricular activation time have also been observed. The quantification of reverse electrical remodeling has been underused as a parameter of response, and there are few reports on its association with the clinical-structural response.

**Objective:** To analyze intraventricular reverse electrical remodeling as a parameter of response to CRT in living individuals.

**Methods:** We included patients implanted at least 6 months ago. A deactivated stimulation ECG (post-CRT intrinsic QRS) was obtained, and by means of transthoracic echocardiography (TTE), the left ventricular ejection fraction (LVEF), the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and the presence of mitral regurgitation were defined. Patients were classified according to their clinical-structural response. Electrical remodeling was characterized by comparing pre- and post-CRT QRS duration and assessing QRS changes ( $\Delta$ iQRS) between groups.

**Results:** A total of 23 patients were included, 39% of which showed a  $>10$  ms decrease in iQRS. We observed a  $\Delta$ iQRS of  $-9.3 \pm 20.7$  ms in responders, and of  $11.25 \pm 18.9$  ms in non-responders ( $p=0.027$ ), more marked in hyper-responders ( $\Delta$ iQRS:  $-14.44 \pm 17.40$  ms,  $p=0.026$ ). Women with pre-CRT QRS  $\geq 150$  ms showed a significant decrease in iQRS ( $p=0.0195$ ).

**Conclusion:** Reverse electrical remodeling was found in 39% of the patients under CRT. We noted a significant relationship between  $\Delta$ iQRS and clinical-structural response, higher in hyper-responders. Women with wider pre-CRT QRS showed more marked reverse electrical remodeling. This parameter is accessible and easy to read in outpatient visits.

**Key words:** Cardiac resynchronization therapy - Response - Reverse electrical remodeling

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:41-48. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20591>

Recibido: 30/11/2022 - Aceptado: 16/20/2022

Dirección para separatas: Joaquín Álvarez. Calle Prudencio Vazquez y Vega 1130bis apto 1001 CP11300. E-mail: joaquin.vazquez.gonzalez@gmail.com

<sup>1</sup> Centro Cardiovascular Universitario Hospital de Clínicas Montevideo

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) afecta entre 1-2% de la población adulta. Se subdivide de forma clásica en dos fenotipos según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la IC con FEVI levemente reducida o preservada, y la IC con FEVI reducida (IC FEVIR). La terapia de resincronización cardíaca (TRC) está indicada principalmente en pacientes con FEVIR que presentan un remodelado cardíaco importante, con dilatación de cavidades y alteraciones de la conducción ventricular, asociadas fuertemente con un pronóstico pobre. (1-5)

La TRC busca corregir la disincronía cardíaca con la estimulación de ambos ventrículos para lograr una activación y trabajo contráctil que se acerquen más a lo fisiológico. (6,7) La presencia de un complejo QRS con duración > 120 mseg en individuos con IC con FEVIR se detecta en 25-50%, y la presencia de bloqueo completo de rama izquierda (BCRI) en un 15-27%. (8-10) El mayor beneficio se ha observado sumado al tratamiento médico en pacientes sintomáticos, en clase funcional (CF) II-III de la New York Heart Association (NYHA), que se encuentran en ritmo sinusal, y presentan FEVI ≤35%, con QRS de más de 150 mseg de duración y morfología de BCRI. (1,2)

Esta técnica ha demostrado su capacidad para optimizar la función cardíaca y reducir las dimensiones cavitarias (remodelado reverso), mejorar síntomas, proveer mayor bienestar y reducir las hospitalizaciones por IC y la mortalidad, cuando el paciente es apropiadamente seleccionado. (11-15) El grado de este remodelado reverso se ha relacionado de forma directa con disminución de la mortalidad y hospitalizaciones. (16-18) Para evaluar la respuesta (si bien las definiciones son heterogéneas) se utilizan distintos parámetros clínicos, como la mejora de la CF NYHA, tasa de hospitalizaciones por IC y mortalidad. Las medidas más comúnmente utilizadas para medir el impacto estructural y funcional son ecocardiográficas, y valoran la presencia y magnitud del remodelado reverso de las dimensiones del ventrículo izquierdo (VI), típicamente mediante el volumen de fin de sístole y la mejoría en la FEVI. Se acepta como una respuesta “positiva” (aunque el valor de corte varía en distintos registros) una reducción del 15% o más en los volúmenes o diámetros ventriculares y el aumento de la FEVI de al menos un 10%. Se ha acuñado el término de “hiper respondedores” para referirse a aquellos pacientes en los que el volumen ventricular se reduce un 30% o más, o que logran mejorar su función sistólica, con FEVI por encima del 50%. Estos pacientes sufren aún menos hospitalizaciones por IC y tienen una sobrevida más prolongada. (19)

Aún con estas consideraciones, y con las múltiples mejoras técnicas relacionadas con los estudios de imagen, técnica de implante y disponibilidad de dispositivos más modernos y confiables, entre 20 y 40% de los pacientes no responden de manera favorable a la TRC (“no respondedores”).

Esto mantiene la inquietud por detectar nuevos marcadores de respuesta, más exactos y a la vez ampliamente accesibles y de fácil interpretación. (16,20) La inducción del denominado remodelado eléctrico reverso se ha descrito como otra potencial herramienta para valorar la respuesta a la TRC; se manifiesta como el acortamiento del QRS, y representa una reducción en el tiempo de activación ventricular nativa (intrínseca). (21-23) Sin embargo, son escasos los reportes que evalúan su utilidad y existen datos controversiales acerca de su asociación con la respuesta clínica y estructural, aunque mayoritariamente se lo ha asociado al remodelado estructural y hasta se ha propuesto como un parámetro rápido, sencillo y de bajo coste para predecir la respuesta positiva a la TRC. (24-27) Nuestra experiencia pretende evaluar el remodelado eléctrico como potencial parámetro de respuesta en pacientes con TRC.

## OBJETIVO

Analizar el remodelado eléctrico reverso intraventricular como parámetro de respuesta a la TRC en individuos con implante al menos hace 6 meses.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo y unicéntrico.

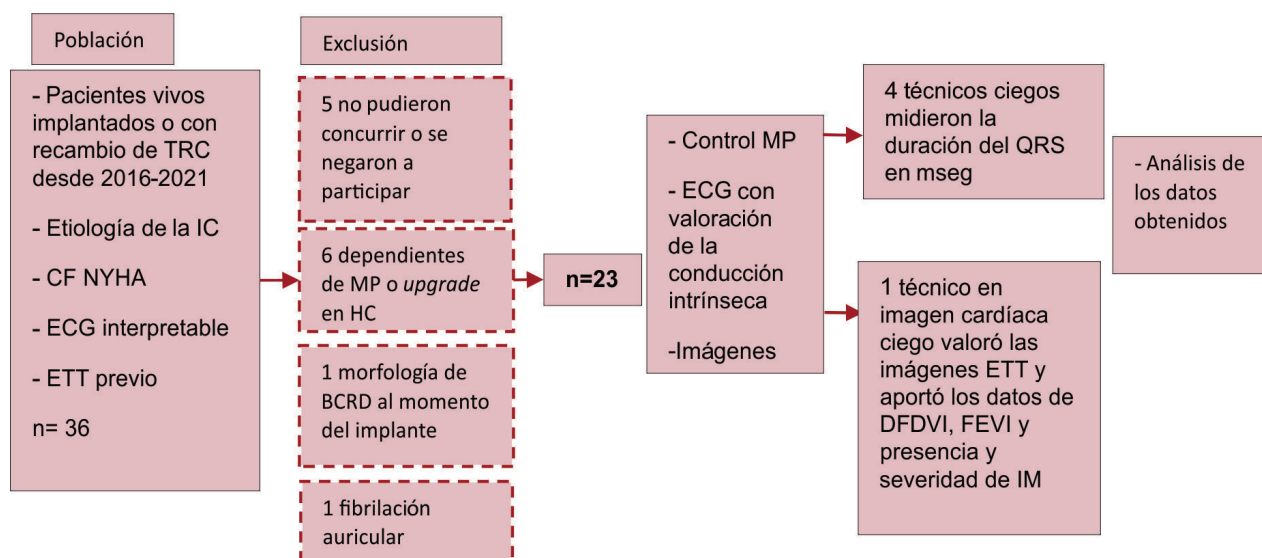
### Población

Se incluyeron pacientes vivos portadores de IC crónica, tratados en el Centro Cardiovascular Universitario del Hospital de Clínicas de Montevideo, entre 2015 y 2021, mediante el implante de un resincronizador cardíaco, con o sin desfibrilador asociado (TRC-D y TRC-P respectivamente) en al menos 6 meses previos. Todos los pacientes eran portadores de BCRI permanente al momento del inicio de la TRC. El BCRI se definió según las recomendaciones de AHA/ACCF/HRS. (28) Todos ellos se encontraban en CF II o III de la NYHA al momento del implante y contaban con indicación de TRC de acuerdo con las pautas establecidas por la Sociedad Europea de Cardiología. (1,2)

Se excluyeron los pacientes que fueran dependientes de marcapasos o se encontraran en ritmo no sinusal al momento del implante o del control, o que tuvieran implantado un resincronizador como *upgrade* de un marcapasos con estimulación ventricular derecha previa. También se excluyeron aquellos que presentaran morfología del QRS no BCRI, como bloqueo completo de rama derecha (BCRD). (1,2) Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se reclutó un total de 23 pacientes. En la Figura 1 se observa el diseño del estudio.

### Variables clínicas

Se obtuvieron datos clínicos, ECG, estructurales y funcionales al momento del implante, a partir de lo volcado en la historia clínica y el informe del procedimiento en cada paciente. Además, se registraron los datos obtenidos del control ambulatorio (Figura 1), incluyendo una breve anamnesis sobre la mejoría clínica subjetiva tras la TRC, clase funcional de la NYHA actual y detalles del tratamiento médico farmacológico.



**Fig. 1.** Diseño del estudio. BCRD: bloqueo completo de rama derecha, DFDVI: diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo, ECG: electrocardiograma, ETT: ecocardiograma transtorácico FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HC: historia clínica, IC: insuficiencia cardíaca, IM: insuficiencia mitral, MP: marcapasos, NYHA: New York Heart Association, TRC: terapia de resincronización cardíaca.

Control del dispositivo, registros y medidas ECG de superficie

A partir de la historia clínica de cada paciente se obtuvo el ECG más cercano previo a la fecha del implante del TRC (complejo QRS “pre TRC”, Figura 1). El día que el paciente concurrió al nuevo control se interrogó el dispositivo con programadores. De allí se extrajo el porcentaje de estimulación biventricular (%BiV). Se registraron dos nuevos ECG de 12 derivaciones estándar por cada paciente, con un electrocardiógrafo *FUKUDA DENSHI CARDIMAX FX-2111*, calibrado con velocidad del papel a 25 mm/s y a un voltaje de 0,1 mV por mm. El primero de los ECG se registró con el dispositivo de TRC con estimulación con la programación habitual del paciente (QRS estimulado). Para valorar la activación ventricular intrínseca (QRSi post TRC) se registró un segundo ECG a los 5 minutos de suspender de forma transitoria la estimulación, programando el dispositivo a modo de TRC apagado (ODO) o a demanda (VVI) a una FC de 40 ciclos por minuto. Luego del registro, el dispositivo se reprogramó a la configuración previa del paciente.

En estos ECG se constató la presencia o no de ritmo sinusal. Se solicitó a tres electrofisiólogos y un cardiólogo clínico con formación en electrofisiología que midieran la duración de los complejos QRS (mseg) en la que consideramos las derivaciones más representativas, ocultando cualquier dato que pudiera identificar a los pacientes, y asegurando que quienes medían los complejos QRS desconocieran la respuesta a la TRC.

### Variables estructurales (ETT)

Se tomó de la historia clínica previa del paciente el informe del ETT más cercano a la fecha al implante del TRC y previo al mismo. De estos informes se obtuvieron los datos de la FEVI pre TRC, el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (DFDVI pre TRC), y la presencia y grado de insuficiencia valvular mitral (IM pre TRC).

El mismo día del nuevo registro ECG, y tras interrogar el dispositivo, se realizó a cada paciente un nuevo ETT, con

un equipo de ultrasonido *General Electric Vivid iQ*, con un transductor de 3,5 MHz, de acuerdo con las recomendaciones de las directrices de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Se adquirieron imágenes en ventanas paraesternal izquierda y apical de cuatro y dos cámaras, con Doppler color. Un ecocardiografista, también ciego a los datos clínicos, interpretó las imágenes obtenidas, calculó la FEVI mediante método de Simpson biplano (FEVI post TRC), midió el DFDVI y definió la presencia y severidad de la insuficiencia mitral (IM post TRC).

### Definición de respuesta a la TRC

Se clasificó al paciente como “respondedor clínico” y/o “respondedor estructural” con base en los criterios más comúnmente utilizados para evaluar la respuesta a la TRC (13,16,29-31), según los cuales:

- “Respondedor clínico”: quien presentó mejoría subjetiva y mejoría (descenso) de por lo menos un nivel de clase funcional de la NYHA respecto al establecido previo al implante.
- “Respondedor estructural”: quien presentó disminución de los diámetros del VI de al menos un 15% y/o aumento de la FEVI de al menos un 10%.
- “Hiper respondedor”: quien presentó disminución de los diámetros del VI de un 30% y/o normalización de la FEVI.

### Análisis estadístico

La distribución normal de los datos se verificó mediante la prueba de normalidad de Anderson-Darling. Se presentan las variables continuas como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o mediana  $\pm$  rango intercuartilo (RIC) 25-75%, según corresponda. Las variables categóricas se presentan con frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar los cambios obtenidos en la variable continua de interés QRSi en respuesta a la TRC (análisis pre-post TRC) se utilizó prueba t o test de Wilcoxon para datos apareados, según correspondiera. Además, se procedió a comparar el comportamiento de la variable continua  $\Delta$ QRSi (QRS post TRC – QRS pre TRC en

mseg) entre los grupos de pacientes respondedores vs no respondedores (test de t pareado o test de Mann-Whitney, según correspondiera). Estos análisis se realizaron para la respuesta e hiper respuesta clínica-estructural (CE) en toda la muestra y en determinados subgrupos de pacientes (mujeres vs. hombres, QRS basal  $\geq 150$  mseg vs.  $< 150$  mseg, mujeres con QRS basal  $\geq 150$  mseg vs QRS  $< 150$  mseg, pacientes con vs. sin mejoría de la IM). Se consideró un valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. Para todos los análisis de construcción de gráficas se utilizó el software GraphPadPrism versión 9.0.

### Consideraciones éticas

Se respetaron los principios de la declaración de Helsinki y sus más recientes enmiendas para experimentación en humanos. Todos los pacientes evaluados fueron informados telefónicamente acerca del estudio, previo a concurrir. Al momento de realizar la evaluación presencial se obtuvo consentimiento informado escrito en todos los pacientes. El estudio y el consentimiento informado entregado a los pacientes fueron previamente aprobados por el comité de ética del Hospital de Clínicas.

## RESULTADOS

### Características de la población

Se incluyeron un total de 23 pacientes. Las variables clínicas, ecocardiográficas, vinculadas al dispositivo

implantado y electrocardiográficas presentan se encuentran en la Tabla 1.

Los pacientes de toda la muestra presentaron una distribución similar por sexo, 12 de ellos eran mujeres (52%). El tipo de cardiopatía subyacente fue isquémica en 4 pacientes (18%) y no isquémica en 19 (82%). La edad al momento del implante fue de  $60 \pm 12$  años mientras que la edad al momento del control fue  $64 \pm 12$  años. La media de seguimiento desde el implante hasta el control fue  $43 \pm 20$  meses, con un rango de 7 a 96 meses.

Se observó una alta tasa de cumplimiento de las medidas de tratamiento médico entre los pacientes; 73% de ellos recibían tratamiento simultáneo con betabloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) /antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) /sacubitril valsartán, y antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM). Todos los pacientes recibían BB al momento del control.

La duración del complejo QRS intrínseco previo a la TRC fue de 160 (150-170) mseg y posterior a la TRC de 160 (140-160) mseg. Nueve pacientes (39%) presentaron al menos una disminución de 10 mseg en la duración del QRSi. La máxima reducción fue de 40 mseg, y ocurrió en tres pacientes. Ocho pacientes mostraron aumento del QRSi y en seis se mantuvo igual.

| Variables clínicas                                    |                 |
|-------------------------------------------------------|-----------------|
| Sexo femenino, n (%)                                  | 12 (52)         |
| Edad al implante (años), media + DE                   | $60 \pm 12$     |
| Tiempo desde el implante (meses), media + DE          | $43 \pm 20$     |
| Etiología no isquémica (n, %)                         | 19 (82)         |
| Fármacos, n (%)                                       |                 |
| o IECA/ARA II                                         | 20 (86)         |
| o BB                                                  | 23 (100)        |
| o ARM                                                 | 18 (78)         |
| o TMO                                                 | 17 (73)         |
| CF NYHA pre TRC, n (%)                                |                 |
| o II                                                  | 9 (39)          |
| o III                                                 | 14 (61)         |
| Variables ecocardiográficas                           |                 |
| FEVI (%), media + DE                                  | $26,3 \pm 5,7$  |
| DFDVI (mm), media + DE                                | $66,6 \pm 12,7$ |
| IM al menos moderada, n (%)                           | 10 (43)         |
| Variables ECG                                         |                 |
| Duración QRS intrínseco (mseg), mediana (RIC 25-75)   | 160 (150-170)   |
| Duración QRS estimulado (mseg), media + DE            | $119 \pm 19$    |
| Estimulación ventricular BiV (%), mediana (RIC 25-75) | 99 (95-100)     |

**Tabla 1.** Características basales de la población estudiada (Pre TRC)

ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina; II ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoides; BB: betabloqueantes; BiV: bi ventricular; CF NYHA: Clase funcional de la New York Heart Association; DE: desviación estándar; DFDVI: diámetro de fin de diástole del VI; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IM: insuficiencia mitral; RIC: rango intercuartil; TMO: tratamiento médico óptimo; TRC: Terapia de resincronización cardíaca

**Análisis de la respuesta a la TRC**

En la Tabla 2 se caracterizan los pacientes respondedores a la TRC. Encontramos que 21 pacientes (91%) de nuestra serie fueron “respondedores clínicos”. El ΔQRSi en este grupo fue de  $-4,7 \pm 20,4$  mseg. En lo estructural-funcional, tanto el DFDVI como la FEVI mostraron mejoría en respuesta a la TRC durante el control realizado. El DFDVI disminuyó de  $66,6 \pm 12,7$  mm pre TRC a  $61,7 \pm 12,9$  mm post TRC, con un descenso de más del 15% en 7 pacientes (30,4%). La FEVI aumentó de  $26,3 \pm 5,7\%$  a  $41,6 \pm 13,4\%$ ; un aumento mayor al 10% ocurrió en 16 pacientes (70%).

Quince (65%) de los pacientes fueron considerados “respondedores”, al tener en cuenta tanto criterios estructurales como clínicos. El DFDVI se redujo significativamente, desde  $64,6 \pm 8,7$  mm a  $59,8 \pm 7,5$  mm y la FEVI aumentó de  $25,5 \pm 6,8\%$  inicial a  $40,6 \pm 9,5\%$  (Tabla 2). Encontramos 9 pacientes (39%) con comportamiento “hiper respondedor”. Todos ellos presentaron también respuesta clínica.

Como se ilustra en la Tabla 2, el análisis pre-post TRC en el total de los pacientes arrojó que la duración del QRS no mostró una variación significativa tras la TRC.

En la Figura 2 se ilustra un caso de la muestra, con medidas del QRSi antes y después de la TRC de un paciente “respondedor”.

**Análisis de subgrupos**

Existió una tendencia en la variación de la duración del QRSi tras la TRC en el subgrupo de mujeres, aunque sin alcanzar significancia estadística ( $p = 0,056$ , Figura 3B). Los cambios en la duración del QRSi no fueron mayores en quienes partían de un QRS basal  $\geq 150$  mseg ( $p = 0,65$ , Figura 3C). Cuando analizamos el subgrupo de mujeres que partieron de un QRS  $\geq 150$  mseg previo a la TRC se observó una disminución significativa del QRSi ( $p = 0,0195$ , Figura 3D).

No hubo asociación del cambio en la duración del QRSi pre y post TRC con la etiología no isquémica ( $p = 0,72$ ) ni con la edad. ( $p = 0,78$ ).

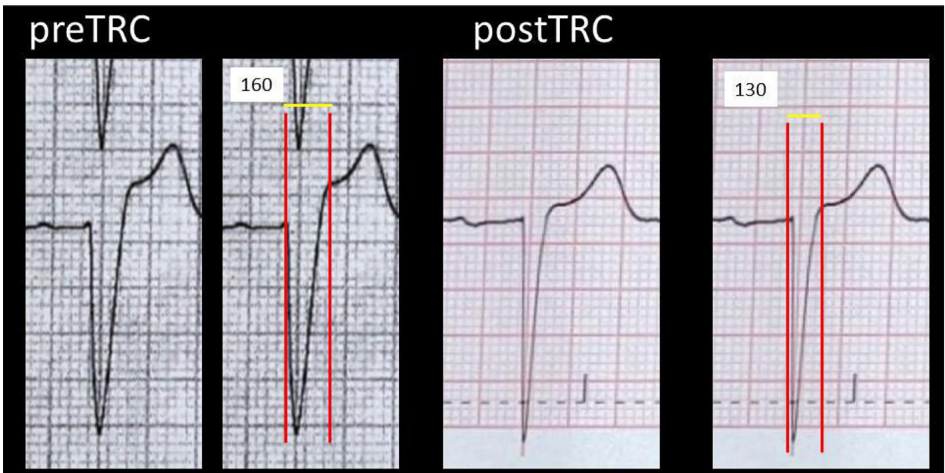
Comprobamos un ΔQRSi de  $-9,3 \pm 20,7$  mseg en el grupo de “respondedores” por criterios clínico-estructurales y de  $11,25 \pm 18,9$  mseg en el grupo de no respondedores ( $p = 0,027$ ). Esta diferencia fue algo más acentuada en el grupo de “hiper respondedores”, con un ΔQRSi de  $-14,44 \pm 17,40$  mseg ( $p = 0,026$ ). No hubo asociación significativa del ΔQRSi con la mejoría de la IM ( $p = 0,84$ ). (Figura 4)

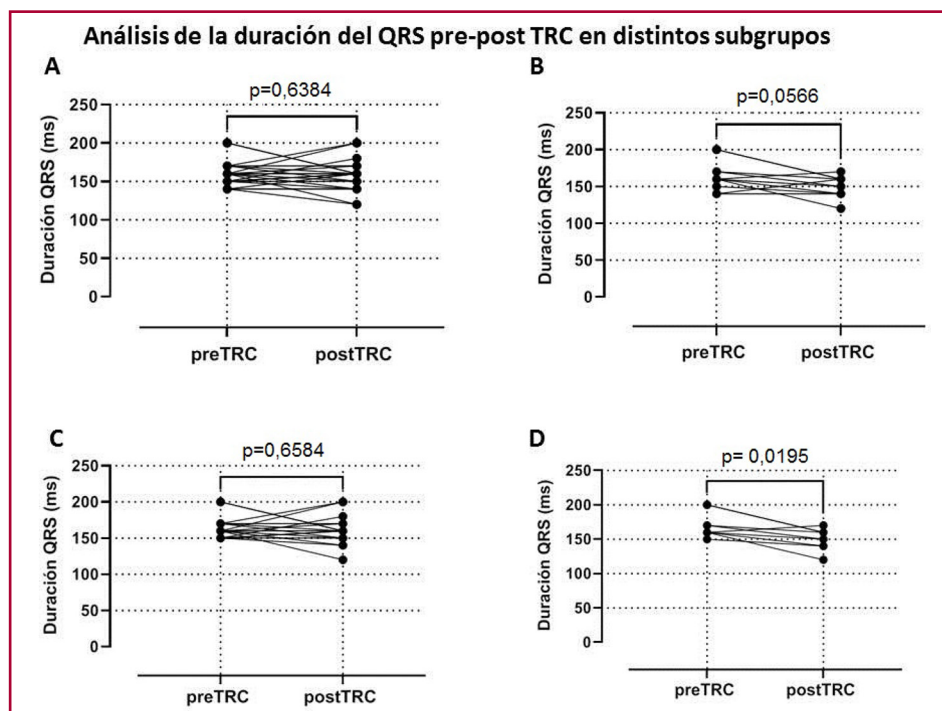
**Tabla 2.** Respuesta clínica y ECG a la TRC (análisis pre-post TRC)

| Parámetros de respuesta         | Pre TRC         | Post TRC        | Valor p |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|---------|
| <b>Variables estructurales</b>  |                 |                 |         |
| FEVI (%), media + DE            | $26,3 \pm 5,7$  | $41,6 \pm 13,4$ | <0,0001 |
| DFDVI (mm), media + DE          | $66,6 \pm 12,7$ | $61,7 \pm 12,9$ | <0,0001 |
| <b>Variables ECG</b>            |                 |                 |         |
| QRS (mseg), mediana (RIC 25-75) | 160 (150-170)   | 160 (140-160)   | 0,63    |

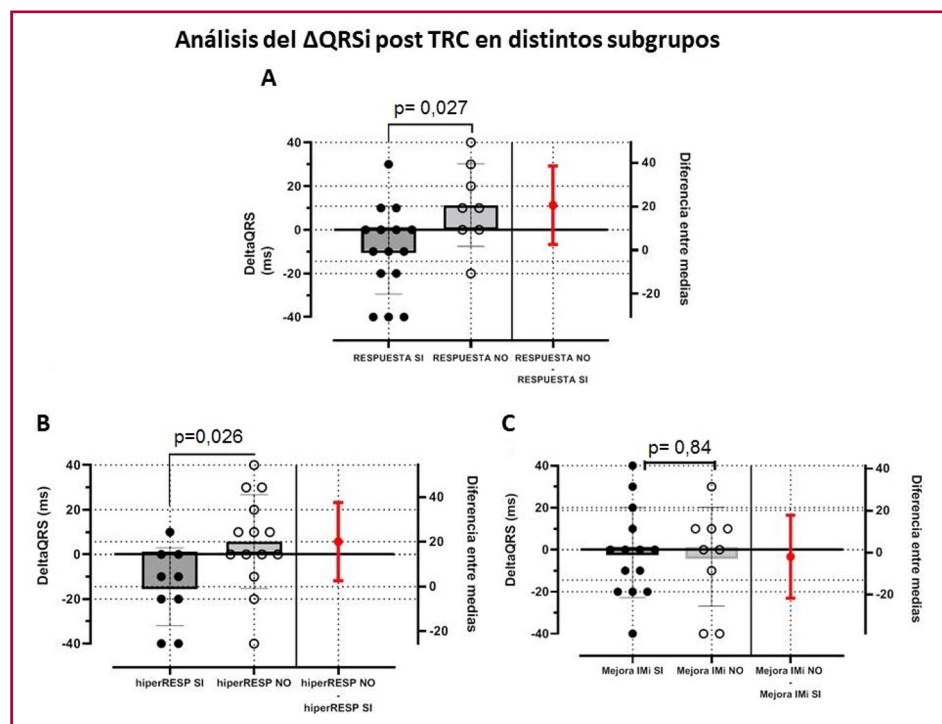
DFDVI: diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TRC: terapia de resincronización cardíaca

**Fig. 2.** Remodelado eléctrico reverso del ventrículo izquierdo previo y posterior a la TRC. (Se repiten las imágenes con calipers y medidas). Este paciente presentó un aumento de la FEVI de 28% a 52% y una disminución del DFDVI de 77 a 58 mm. TRC: terapia de resincronización cardíaca





**Fig. 3.** Se muestran las diferencias en el QRSi pre y post TRC en toda la población (A), en el subgrupo de mujeres (B), individuos que partían de un QRS 150mseg (C) y de mujeres que partían de un QRS 150 mseg (D). TRC: terapia de resincronización cardíaca



**Fig. 4.** Se muestran gráficos del QRSi por subgrupos. A: Respuesta clínico-estructural a la TRC; B: Hiper respondedores; C: Mejoría de la insuficiencia mitral. TRC: terapia de resincronización cardíaca

## DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, nuestra experiencia es la primera en caracterizar el fenómeno de remodelado eléctrico reverso en pacientes que reciben TRC a nivel local y regional.

Observamos una disminución en la duración del QRSi tras la TRC de por lo menos 10 mseg en nueve pacientes de la serie, si bien no tuvo significancia estadística. En estudios observacionales similares al nuestro, la reducción del QRS fue significativa, en general

asociada a un aumento de la FEVI. (21) El análisis de subgrupos arroja que el  $\Delta QRSi$  muestra una asociación con la respuesta clínico-estructural, más aún en aquellos pacientes que demostraron “hiper respuesta” a la TRC. Aún con las limitaciones del tamaño muestral, nuestros hallazgos permiten plantear la hipótesis de que el acortamiento del QRS va de la mano del remodelado reverso del VI, al mejorar la fisiología del sistema de conducción intraventricular. Se requieren nuevas investigaciones para evaluar esta hipótesis.

Demostramos una tendencia al mayor remodelado eléctrico en mujeres que presentaban un QRS inicial más ancho. Esto se encuentra en consonancia con lo observado para las definiciones tradicionales de respuesta. (1, 31-33)

Los mecanismos por los que ocurre el remodelado eléctrico reverso no son del todo conocidos. Podría postularse que las mejoras en el tamaño de las cavidades favorecen una conducción más rápida por el miocardio inespecífico. También se ha postulado que esto puede suceder por recuperación parcial o total del propio sistema de conducción especializado. (22, 33, 34) Otro posible efecto relacionado con la TRC es la disminución de la fibrosis cardíaca. (35) El interrogante de fondo también compete a los mecanismos fisiopatológicos del BCRI y sus múltiples variantes fisiológicas y anatómicas, un patrón electrocardiográfico que puede traducir una interrupción absoluta de la conducción por la rama izquierda del haz de His o un enlentecimiento por la misma, que podría resultar en una sobreexpresión de la rama derecha. (36)

El punto de corte a utilizar para definir el remodelado eléctrico es aún menos uniforme. Sebag y col. enrolaron de manera prospectiva 85 pacientes con indicación de TRC, y evaluaron variables clínicas, ecocardiográficas y electrocardiográficas antes y a los 12 meses de la TRC. Encontraron puntos de corte de 19 y 18 mseg, con sensibilidad y especificidad de 86/60% y 84/60%, respectivamente, para vincular el  $\Delta QRSi$  con la repuesta clínica y ecocardiográfica, respectivamente. Tras el análisis multivariado, un  $\Delta QRSi \geq 20$  mseg resultó ser un predictor independiente de respuesta ecocardiográfica. (26)

Demostramos una tendencia a la disminución del QRS nativo asociada a la mejoría de la IM, sin alcanzar significancia. El estudio de Karaca y col. encontró que el remodelado eléctrico reverso se asocia con la mejoría de la IM y la geometría del aparato valvular mitral. (34) Los autores plantean que, adicionalmente a la mejora secundaria por el ya conocido remodelado ventricular, la reversión de la disincronía de los músculos papilares sería responsable de un beneficio importante asociado a la TRC, y estaría en la base de la mejoría clínico-funcional.

Se requieren futuras investigaciones prospectivas para evaluar la respuesta clínica, estructural y eléctrica en varias subpoblaciones específicas de pacientes sometidos a TRC, en un intento por comprender mejor la fisiopatología de sus efectos. Consideramos que esto cobra mayor relevancia y que ameritará nuevos estu-

dios para conocer si el remodelado eléctrico reverso es similar o más acentuado en la era de la estimulación del sistema específico de conducción. (37, 38)

### 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/Material suplementario).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2021;42:3427-520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. Corrigendum to: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
4. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med* 2009;122:1023-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.022>
5. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespiello AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32520-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32520-5)
6. Leclercq C, Hare JM. Ventricular resynchronization: current state of the art. *Circulation* 2004;109:296-9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000113458.76455.03>
7. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:194-201. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01747-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01747-8)
8. Olshansky B, Day JD, Sullivan RM, Yong P, Galle E, Steinberg JS. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from the COMPANION Trial. *Heart Rhythm* 2012;9:34-9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.07.038>
9. Gervais R, Leclercq C, Shankar A, Jacobs S, Eiskjaer H, Johannessen A, et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:699-705. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp074>
10. Friedman DJ, Bao H, Spatz ES, Curtis JP, Daubert JP, Al-Khatib SM. Association Between a Prolonged PR Interval and Outcomes of Cardiac Resynchronization Therapy: A Report From the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*. 2016;134:1617-28. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022913>
11. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050496>
12. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, de Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
13. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.027>

14. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329-38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906431>
15. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-Resynchronization Therapy for Mild-to-Moderate Heart Failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009540>
16. Daubert JC, Saxon L, Adamson PB, Auricchio A, Berger RD, Beshai JF, et al. 2012 EHRA/HRS expert consensus statement on cardiac resynchronization therapy in heart failure: Implant and follow-up recommendations and management. *Heart Rhythm* 2012;9:1524-76. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.07.025>
17. Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, Shah A, Vilorio E, Brown MW, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:985-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955039>
18. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJW, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:483-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.032>
19. Steffel J, Ruschitzka F. Superresponse to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2014;130:87-90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006124>
20. Ellenbogen KA, Wilkoff BL, Kay GN, Lau CP, Auricchio A. Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization therapy. 5 ed. ELSEVIER. 2017;490-522. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-37804-8.00018-3>
21. Henrikson CA, Spragg DD, Cheng A, Capps M, Devaughn K, Marine JE, et. Evidence for electrical remodeling of the native conduction system with cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:591-5. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00717.x>
22. Dizon J, Horn E, Neglia J, Medina N, Garan H. Loss of Left Bundle Branch Block following Biventricular Pacing Therapy for Heart Failure: Evidence for Electrical Remodeling? *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10:47-50. <https://doi.org/10.1023/B:JICE.0000011484.61659.b1>
23. Qian Z, Qin C, Zou F, Xue S, Wang Y, Zhang X, et al. Complete electrical reverse remodeling of native conduction after resynchronization therapies. *Int J Cardiol*. 2022;357:81-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.045>
24. Stockburger M, Nitardy A, Fateh-Moghadam S, Krebs A, Celebi O, Karhausen T, et al. Electrical Remodeling and Cardiac Dimensions in Patients Treated by Cardiac Resynchronization and Heart Failure Controls. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:70-7. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00927.x>
25. Mischke K, Knackstedt C, Fache K, Reith S, Rana O, Saygili E, et al. Electrical remodelling in cardiac resynchronization therapy: decrease in intrinsic QRS duration. *Acta Cardiologica* 2011;66:175-80. <https://doi.org/10.1080/AC.66.2.2071248>
26. Sebag FA, Martins RP, Defaye P, Hidden-Lucet F, Mabo P, Daubert JC, et al. Reverse electrical remodeling by cardiac resynchronization therapy: Prevalence and clinical impact. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2012;23:1219-27. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2012.02376.x>
27. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Stempniewicz P, Han L, Berger RD. Antiarrhythmic effect of reverse electrical remodeling associated with cardiac resynchronization therapy. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011;34:357-64. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02974.x>
28. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS, Bailey JJ, Gorgels A, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part III: intraventricular conduction disturbances: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009;119:e235-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191095>
29. Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, McNitt S, Goldenberg I, Klein H, et al. Predictors of Super-Response to Cardiac Resynchronization Therapy and Associated Improvement in Clinical Outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2366-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.065>
30. Gold MR, Rickard J, Daubert JC, Zimmerman P, Linde C. Redefining the Classifications of Response to Cardiac Resynchronization Therapy: Results From the REVERSE Study. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2021;7:871-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.11.010>
31. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, Foster E, Goldberger JJ, Santucci P, et al. Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). *Circulation*. 2011;124:1527-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014324>
32. Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, de Marco T, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial. *Circulation* 2006;114:2766-72. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642892>
33. Yang XW, Hua W, Wang J, Liu ZM, Ding LG, Chen KP, et al. Native QRS narrowing reflects electrical reversal and associates with anatomical reversal in cardiac resynchronization therapy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2014;41:161-8. <https://doi.org/10.1007/s10840-014-9936-5>
34. Karaca O, Cakal B, Omaygenc MO, Gunes HM, Cakal SD, Kizilirmak F, et al. Native Electrocardiographic QRS Duration after Cardiac Resynchronization Therapy: The Impact on Clinical Outcomes and Prognosis. *J Cardiac Fail* 2016;22:772-80. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.04.001>
35. Sunman H, Canpolat U, Yorgun H, Ozkan A, Yalçın MU, Bayrak T, et al. Association between reverse electrical remodeling and cardiac fibrosis markers in patients with cardiac resynchronization therapy. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi* 2018;46:84-91. <https://doi.org/10.5543/tkda.2017.80236>
36. Tan NY, Witt CM, Oh JK, Cha YM. Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 364-77. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.008239>
37. Ponnusamy SS, Arora V, Namboodiri N, Kumar V, Kapoor A, Vijayaraman P. Left bundle branch pacing: A comprehensive review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:2462-73.
38. Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, Upadhyay GA, Krishnan K, Crossley G, et al. His Bundle Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:927-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.017>

# Síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría: importancia de la evaluación inicial de los parámetros de laboratorio

## *Multisystem Inflammatory Syndrome in children: the importance of evaluation of early laboratory parameters.*

JULIÁN RODRÍGUEZ KIBRIK<sup>1</sup>, MARIANA E. CAZALAS<sup>1</sup>, MARÍA LUCILA PETRILLO<sup>1</sup>, GONZALO G. GUÍÑAZÚ<sup>1</sup>, CLAUDIO MOROS<sup>1</sup>, HYON J. CHOE<sup>1</sup>, ALEJANDRO GOLDSMAN<sup>1</sup>, MARÍA GRIPPO<sup>MTSAC,1</sup>, ÁNGELA SARDELLA<sup>MTSAC,1</sup>, SILVIA BALEANI<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría (SIM-C) es una infrecuente entidad asociada a COVID-19 con un amplio espectro de presentación: desde un cuadro similar a la enfermedad de Kawasaki a una afectación multisistémica con shock. Se han descripto asociaciones entre valores de laboratorio y mala evolución, pero no existen puntos de corte que predigan la misma.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue describir y analizar las características de los pacientes con SIM-C y las relaciones de estas con los hallazgos de laboratorio.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio analítico y retrospectivo de niños internados con diagnóstico de SIM-C entre mayo 2020 y junio 2021 en el HNRG. Se estudiaron 32 pacientes, 17 femeninas (53,13%) y 15 masculinos (46,87%), edad promedio de 7,67 años (rango 0,5-14,91). Diez de los pacientes (31,25%) presentaron shock.

Se obtuvieron datos clínicos, ecocardiográficos y valores de troponina I ultrasensible, NT-proBNP, plaquetas y linfocitos al momento del diagnóstico; y se analizaron comparativamente entre quienes presentaron shock durante la evolución (Grupo 1) y quienes no (Grupo 2).

**Resultados:** La diferencia en un valor inicial de NT-proBNP elevado fue estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0,008$ ), en tanto que la troponina y el recuento de linfocitos y plaquetas, no. De los 13 pacientes que requirieron inotrópicos, el 58% presentó linfopenia inicialmente ( $p=0,006$  vs aquellos que no los necesitaron).

**Conclusiones:** Si bien la mortalidad debido al SIM-C es baja, la afectación cardiovascular y el compromiso hemodinámico en los pacientes que presentaron este síndrome puede ser frecuente. Poder contar con una herramienta de laboratorio ampliamente difundida para la categorización de pacientes podría ayudar a mitigar riesgos y obtener una derivación temprana a centros especializados.

**Palabras claves:** Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica - COVID-19/Complicaciones - Péptido Natriurético Encefálico - Linfopenia - Trombocitopenia - Niño - Preescolar

### ABSTRACT

**Background:** Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is an uncommon condition associated with COVID-19 with a wide spectrum of presentations, ranging from Kawasaki-like disease to multisystem involvement with shock. The association between the laboratory characteristics and unfavorable outcome has been described, but the cut-off points associated with higher risk have not yet been defined.

**Objective:** The aim of this study was to describe and analyze the characteristics of patients with MIS-C and their associations with the laboratory findings.

**Methods:** We conducted an analytical and retrospective study of pediatric patients hospitalized between May 2020 and June 2021 with diagnosis of MIS-C in Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (HNRG). The cohort was made up of 32 patients, 17 female (53.13%) and 15 male (46.87%); mean age was 7.67 years (range 0.5-14.91). Ten patients (31.25%) presented shock. Clinical and echocardiographic data and values of high-sensitive troponin I, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), platelets and lymphocytes at the time of diagnosis were obtained and compared between those with shock during evolution (group 1) and those without shock (group 2).

**Results:** There was a significant difference in baseline elevated NT-proBNP values between both groups ( $p = 0.008$ ), but not in troponin levels and lymphocyte and platelet counts. Of the 13 patients who required inotropic agents, 58% had baseline lymphopenia ( $p = 0.006$  vs those who did not require inotropic drugs).

**Conclusions:** Although mortality due to MIS-C is low, cardiac involvement and hemodynamic impairment may be common. The availability of a commonly used laboratory tool for patient categorization could help to mitigate risks and obtain early referral to specialized centers.

**Key words:** Systemic Inflammatory Response Syndrome - COVID-19/Complications - Natriuretic Peptide, Brain - Lymphopenia - Thrombocytopenia - Child- Child, Preschool

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:49-54. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20597>

Recibido: 27/09/2022 - Aceptado: 07/02/2022

**Dirección para separatas:** Rodríguez Kibrik. División Cardiología del Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Sánchez de Bustamante 1451, PB (CP 1425). C.A.B.A. - E-mail: [jota.rodriguez1@gmail.com](mailto:jota.rodriguez1@gmail.com)

<sup>1</sup> División Cardiología Infantil Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (HNRG).

## INTRODUCCIÓN

Desde la aparición del virus SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 se han descripto múltiples formas de presentación y síndromes asociados al mismo. Uno de los más agresivos en niños es el síndrome de inflamación multisistémico pediátrico (SIM-C o PIMS). Es una rara complicación que suele aparecer de 2 a 6 semanas luego de haber presentado una infección por SARS-CoV-2.

Inicialmente se pudo observar que los casos graves pediátricos eran escasos y que el virus productor de la enfermedad COVID-19, por lo general, no afectaba en forma grave a la población infantil. Luego comenzaron los reportes aislados sobre un síndrome similar enfermedad de Kawasaki incompleto o atípico, y un síndrome de shock tóxico, temporalmente relacionados a la infección por SARS-CoV-2. (1,2)

En la actualidad se considera que el espectro de presentación del SIM-C es amplio, desde un síndrome Kawasaki *like* a la afectación multisistémica con shock. La incidencia del cuadro Kawasaki *like* llega a ser de 3,7 a 30 veces mayor respecto a la incidencia habitual de enfermedad típica. (2,3) La afectación cardíaca -de cualquier índole- producida por el SIM-C es mayor a la producida por el Kawasaki típico; (4) varía entre el 30% y el 80% de los casos, (2,5-7) y es una de las que mayor morbimortalidad genera.

Se han descripto asociaciones entre valores de laboratorio y mala evolución de la enfermedad, (8,9) pero no existen puntos de corte definidos que predigan la misma.

El objetivo primario del estudio fue describir la presentación clínica y comparar parámetros de laboratorio iniciales entre pacientes con diagnóstico de SIM-C que presentaron shock y quienes no, en un centro pediátrico de referencia de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El objetivo secundario fue analizar la diferencia de positividad de troponina y del fragmento amino terminal del péptido B (NT-proBNP), y establecer puntos de corte para dichos parámetros.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico y retrospectivo de los pacientes internados entre mayo del 2020 y junio de 2021 con diagnóstico de SIM-C en el Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. En dicho período se internaron 32 pacientes.

La definición adoptada para la confirmación de casos de SIM-C fue la del Ministerio de Salud de la Nación (<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/casos-pediatria>):

- Presencia de fiebre por 3 o más días en pacientes entre 0-18 años con evidencia de haber padecido enfermedad por SARS-CoV-2; acompañado de dos o más de:
  1. Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
  2. Hipotensión o shock.
  3. Signos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecocardiográficos o elevación de la troponina y de BNP).
  4. Evidencia de coagulopatía: elevación de tiempo de pro-

trombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP), dímero D.

5. Síntomas gastrointestinales agudos (diarreas, vómitos o dolor abdominal)
- Junto a la presencia de marcadores de inflamación elevados: proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) o procalcitonina, y la ausencia de alguna causa evidente de inflamación.

Se obtuvieron datos clínicos, cardiológicos y de laboratorio de cada paciente a través del acceso a las historias clínicas (HC). Se clasificó a los pacientes en dos grupos de acuerdo a si presentaron shock durante la internación (Grupo 1) o no (Grupo 2- Control). Se consideró como shock a la hipotensión arterial (presión arterial < 2 DE del percentil 50 por sexo, talla y edad, Sociedad Argentina de Pediatría) refractaria a volumen, que haya requerido el uso de algún agente vasoactivo constatado en la HC.

Los parámetros de laboratorio analizados fueron la troponina I ultrasensible (reactivo VIDAS® TNHS, troponina I de alta sensibilidad- BioMerieux), NT-proBNP (VIDAS® NT-proBNP2- BioMerieux), plaquetas y linfocitos al momento del diagnóstico. Para el análisis de estos valores se utilizaron puntos de corte del laboratorio de referencia para catalogarlos como alterados: troponina > 19 ng/L; linfopenia: < 1000 linfocitos/mm<sup>3</sup>; trombocitopenia: plaquetas < 150.000/mm<sup>3</sup> y NT-proBNP > 300 pg/mL.

Se consideraron estos parámetros, pues según la bibliografía la troponina es marcador de daño cardíaco; la trombocitopenia presenta alto valor predictivo positivo para compromiso cardíaco; el NT-proBNP demostró tener correlación con disfunción cardíaca y la linfopenia grave tiene alta asociación con shock. (8-10)

En forma concomitante se evaluaron los estudios cardiológicos complementarios electrocardiograma (ECG) y ecocardiografía, para valorar parámetros de afectación cardíaca durante el proceso de la enfermedad. Para la definición de compromiso cardiológico se utilizó una síntesis de las definiciones aportadas por Pignatelli (5) y por Valverde (7): *presencia de alguna arritmia, extrasístoles supraventriculares o ventriculares, taquicardias auriculares o ventriculares – sostenidas o no–, bloqueo aurículo-ventricular (AV) de cualquier grado, alteraciones en la repolarización ventricular; caída en la función sistólica ventricular izquierda (medida por algún método); dilatación del ventrículo izquierdo (VI) por arriba de Z score + 2; insuficiencias valvulares; derrame pericárdico de cualquier índole; dilatación de arterias coronarias; o elevación de enzimas cardíacas - CPK-MB, troponina*. No se incluyó la taquicardia sinusal como daño de órgano dado lo inespecífico de dicho síntoma en paciente febriles.

Para la medición de la función ventricular sistólica izquierda se utilizó la fracción de acortamiento (FA) medida en modo M en un corte circunferencial del ventrículo izquierdo a nivel de los músculos papilares utilizando como referencia el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) y el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI): (DDVI-DSVI) / DDVI × 100. Se interpretó como disfunción sistólica a la caída de la FA por debajo de 30%.

## Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la población incluida y se estudiaron las diferencias entre el Grupo 1 y el Grupo 2. Las variables cualitativas se presentan como valor absoluto y porcentaje, y se compararon con la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar y se comparan con la prueba de t. Finalmente, a través de la construcción de curvas ROC, se analizó la capacidad de discriminar

minación para troponina y NT-proBNP entre ambos grupos, y se establecieron valores de corte. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS 25 Statistics (IBM, Chicago, IL).

### Consideraciones éticas

El trabajo de investigación fue observacional y retrospectivo, no se realizaron intervenciones en los pacientes por fuera de las normas y consensos de práctica clínica acorde a la patología. Se tomó como referencia a la ley 3301 de La Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la Declaración de Helsinki y a las guías de Buenas Prácticas Clínicas. Los datos se encuentran codificados de forma tal de mantener la confidencialidad de los pacientes (Ley n° 25.326).

## RESULTADOS

Se analizaron 32 pacientes con diagnóstico de SIM-C, de los cuales 15 fueron masculinos (46,9%) y 17 femeninos (53,1%). La edad promedio de presentación fue de 7,67 años (rango de 0,5 a 14,91 años). Las comorbilidades más frecuentes fueron cardiológicas y nefro-urológicas (Tabla 1). La mayoría de los pacientes presentaron serología positiva para SARS-CoV-2 (28 pacientes de 32); de los restantes cuatro, 2 tuvieron infección documentada previamente y los otros 2 nexo epidemiológico positivo para COVID-19.

En el Grupo 1 hubo 10 pacientes (31,2%) y 22 en el Grupo 2 (68,8%). No se obtuvo el valor inicial de NT-proBNP en tres pacientes (los tres del Grupo 2) y en solo un paciente no se registraron los valores iniciales de linfocitos y plaquetas (paciente del Grupo 1). La edad promedio en el Grupo 1 fue de 6,2 años, con rango de 2,41 a 10,16 años; para el Grupo 2 el rango fue más amplio, desde 0,5 a 14,91 años, con un promedio de 8,33 años. Cerca del 70% de los pacientes en ambos grupos eran de la Provincia de Buenos Aires. Al comparar las características basales de cada Grupo no se hallaron diferencias significativas en términos

de edad, distribución por sexo, procedencia y comorbilidades (Tabla 1).

Las comorbilidades más frecuentes fueron las cardiopatías congénitas (levo transposición de grandes vasos, comunicación interauricular, comunicación interventricular –operada, sin patología residual– y válvula mitral displásica sin disfunción), y antecedentes nefrourológicos (glomerulonefritis rápidamente progresiva, reflujo vesicoureteral grado 3, enfermedad renal crónica y una paciente monorrena con mielomeningocele).

Luego de obtener los datos clínicos, ecocardiográficos y de laboratorio de los pacientes, se compararon los resultados medios en cada grupo (Tabla 2, Figura 1). La estadía hospitalaria media fue de 11,6 días, significativamente mayor en los pacientes que presentaron shock con requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica (UCIP): 17 días vs. 9,2 días ( $p < 0,001$ ). En el Grupo 2 hubo dos pacientes con internaciones prolongadas de causa social. Un total de 13 niños requirieron el uso de algún agente inotrópico (por shock o por disfunción miocárdica sin shock).

La incidencia de afectación cardíaca fue del 84,4% (27 pacientes), todos ellos presentaron al menos un parámetro alterado. Dentro de los trastornos más frecuentemente observados encontramos la elevación de los valores de troponina I ultrasensible por encima de los valores de referencia del laboratorio (21 pacientes, 77%), insuficiencias valvulares mitral o aórtica de cualquier índole en 19 pacientes (70%), alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma (13 pacientes, 48%) y la disfunción sistólica (8 pacientes, 29,6%). La dilatación de las arterias coronarias se pudo apreciar en 4 pacientes (12,5%): 3 del Grupo 1 y 1 del Grupo 2 ( $p = 0,009$ ). Otras alteraciones observadas fueron el bloqueo AV de primer o segundo grado y el bloqueo incompleto de rama derecha; todos estos hallazgos se normalizaron luego de iniciado el tratamiento adecua-

**Tabla 1.** Características demográficas y comorbilidades

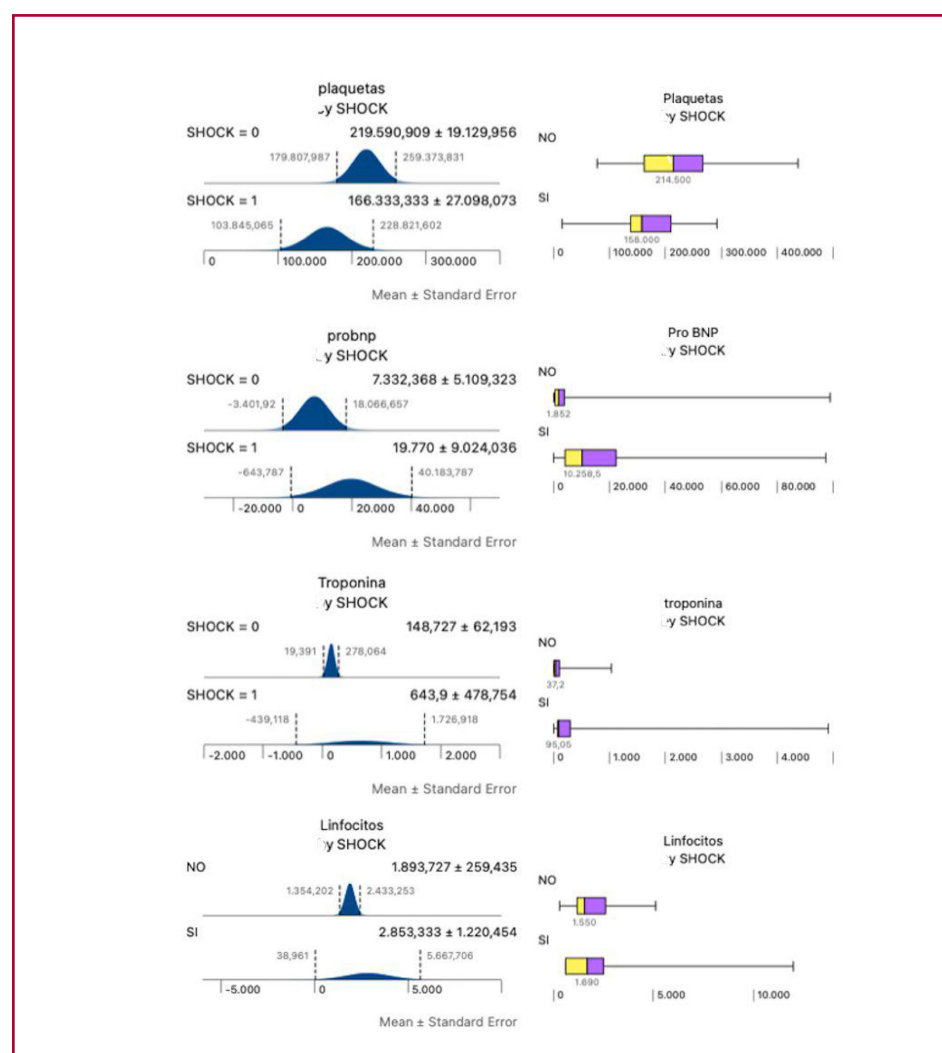
| Características basales | Grupo 1 (pacientes con shock)                                                                                                           | Grupo 2 (pacientes sin shock)                                                                                                                                                           | Valor de p |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Edad                    | 6,2 ± 0,77 años                                                                                                                         | 8,33 ± 0,99 años                                                                                                                                                                        | 0,20       |
| Sexo femenino           | 50%                                                                                                                                     | 54%                                                                                                                                                                                     | 0,80       |
| Procedencia (PBA)       | 70%                                                                                                                                     | 68%                                                                                                                                                                                     | 0,92       |
| Comorbilidades          | 2/10 pacientes: 1 mielomeningocele monorrena con válvula de derivación ventrículo peritoneal y 1 levo-transposición de grandes arterias | 6/22 pacientes: 1 CIV operada; 1 CIA desnutrida; 1 enfermedad renal crónica; 1 glomerulonefritis rápidamente progresiva; 1 válvula mitral displásica; 1 reflujo vesicoureteral grado 4. | 0,66       |

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; PBA: provincia de Buenos Aires

**Tabla 2.** Datos clínicos, ecocardiográficos y de laboratorio en los pacientes con y sin shock

|                                      | Grupo 1 (pacientes con shock) | Grupo 2 (pacientes sin shock) | Valor de p |
|--------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| Número de pacientes                  | 10                            | 22                            | –          |
| Días de internación                  | 17 ± 2,2 días                 | 9,2 ± 1,5 días                | <0,001     |
| Compromiso cardíológico              | 9 (90%)                       | 18 (81%)                      | 0,551      |
| Insuficiencia valvular izquierda     | 8 (80%)                       | 11 (50%)                      | 0,108      |
| Bloqueo AV 1° o 2° grado.            | 1 (10%)                       | 3 (13,6%)                     | 0,772      |
| Alteraciones de la repolarización †. | 4 (40%)                       | 9 (40%)                       | 0,964      |
| Derrame pericárdico                  | 8 (80%)                       | 5 (22,7%)                     | 0,001      |
| Dilatación coronaria                 | 3 (30%)                       | 1 (4,5%)                      | 0,009      |
| FA (%)                               | 31,7 ± 1,97                   | 39,2 ± 2,15                   | 0,027      |
| Troponina I (ng/L)                   | 643,7 ± 478,7                 | 171,3 ± 70,8                  | 0,188      |
| NT-proBNP (pg./mL)                   | 19 770 ± 9024                 | 7332,3 ± 5109,3               | 0,008      |
| Plaquetas (n/mm <sup>3</sup> )       | 166 333 ± 27 079              | 219 590 ± 19 129              | 0,154      |
| Linfocitos (n/mm <sup>3</sup> )      | 2853 ± 1220                   | 1893 ± 259                    | 0,766      |

† alteraciones de la repolarización: aplanamiento onda T, inversión onda T, supra desnivel ST-T, FA: fracción de acortamiento.



**Fig. 1.** A la izquierda de cada fila se muestra la distribución de un determinado valor (plaquetas, proBNP, troponina I de alta sensibilidad y linfocitos) expresado como media y error estándar según la presencia (1 o SI) o ausencia (0 o NO) de shock. A la derecha se muestra el gráfico de distribución de cada valor expresado como mediana y la dispersión de los valores también según la presencia (1 o SI) o ausencia (0 o NO) de shock.

SHOCK=0 No  
SHOCK=1 Sí

do. La función ventricular medida por FA fue menor en pacientes del Grupo 1:  $31,7 \pm 1,97$  vs.  $39,2 \pm 2,15\%$  ( $p = 0,027$ ). La presencia de derrame pericárdico constatado por ecocardiografía fue significativamente mayor en pacientes con shock ( $80\%$  vs  $22,7\%$ ;  $p = 0,001$ ).

El 30% (3/10) de los pacientes con shock presentaron trombocitopenia (recuento plaquetario  $<150$  mil/ $\text{mm}^3$ ) al ingreso, mientras que en el Grupo 2 la incidencia fue 13% (3/22),  $p = 0,138$ . La linfopenia (linfocitos  $<1.000/\text{mm}^3$ ) se encontró presente en 4 pacientes del Grupo 1 (40%) y en 4 del grupo control (18%), sin diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,14$ ). Entre quienes requirieron algún agente inotrópico, 7 de los 12 pacientes en quienes se obtuvo el valor inicial de linfocitos presentaron linfopenia (58,3%), mientras que entre los 19 pacientes que no requirieron drogas inotrópicas, solo 1 (5,2%) presentó linfopenia al momento del diagnóstico ( $p = 0,006$ ). La linfopenia presentó especificidad de 95% y valor predictivo positivo de 88% para el uso de inotrópicos. En términos de valores absolutos de plaquetas y linfocitos no hubo diferencias entre ambos grupos.

La troponina I Ultrasensible se encontró elevada ( $>19$  ng/L) en 21/32 pacientes (65,6%), en el 80% (8/10) de los pacientes del Grupo 1 y en el 59% (13/22) del Grupo 2. El valor medio de troponina varió entre ambos grupos, si bien fue mayor en el Grupo 1, no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,188$ ). Al definir el mejor valor de corte por curva ROC –troponina I 50 ng/L– y emplearlo en forma dicotómica (positivo-negativo) pudimos apreciar una tasa de positividad en el Grupo 1 del 80% y del 31,8% en Grupo 2 ( $p = 0,01$ ).

Con el punto de corte establecido para NT-proBNP por el laboratorio de referencia (se considera elevado un valor  $>300$  pg./mL), se observó una positividad al inicio del 90% (9/10) en pacientes con shock, y del 89% (17/19) testeados en el grupo control. El valor medio de NT-proBNP fue significativamente más elevado en los pacientes con shock ( $19.770$  vs  $7.332$  pg./mL,  $p = 0,008$ ).

En análisis con curva ROC, el mejor valor de corte de NT-proBNP para predecir shock fue 3900 pg./mL. Se utilizaron conjuntamente este valor de corte y el de troponina I ultrasensible ajustada (50 ng/L), y se analizó a los pacientes en forma dicotómica: ambos valores positivos vs. cualquier otra combinación. La combinación presentó un valor predictivo negativo (VPN) del 86% para shock.

## DISCUSIÓN

Describimos 32 pacientes que reunieron criterios de SIM-C. Las características de la población en cuanto a edad de presentación y distribución por sexo son similares a las descritas en otras series, (6-8,11-13) con un ligero predominio de pacientes femeninos. Los pacientes del Grupo 1 presentaron una edad promedio menor. En tanto que el 31% presentó shock durante

su evolución, el 40% de los pacientes requirió el uso de algún agente inotrópico.

El compromiso cardíaco no difirió respecto de otras publicaciones y se manifestó en torno al 84%; en tanto que la incidencia reportada internacionalmente de dilatación de arterias coronarias fue del 8-24%, en nuestra serie el valor alcanzó el 12,5%. (4,5,8,11,14,15) El derrame pericárdico estuvo presente en el 40% de los pacientes, y se encontraron diferencias significativas en la presencia de este entre el Grupo 1 y el Grupo 2.

La gran diferencia entre los trabajos de Valverde y Pignatelli en la definición de compromiso cardiológico radica en la clasificación de las insuficiencias valvulares; es más restrictivo el criterio de Pignatelli al incluir únicamente insuficiencias moderadas o graves. Si bien amplía el número total de pacientes con compromiso cardíaco, creemos que las insuficiencias valvulares izquierdas triviales, leves o moderadas, al haber revertido una vez cumplido el tratamiento, deben ser consideradas como marcador de daño de órgano.

Pese a haber sido reportadas muertes debido a esta patología, en nuestra serie no hubo óbitos. (5)

Pignatelli encontró que los valores elevados de troponina y la trombocitopenia tuvieron alta sensibilidad y valor predictivo negativo para requerimiento de estadía en UCIP. En nuestra serie los pacientes con valores promedio más altos de Troponina y NT-proBNP y con valores más bajos de plaquetas presentaron una evolución desfavorable con shock, aunque el único valor estadísticamente significativo fue el de NT-proBNP. Tras ajustar por curvas ROC, la troponina elevada también mostró estar relacionada con shock.

Al analizar datos de laboratorio en relación con el uso de agentes inotrópicos los resultados son similares a la bibliografía internacional (descrita en pacientes con requerimiento de UCIP): tanto la troponina I ultrasensible ( $p = 0,029$ ), como el NT-proBNP ( $p = 0,002$ ) y la linfopenia ( $p < 0,001$ ), mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes que requirieron el uso de algún agente inotrópico y quienes no.

De acuerdo a nuestra experiencia, consideramos que el rol del cardiólogo infantil sigue siendo clave a la hora de pensar la mejor terapéutica para cada paciente. El posible compromiso cardiológico hace que tanto la toma de muestra para laboratorio como la realización de un ECG y un ecocardiograma deban ser rutinarios al ingreso hospitalario.

La fortaleza de este estudio radica en la adquisición de la mayoría de datos buscados, ya que fueron pocos los valores perdidos en contexto de la emergencia sanitaria por la pandemia. Las características generales de la población no fueron significativamente diferentes a las poblaciones reportadas en otros estudios. Los datos obtenidos que fueron estadísticamente significativos pueden correlacionarse con peor evolución clínica de los pacientes con SIM-C.

La principal debilidad es el número de pacientes y el diseño retrospectivo del estudio. Si bien no todos los centros tienen la disponibilidad de dosar troponina o NT-proBNP, la fórmula leucocitaria y el recuento de plaquetas se encuentran ampliamente disponibles.

## CONCLUSIÓN

El SIM-C puede afectar cualquier órgano. En nuestro estudio observamos una alta incidencia de compromiso cardíológico y diferencias significativas en la dilatación de arterias coronarias y la presencia de derrame pericárdico entre quienes presentaron shock y quienes no; por lo que consideramos que la evaluación inicial por un cardiólogo infantil es vital en el manejo de los pacientes. La presencia de linfopenia o valores elevados de NT-proBNP y troponina deben ser tenidos en cuenta para el abordaje terapéutico inicial tanto en centros periféricos como en hospitales de referencia.

## 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/Material suplementario).

## Financiamiento

No existió financiamiento alguno para la realización de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID 19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Ensínck G, Gregorio G, Flores RM, Crowe CI, Clerico Mosina P, Curi C, et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 [Consensus on treatment of multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19]. *Arch Argent Pediatr* 2021;119:S198-S211. <https://doi.org/10.5546/aap.2021.s198>
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>
- Pignatelli R, Antona CV, Rivera IR, Zenteno PA, Acosta YT, Huertas-Quiñones M, et al. Pediatric multisystem SARS COV2 with versus without cardiac involvement: a multicenter study from Latin America. *Eur J Pediatr* 2021;180:2879-88. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04052-9>
- Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA* 2021;325:1074-87.
- Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143:21-32. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3634853>
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
- Kavurt AV, Bağrı D, Gül AE, Özdemiroğlu N, Ece İ, Çetin İİ, et al. Echocardiographic Findings and Correlation with Laboratory Values in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. *Pediatr Cardiol* 2022;43:413-25. <https://doi.org/10.1007/s00246-021-02738-3>
- Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020;142:429-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
- Bautista-Rodriguez C, Sanchez-de-Toledo J, Clark BC, Herberg J, Bajolle F, Randan PC, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. *Pediatrics* 2021;147:e2020024554. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-024554>
- Bellino S, Punzo O, Rota MC, Del Manso M, Urdiales AM, Andrianou X, et al. COVID-19 Disease Severity Risk Factors for Pediatric Patients in Italy. *Pediatrics* 2020;146:e2020009399. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-009399>
- Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2021;49:148-52. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.076>
- Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021;41:19-32. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>

# Estudio preliminar de correlación fenotipo-genotipo en miocardiopatías de pacientes derivados a un centro de alta complejidad del conurbano bonaerense

## *A Preliminary Study of the Phenotype-Genotype Correlation in Cardiomyopathies in Patients Referred to a Tertiary Healthcare Center in the Suburbs of Buenos Aires*

GISELA M. STREITENBERGER<sup>MTSAC,1, </sup>, GRACIELA R. REYES<sup>1</sup>, MARIA P. VELAZCO<sup>1</sup>, VIVIANA PASQUEVICH<sup>1</sup>, MARIELA DE SANTOS<sup>1</sup>, MARCOS GRANILLO FERNÁNDEZ<sup>1</sup>, MAURICIO POTITO<sup>1</sup>, PABLO KOCIUBINSKI<sup>2, </sup>, JAVIER MARIANI<sup>MTSAC,1, </sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Las miocardiopatías se definen como un trastorno del miocardio en el que el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal, en ausencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial (HTA), enfermedad valvular y enfermedad cardíaca congénita. Estas enfermedades son relativamente frecuentes, y suponen una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel global.

Aunque el estudio genético se recomienda para el cribado familiar, la falta de datos robustos sobre asociaciones genotipo-fenotipo específicas ha reducido su impacto en el manejo clínico.

**Objetivos:** El objetivo de este estudio es analizar la frecuencia de mutaciones en una población de pacientes con miocardiopatía derivados a un centro de alta complejidad y el análisis de la correlación genotipo-fenotipo en las mutaciones identificadas.

**Material y métodos:** Se estudiaron en forma prospectiva 102 pacientes con sospecha de miocardiopatía hipertrófica (MCH) familiar, de los cuales 70 constituían casos índices, de una cohorte ambispectiva de pacientes con miocardiopatías controladas en un hospital público de alta complejidad de tercer nivel de atención de la provincia de Buenos Aires, desde enero 2012 al 30 agosto 2022.

**Resultados:** De 102 pacientes 83 fueron considerados afectados. De ellos, 31 eran MCH y 52 fenocopias, sin diferencia en el pronóstico. Se realizó estudio genético en 77 pacientes, de los cuales 57 presentaron mutaciones reconocibles, en el 80% de los casos coincidentes con un Score de Mayo  $\geq 3$ . Se detectaron 28 variantes de significado incierto.

**Conclusiones:** Se comprobó que realizar estudio molecular guiado por el Score de Mayo permitió obtener un alto grado de probabilidad de detectar mutaciones. Se evidenció la importancia del estudio molecular debido a la existencia de solapamiento fenotípico y genotípico de las miocardiopatías. El conocimiento de la variante genética causal actualmente no afecta el manejo clínico de la mayoría de los pacientes con MCH, pero es de ayuda ante un pequeño grupo de genes que tienen opciones de tratamiento.

**Palabras clave:** Cardiomiopatías - Cardiomiopatía Hipertrófica - Sarcómeros - Estudio de Asociación Genética - Pruebas Genéticas

### ABSTRACT

**Background:** Cardiomyopathies are defined as a disorder of the myocardium in which the heart muscle is structurally and functionally abnormal, in the absence of coronary artery disease, hypertension (HT), valvular heart disease and congenital heart disease. These diseases are relatively common and a major cause of morbidity and mortality worldwide.

Although genetic testing is recommended for family screening, lack of solid data on specific genotype-phenotype associations has reduced its impact on clinical management.

**Objectives:** This study aims to analyze the frequency of mutations in a population of patients with cardiomyopathy referred to a tertiary healthcare center and to analyze the genotype-phenotype correlation of the identified mutations.

**Methods:** We prospectively included 102 patients with suspected familial hypertrophic cardiomyopathy (HCM), 70 of which were index cases, from an ambispective cohort of patients with cardiomyopathies treated in a tertiary healthcare public hospital in the province of Buenos Aires, from January 2012 to August 30, 2022.

**Results:** Of 102 patients, 83 were considered affected. Of these, 31 were HCM and 52 were phenocopies, with no difference in prognosis. A genetic study was carried out in 77 patients, of whom 57 presented recognizable mutations, in 80% of the cases coinciding with a Mayo Score  $\geq 3$ . Twenty-eight variants of uncertain significance were detected.

**Conclusions:** It was confirmed that molecular testing guided by the Mayo Score provided high probability of detecting mutations. Molecular testing proved to be important due to the phenotypic and genotypic overlap in cardiomyopathies. Understanding the causative genetic variant, nowadays, does not affect the clinical management of most HCM patients, but is helpful in a small group of genes with treatment options.

**Key words:** Cardiomyopathies - Cardiomyopathy Hypertrophic/genetics - Sarcomeres - Genetic Association Studies - Genetic Testing

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:55-69. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20598>

Recibido: 02/12/2022 - Aceptado: 30/01/2023

Dirección para correspondencia: Gisela Streitenberger - E-mail: gisestreitenberger@yahoo.com.ar

<sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Néstor Kirchner. Av Calchaquí 5401, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Servicio de Diagnóstico y Tratamiento por Imágenes - Área Cardioresonancia magnética. Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Néstor Kirchner. Av Calchaquí 5401, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

## INTRODUCCIÓN

Las miocardiopatías se definen como un trastorno del miocardio en el que el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal, en ausencia de enfermedad arterial coronaria, hipertensión arterial (HTA), enfermedad valvular y enfermedad cardíaca congénita. Estas enfermedades son relativamente frecuentes, y suponen una importante causa de morbimortalidad a nivel global. (1)

Existen diferentes clasificaciones que pretenden ayudar a distinguir algunas miocardiopatías de otras, aunque muchas veces resultan más un factor de confusión que una ayuda en la clasificación. (2,3)

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad primaria del miocardio producida por mutaciones de genes que codifican proteínas del sarcómero, con una prevalencia estimada de hasta 1/200-500 personas, a menudo hereditaria, con una expresión genética y fenotípica compleja y una historia natural, que afecta a ambos sexos. (4-7)

Se han descrito miles de mutaciones en más de 50 genes en asociación con la MCH, aunque la frecuencia de mutaciones identificadas es variable en diferentes estudios y los datos disponibles en nuestro medio son escasos. (4-7)

Los mecanismos por los cuales las variantes del sarcómero dan como resultado el fenotipo clínico no se han dilucidado aún. Los genes del sarcómero desencadenan cambios en el miocardio, que conducen a hipertrofia y fibrosis, un ventrículo pequeño y rígido con rendimiento sistólico y diastólico deteriorado a pesar de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada. Diversas características, como arterias coronarias intramurales anormales responsables de la isquemia y las anomalías de la válvula mitral, parecen no tener una asociación directa con las variantes del sarcómero. (4-7)

Se cree que los pacientes que carecen de una variante patogénica tienen MCH no mendeliana y probablemente tienen un mejor pronóstico que los pacientes con mutaciones patogénicas sarcoméricas. Identificar la base genética de la MCH crea oportunidades para comprender cómo se desarrolla la enfermedad y cómo interrumpir su progresión. (5)

Aunque el estudio genético se recomienda para el cribado familiar, la falta de datos robustos sobre asociaciones genotipo-fenotipo específicas ha reducido su impacto en el manejo clínico. (5)

El objetivo de este estudio es analizar la frecuencia de mutaciones en una población de pacientes con miocardiopatía derivados a un centro de alta complejidad y el análisis de la correlación genotipo-fenotipo en las mutaciones identificadas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Sujetos del estudio

Se estudiaron en forma prospectiva 102 pacientes con sospecha MCH familiar, de los cuales 70 constituían casos índice,

de una cohorte ambispectiva de pacientes con miocardiopatías controladas en un hospital público de alta complejidad de tercer nivel de atención de la provincia de Buenos Aires desde enero de 2012 al 30 agosto de 2022.

El diagnóstico de MCH se realizó de acuerdo con los criterios de la OMS y del grupo de trabajo de enfermedad miocárdica y pericárdica de la Sociedad Europea de Cardiología. (1)

Los “afectados” de MCH eran aquellos que presentaban 1 criterio mayor electrocardiográfico (ECG) o en la ecocardiografía transtorácica (ETT), o 2 criterios menores ETT más 1 menor ECG, o 2 criterios menores ECG más 1 menor ETT. (7)

A los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía se les realizó historia clínica y familiar incluyendo 3 generaciones, exploración física, genograma, ECG, ETT, ECG Holter (en afectados), ergometría o test cardiopulmonar de esfuerzo (en afectados), hemograma y bioquímica completa con NT-proBNP y Troponina (en afectados).

### Parámetros ecocardiográficos

Los estudios se realizaron con un Ecocardiógrafo Epiq 7 CVx 3D (Philips Medical Systems) utilizando un transductor S5-1. Se obtuvieron mediciones de la FEVI y función diastólica de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. (8,9)

Una FEVI <52% en hombres y <54% en mujeres fue considerada deprimida.

El análisis de *Speckle-tracking* se realizó de acuerdo con las recomendaciones vigentes del consenso EACI/ASE. (10) Los bucles de cine a partir de tres vistas apicales del VI estándar (cuatro, dos y tres cámaras) se registraron utilizando imágenes con armónicas en escala de grises, con la mayor velocidad de cuadros posible (55-90 cuadros/seg). El análisis de los archivos grabados se realizó off line por un ecocardiografista experimentado no cegado al diagnóstico del paciente.

El *strain* longitudinal global (SLG) por 2D se evaluó en 16 segmentos promediados del VI (Software para el post-procesado del strain: TOMTEC. Dynamic Heart Model). El operador ajustó manualmente la región de interés en segmentos que no se pudo rastrear correctamente. Valor normal de SLG global Philips:  $-21 \pm 2\%$ .

### Cardioresonancia magnética (CRM)

Se empleó un equipo Philips Medical Systems Achieva Serie X de 3T. Se tomaron imágenes anatómicas del corazón con secuencias Sangre Negra y Sangre Blanca. Se realizó estudio funcional con imágenes de cine gatilladas. Se realizaron adquisiciones con secuencias de realce en T2 y en T1, supresión grasa, secuencia con TE variable y Tagging. Con la inyección de gadolinio (dosis total: 0,2 mmol/kg) se realizaron secuencias de primer paso (0,1 mmol/kg) e imágenes tardías (Realce Tardío), que luego fueron post-procesadas y evaluadas con el programa Extended MR Space 2.6.3.3.

### Análisis mutacional

Se utilizó la puntuación de predictor de genotipos de HCM de Mayo (Score de Mayo), para predecir el rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas y guiar el uso del método NGS (secuenciación de nueva generación). (11,12)

Se realizó test molecular a aquellos con Score de Mayo  $\geq 3$  (rango de -1 a 5) o a los familiares de pacientes con mutaciones positivas. Se invitó a familiares de primer grado a realizar un estudio clínico, ECG y ETT, para identificar a los afectados, a los que se les ofreció realizar estudio genético.

El componente técnico de la secuenciación confirmatoria lo realizó *Invitae Corporation* a partir de muestras de saliva recogidas mediante un hisopado bucal. La clasificación de

variantes identificadas se realizó con pautas del *American College of Medical Genetics and Genomics*. (13)

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

### Estudio de la correlación genotipo-fenotipo

Para la descripción de las características fenotípicas se utilizó la clasificación de Maron con los cuatro fenotipos clásicos, según la ubicación y el grado de hipertrofia. (14)

Para correlacionar fenotipo (F) con genotipo (G) se utilizó la clasificación de Lever que permite evaluar la probabilidad pretest según subtipo anatómico. (15)

Se definió MCH obstructiva cuando presentaba un gradiente de presión intraventricular significativo ( $\geq 30$  mmHg) en reposo, obstructiva latente cuando el gradiente se evidenciaba después de maniobras de provocación (Valsalva/ de pie/ejercicio) y no obstructivas a aquellas con gradiente  $< 30$  mmHg.

Definiciones en ANEXO.

### Eventos cardiovasculares

Se definió como eventos cardiovasculares (ECV) la presencia o ausencia de los siguientes:

- Necesidad de colocación de cardiodefibrilador implantable (CDI) o marcapasos
- Muerte súbita
- Internación por causa cardiovascular
- Miectomía septal o ablación septal con alcohol

El seguimiento se realizó durante 3 años posterior al diagnóstico mediante controles clínicos por consultorios externos o llamados telefónicos.

### Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico Epi Info para PC versión 7.2.4.0 y Statistix 7.

Las variables cualitativas se describieron utilizando números y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron utilizando media y desvío estándar o mediana y rango intercuartilo (RIC), dependiendo de si la distribución era normal o no respectivamente.

Para las comparaciones entre grupos se utilizó el test de Student para variables continuas con distribución normal, y pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) para variables continuas con distribución no normal; y test de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) o test exacto de Fisher en el caso de variables categóricas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

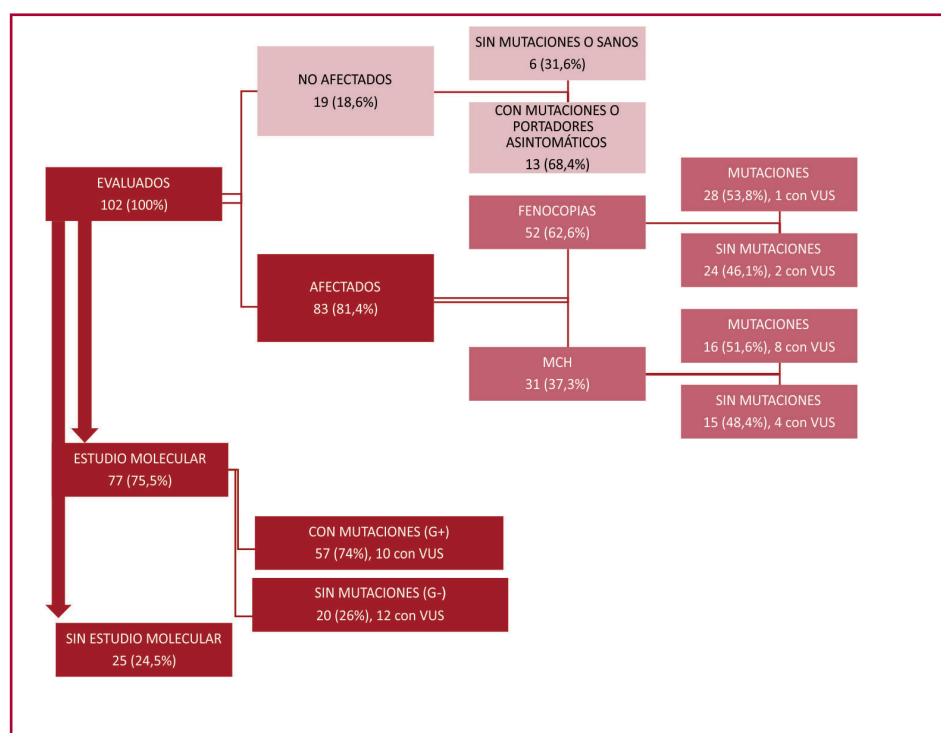
### RESULTADOS

Se evaluaron 102 pacientes. El diagrama del flujo diagnóstico se presenta en la Figura 1.

La presencia de fenotipo compatible con MCH se determinó en base a los criterios eléctricos y ecocardiográficos. Se clasificó a los pacientes en dos grupos: “afectados” ( $n = 83$ , 81,4%, IC 95% 72,4-88,4%) y “no afectados” (19, 18,6%, IC95% 11,6- 27,5%) (Tabla 1A).

La edad media de diagnóstico de los síntomas fue de  $39 \pm 16,7$  años, con inicio más temprano en las mujeres ( $34,7 \pm 15$  años;  $p < 0,001$ ), aquellos con antecedentes familiares ( $36,7 \pm 16$  años;  $p < 0,001$ ) y variantes patogénicas en TNNT2.

**Fig. 1.** Diagrama de flujo diagnóstico



**Tabla 1.** Características de la población estudiada**A.** Parámetros clínicos y electrocardiografía

| Parámetros clínicos     | Pacientes<br>(n = 102) | Afectados<br>(n = 83) | No afectados<br>(n = 19) | p      |
|-------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|--------|
| Edad actual (años)      | 45 ± 16                | 47,6 ± 16             | 33,7 ± 10                | <0,001 |
| Edad Diagnóstico (años) | 39 ± 16,7              | 41,9 ± 16             | 28,8 ± 14                | 0,001  |
| Sintomáticos            | 83 (97,6%)             | 81 (97,6%)            | 2 (10,5%)                | <0,001 |
| Sexo femenino           | 56 (54,9%)             | 40 (48,2%)            | 16 (84,2%)               | 0,003  |
| Antecedentes familiares | 71 (69,6%)             | 52 (62,6%)            | 19 (100%)                | <0,001 |
| Peso (kg)               | 70 ± 18                | 70 ± 18               | 69 ± 18                  | 0,9    |
| Hipertensión arterial   | 24 (23,5%)             | 23 (27,7%)            | 1 (5,3%)                 | 0,02   |
| TAS (mmHg)              | 107 ± 16,8             | 105 ± 16              | 117 ± 14                 | 0,005  |
| Obesidad                | 22 (21,5%)             | 18 (21,7%)            | 4 (21%)                  | 0,6    |
| FC (latidos/minuto)     | 71,6 ± 15              | 71,3 ± 16             | 73,2 ± 8,3               | 0,62   |
| Diabetes                | 8 (7,8%)               | 7 (8,4%)              | 1 (5,2%)                 | 0,53   |
| Dislipidemia            | 10 (9,8%)              | 10 (12%)              | 0                        | 0,11   |
| Disnea CF ≥II NYHA      | 80 (78,4%)             | 80 (96,4%)            | 0                        | <0,001 |
| Ángor                   | 38 (37,2%)             | 37 (44,5%)            | 1 (5,3%)                 | <0,001 |
| Síncope                 | 50 (49%)               | 48 (57,8%)            | 2 (10,5%)                | <0,001 |
| Enfermedad coronaria    | 4 (3,9%)               | 4 (4,8%)              | 0                        | 0,43   |
| Valor BNP (pg./mL)      | 986 (122-3237)         |                       |                          |        |
| Troponina I             | 12,5 (4-59,5)          |                       |                          |        |
| Electrocardiograma      |                        |                       |                          |        |
| Anormal                 | 88 (86,3%)             | 82 (98,8%)            | 6 (31,6%)                | <0,001 |
| T negativas             | 34 (33,3%)             | 33 (39,7%)            | 1 (5,3%)                 | <0,001 |
| Signos HVI              | 54 (52,9%)             | 51 (61,4%)            | 3 (15,8%)                | <0,001 |
| BCRI                    | 12 (11,7%)             | 12 (14,4%)            | 0                        | 0,07   |
| BCRD                    | 4 (3,9%)               | 4 (4,8%)              | 0                        | 0,43   |
| HBAI                    | 23(22,5%)              | 23 (27,7%)            | 0                        | <0,001 |
| Patron QS               | 52 (50,9%)             | 51 (61,4%)            | 1 (5,3%)                 | <0,001 |
| Microvoltaje            | 25 (24,5%)             | 25 (30,1%)            | 0                        | 0,01   |
| Ritmo sinusal           | 92 (90,2%)             | 73 (87,9%)            | 19 (100%)                | 0,24   |
| FA parox. o permanente  | 18 (17,6%)             | 18 (21,7%)            | 0                        | 0,01   |
| Taquicardia ventricular | 12 (11,7%)             | 12 (14,4%)            | 0                        | 0,07   |
| Ecocardiografía         |                        |                       |                          |        |
| FEVI normal             | 78 (76,5%)             | 59 (71%)              | 19 (100%)                | <0,001 |
| FEVI (%)                | 62 (55-66)             | 60 (52-67)            | 66 (61-70)               | 0,03   |
| Hipertrofia VI          | 61 (59,8%)             | 61 (73,5%)            | 0                        | <0,001 |
| Dilatación AI           | 79 (77,4%)             | 76 (91,5%)            | 3 (15,8%)                | <0,001 |
| Disfunción diastólica   | 82 (80,4%)             | 80 (96,4%)            | 2 (10,5%)                | <0,001 |
| Relación E/e´           | 11,6 ± 4,6             | 12,7 ± 4,2            | 6,6 ± 1,7                | <0,001 |
| SLG promedio (%)        | 17 (12-20)             | 16 (10-19)            | 22 (20-22)               | <0,001 |

AI: aurícula izquierda; BCRD: bloqueo completo de rama derecha; BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; BNP: péptido natriurético B; CF: clase funcional; FA: fibrilación auricular; HBAI: hemibloqueo anterior izquierdo; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FSVI: Función sistólica ventricular izquierda; parox: paroxística; SLG: strain longitudinal global; TAS: tensión arterial sistólica

Las variables cualitativas se presentan como n (%), y las cuantitativas como media ± desviación estándar o mediana y rango intercuartilo

Entre los afectados la presencia de síntomas fue más frecuente en los hombres ( $n = 43$ ) que en las mujeres ( $n = 40$ ) y el síntoma más frecuente fue la disnea.

Se realizó ECG y ETT al 100% de los pacientes, y CRM a 64 (62,7%). No se realizó CRM por claustrofobia, negación y presencia de dispositivos cardíacos.

En la Tabla 1B se muestran las características de los 83 “afectados”. El 71% ( $n=59$ ) tenía FEVI conservada, frente al 100% de los no afectados;  $p < 0,001$ . El 37,4% ( $n = 31$ ) eran MCH y el 62,6% ( $n = 52$ ) fenocopias. Aproximadamente la mitad de las MCH eran obstructivas (51,6%) y la mayoría tenía FEVI conservada (25, el 80%). El SLG promedio de los pacientes con amiloidosis fue de 14% (9-17) estadísticamente diferente

( $p = 0,01$ ) al de los pacientes con MCH, y el índice FEVI/SLG con un valor de corte  $\geq 4,3 \pm 1,6$  permitió diferenciar amiloidosis de MCH ( $p < 0,001$ ), como en estudios anteriores. (16)

### Mutaciones identificadas

Se realizó estudio molecular a 77 pacientes (75,5%), de los cuales 57 (el 75%) presentaban mutaciones (G+) y 20 (26%) no (G-). De los 57 pacientes con G+, 46 (80,7%) tenían un Score de Mayo  $\geq 3$ ;  $p < 0,001$  vs. los pacientes con G-. Se detectaron 22 (28,5%) variantes de significado incierto (VUS, por sus siglas en inglés) (Figuras 2 y 3). Dos pacientes presentaban 2 variantes patogénicas en heterocigosis y 10 presentaban VUS además de la mutación patogénica.

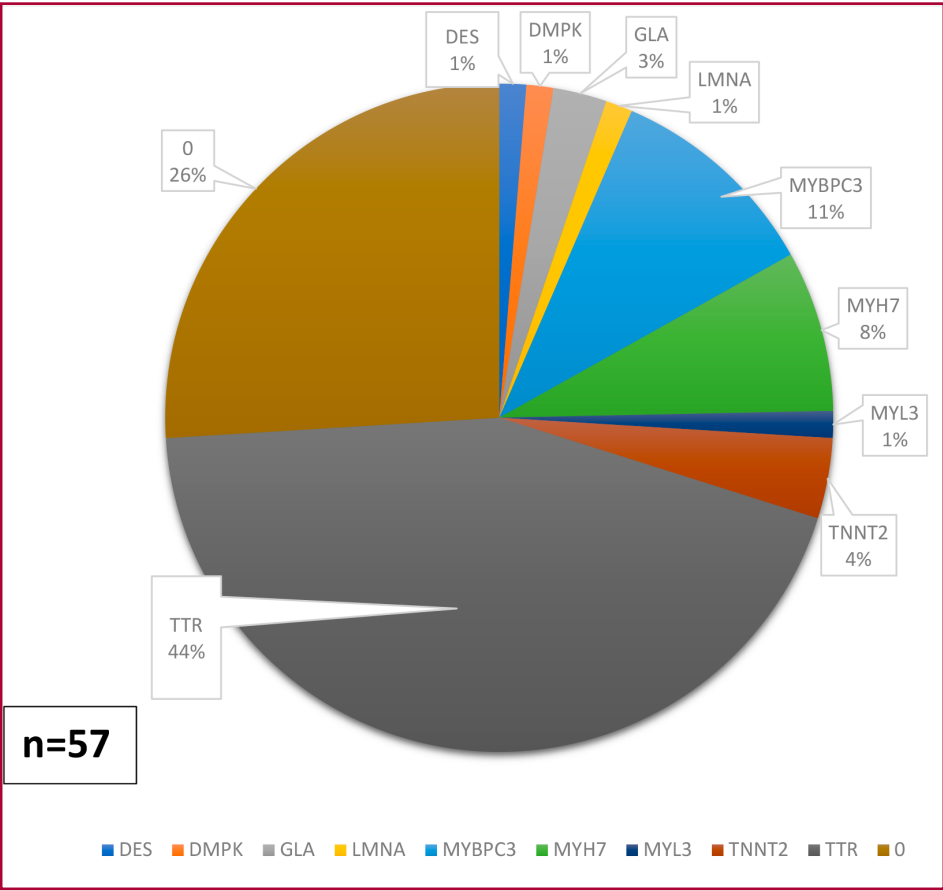
**Tabla 1.** Características de la población estudiada

#### B. Características ecocardiográficas y de cardioresonancia de la población “afectada”

| Parámetros ecocardiográficos                   | Afectados<br>( $n = 83$ ) | MCH<br>( $n = 31$ ) | Fenocopia<br>( $n = 52$ ) | p      |
|------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|--------|
| FEVI NORMAL                                    | 59 (71%)                  | 25 (80,6%)          | 34 (65,4%)                | 0,10   |
| FEVI (%)                                       | 60 (52-67)                | 64 (55-69)          | 58 (44-66)                | 0,09   |
| Espesor SIV (mm)                               | 13 (9-17)                 | 18 (15-28)          | 12 (9,5-15)               | <0,001 |
| IMVI (gr/m <sup>2</sup> )                      | 109 (78-141)              | 138 (119-185)       | 109 (86- 133)             | 0,001  |
| OTSVI                                          | 16 (19,3%)                | 16 (51,6%)          | 0                         | <0,001 |
| Dilatación AI                                  | 76 (91,9%)                | 30 (96,7%)          | 46 (88,4%)                | 0,18   |
| I. Vol AI (ml/m <sup>2</sup> )                 | 41 (32-56)                | 51,5 (43-82,5)      | 40 (36-55)                | 0,003  |
| Disfunción diastólica                          | 80 (96,4%)                | 31 (100%)           | 49 (94,2%)                | 0,24   |
| 1- Relajación prolongada                       | 8 (9,6%)                  | 0                   | 8 (15,4%)                 | 0,1    |
| 2- Pseudonormal                                | 57 (67,5%)                | 24 (77,4%)          | 32 (61,5%)                | 0,1    |
| 3- Restrictivo                                 | 11 (13,2%)                | 3 (9,7%)            | 8 (15,4%)                 | 0,1    |
| 4- Monofásico                                  | 8 (9,6%)                  | 4 (12,9%)           | 3 (5,7%)                  | 0,1    |
| E/e'                                           | 12,7 $\pm$ 4,2            | 13,4 $\pm$ 3,9      | 12,3 $\pm$ 4,4            | 0,27   |
| Membrana subaórtica                            | 2 (2,4%)                  | 2(6,4%)             | 0                         | 0,13   |
| VAo bicúspide                                  | 2 (2,4%)                  | 2(6,4%)             | 0                         | 0,13   |
| Insuficiencia aórtica                          | 16 (19,3%)                | 10 (32,2%)          | 6 (11,5%)                 | 0,02   |
| Insuficiencia mitral                           | 63 (76%)                  | 26 (83,8%)          | 37 (71,1%)                | 0,19   |
| Insuficiencia tricuspídea                      | 68 (82%)                  | 28 (90,3%)          | 40 (77%)                  | 0,10   |
| PSAP                                           | 27 (0-39)                 | 33 (25-43)          | 30 (0-40)                 | 0,15   |
| SLG promedio (%)                               | 16 (10-19)                | 17 (13-19)          | 15 (9-17)                 | <0,001 |
| FEVI/SLG                                       | 3,7 (3,3- 4,7)            | 3,6 (3,2- 4,2)      | 3,9 (3,4- 5,3)            | 0,27   |
| <b>Cardioresonancia</b>                        | 63 (75,9%)                | 25 (80,6%)          | 38 (73%)                  | 0,43   |
| Masa ventricular indexada (gr/m <sup>2</sup> ) | 80 (62- 96)               | 85 (62-122)         | 73 (62-90)                | 0,24   |
| FEVI (%)                                       | 61 (44-71)                | 70 (59-73)          | 60 (40-67)                | <0,001 |
| FEVD (%)                                       | 72 (61-78)                | 71 (64-81)          | 72 (60-77)                | 0,34   |
| RTG                                            | 44 (72,1%)                | 18 (85,7%)          | 26 (65%)                  | 0,07   |

AI: aurícula izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FEVD: fracción de eyección del VD; IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo I. Vol AI: índice de volumen de aurícula izquierda; MCH: miocardiopatía hipertrófica; OTSVI: obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; RTG: realce tardío con gadolinio; SIV: septum interventricular; SLG: strain longitudinal global

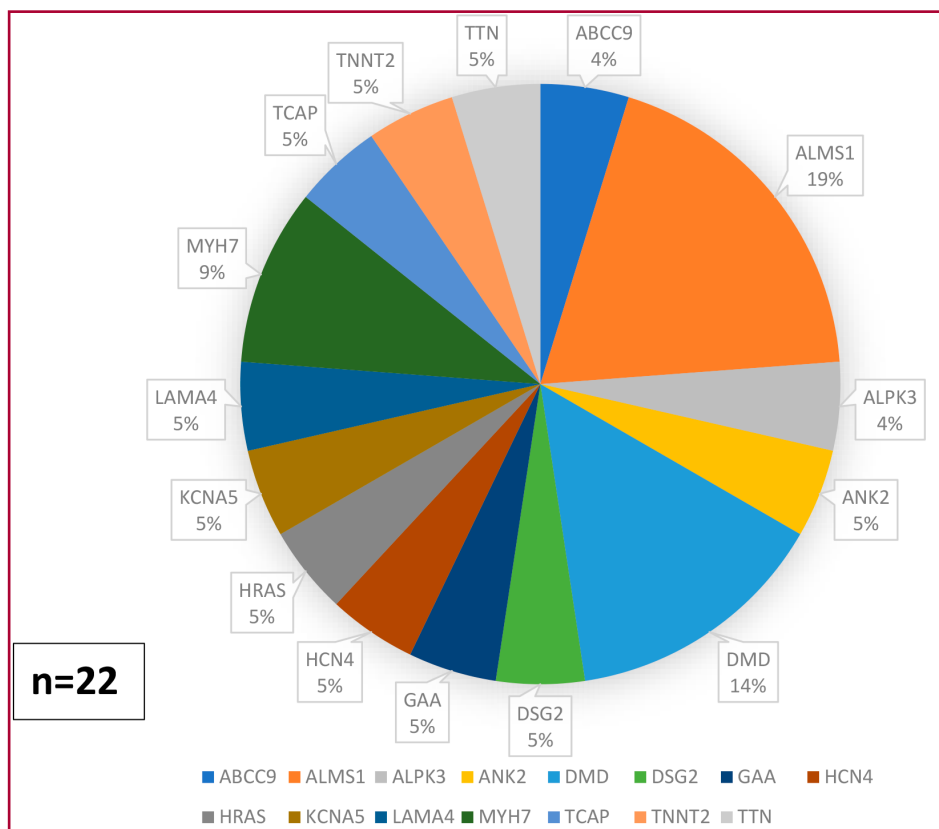
Las variables cualitativas se presentan como n (%), y las cuantitativas como media  $\pm$  desviación estándar o mediana y rango intercuartil



**Fig. 2.** Variantes genéticas identificadas

| Gen    | Variante                         | n  |
|--------|----------------------------------|----|
| DES    | c.1360C>T - p.(Arg454Trp)        | 1  |
| DMPK   | 605377: 19q13.32                 | 1  |
| GLA    | c.1244T>C p.(Leu415Pro)          | 2  |
| LMNA   | c.205del (p.Val69Trpfs*27)       | 1  |
| MYBPC3 | c.1808_1821del (p.Ile603Thrfs*6) | 4  |
|        | c.3192dup (p.Lys1065Glnfs*12)    | 2  |
|        | c.1624G>C (p.Glu542Gln)          | 1  |
|        | c.1877 C>G (p.Ser626)            | 1  |
| MYH7   | c.485A>G (p.Tyr162Cys)           | 1  |
|        | c.788T>C (p.Ile263Thr)           | 1  |
|        | c.2770G>A (p.Glu924Lys)          | 2  |
|        | c.1208G>A (p.Arg403Gln)          | 3  |
| MYL3   | c.454G>A - p.(Glu152Lys)         | 1  |
| TNNT2  | c.812A>T (p.Asn271Ile)           | 2  |
|        | c.487_489del (p.Glu163del)       | 1  |
| TTR    | Thr60Ala                         | 1  |
|        | Val50Met                         | 26 |
|        | Val122Ile                        | 6  |
| N      | TOTAL                            | 57 |

**Fig. 3.** Variantes genéticas de significado incierto (VUS) identificadas



Entre los 19 no afectados se pudo descartar la enfermedad en 6 (31,6%), mientras que 13 (68,4%) fueron portadores asintomáticos. La penetrancia de la enfermedad (“afectados con mutaciones”) fue del 77,2% (44 de los 57 con G+); de los 44, 16 (36,4%) eran MCH.

### Correlación Fenotipo- Genotipo

La forma de presentación más frecuente fue el tipo 1 y 3 de Maron (afección septal y anterolateral), con más G+ detectados en la tipo 1 en la MCH (9, el 75%) y en la tipo 3 en las fenocopias (13, el 68,4%),  $p < 0,001$ .

La clasificación de Lever 2 y 4 (septum reverso y neutro, respectivamente) resultó de gran utilidad a la hora de valorar la probabilidad de presentar un G+ basado en el fenotipo (F) anatómico expresado por el paciente (Tabla 2 y Figura 4).

No hubo diferencias significativas en ECV, tratamiento médico o intervenciones realizadas entre los pacientes con G+ o G- (Figura 5).

La mediana de tiempo desde el inicio de la miocardiopatía hasta un ECV fue de 2,4 años. No se produjeron mas ECV en los pacientes con fenocopias (29, el 55,7%) que en las MCH (17, el 54,8%),  $p = 0,93$ . Se produjeron más muertes cardiovasculares en los hombres (10, 21,7%) que las mujeres (3, 5,3%);  $p = 0,01$ .

### DISCUSIÓN

Las miocardiopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio asociadas con disfunción mecánica y/o eléctrica que generalmente presentan una hipertrofia o dilatación ventricular inapropiada y se deben a una variedad de causas, frecuentemente genéticas. (1)

Para que la genética sea una herramienta útil en la toma de decisiones clínicas es necesario disponer de información detallada sobre las características clínicas y morfológicas de los portadores de las diferentes mutaciones, como la que proporciona este estudio.

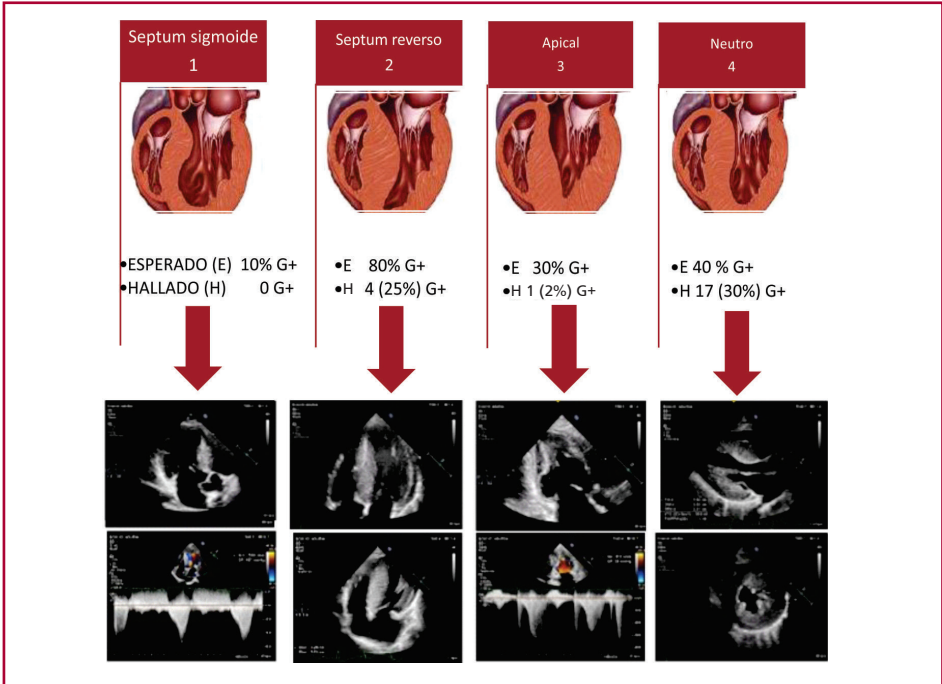
El Score de Mayo permitió elegir mejor a los probandos y que el estudio molecular sea costo-efectivo, con la limitación financiera evidente.

La remodelación hipertrófica también ocurre en trastornos que clínicamente imitan a la MCH, incluida la enfermedad de Fabry (mutaciones en GLA) y la amiloidosis por transtiretina (TTR) entre otros. Se han informado más de 1500 mutaciones en al menos 8 genes de proteínas del sarcómero en la MCH, aunque la mayoría (80%) de las mutaciones alteran la cadena pesada de B-miosina (MYH7) o el gen de la proteína C ligada a miosina (MYBPC3). El diverso origen molecular combinado con la variabilidad genómica de fondo y

**Tabla 2.** Correlación fenotipo-genotipo de los pacientes con estudio molecular

| Fenotipos               | Pacientes (n = 77) | Mutaciones (G+) (n = 57) | Sin mutaciones (G-) n=20 | p    |
|-------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|------|
| Fenocopias              | 42 (54,5%)         | 33 (57,8%)               | 9 (45%)                  | 0,46 |
| MCH                     | 21 (27,3%)         | 16 (28%)                 | 5 (25%)                  | 0,52 |
| Maron 1                 | 17 (22%)           | 13 (23%)                 | 4 (20%)                  | 0,53 |
| Maron 2                 | 6 (7,8%)           | 5 (8,7%)                 | 1 (5%)                   | 0,88 |
| Maron 3                 | 21 (27,3%)         | 14 (24,6%)               | 7 (35%)                  | 0,26 |
| Maron 4                 | 6 (7,8%)           | 5 (8,7%)                 | 1 (5%)                   | 0,88 |
| Lever 1                 | 1 (1,3%)           | 0                        | 1 (5%)                   | 0,39 |
| Lever 2                 | 18 (23,4%)         | 14 (24,5%)               | 4 (20%)                  | 0,46 |
| Lever 3                 | 1 (1,3%)           | 1 (1,75%)                | 0                        | 0,39 |
| Lever 4                 | 25 (32,4%)         | 17 (29,8%)               | 8 (40%)                  | 0,39 |
| Edad diagnóstica        | 38 (29-48)         | 36 (28-44)               | 45,5 (37,5-51,5)         | 0,05 |
| Sexo femenino           | 46 (59,7%)         | 36 (63,1%)               | 10 (50%)                 | 0,44 |
| HTA                     | 15 (19,5%)         | 8 (14%)                  | 7 (35%)                  | 0,04 |
| Eventos CV              | 33 (42,8%)         | 22 (38,6%)               | 11 (55%)                 | 0,31 |
| Trasplante cardíaco     | 1 (4%)             | 1 (2,2%)                 | 0                        | 0,44 |
| Taquicardia ventricular | 14 (13,8%)         | 5 (8,7%)                 | 3 (15%)                  | 0,34 |
| CDI                     | 16 (20,8%)         | 11 (19,3 %)              | 5 (25%)                  | 0,40 |
| Marcapaso               | 12 (15,6%)         | 8 (14%)                  | 4 (20%)                  | 0,37 |
| Miectomía               | 6 (7,8 %)          | 4 (7%)                   | 2 (10%)                  | 0,49 |
| Internación CV          | 26 (33,7%)         | 16 (28%)                 | 10 (50%)                 | 0,06 |
| Muerte CV               | 11 (14,3%)         | 8 (14%)                  | 3 (15%)                  | 0,58 |

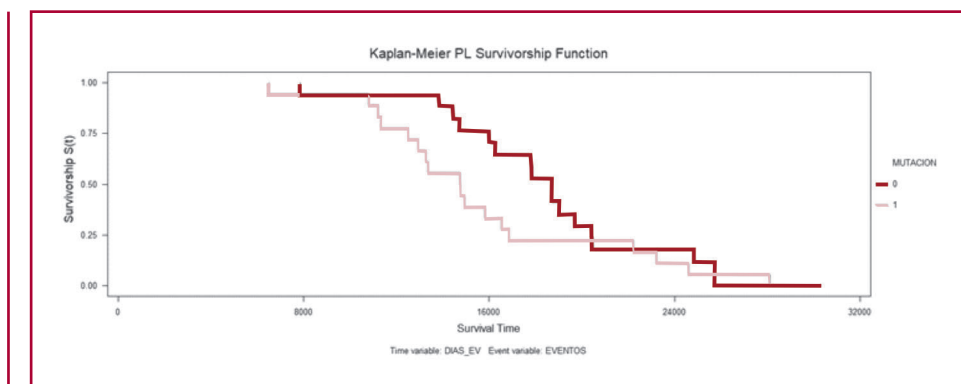
CV: cardiovascular; CDI: cardiodefibrilador implantable; HTA: hipertensión arterial; MCH: miocardiopatía hipertrófica



**Fig. 4.** Patrones de hipertrofia según la clasificación de Lever et al. Probabilidad pretest de estudio genético positivo según subtipo anatómico

Imagen de ecocardiografía Doppler color de fuente propia. Figura modificado de : Lever HM, Karam RF, Currie PJ, Healy BP. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the Young based on cardiac shape. Circulation 1989; 79(3):580-9.

**Fig. 5.** Curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de eventos. Los p con G+ tienen un HR de mortalidad de 1,67 respecto de los G-,  $p = 0,14$



las diferencias en el estilo de vida entre los pacientes ha dificultado la comprensión definitiva de las relaciones genotípicas y fenotípicas. (4)

Estudios previos sugieren que las mutaciones en MYH7 causan entre un 15-30% de los casos de MCH. (17,18) En nuestros pacientes, las mutaciones en este gen son menos frecuentes y aparecen en un 7,5% de las familias estudiadas, esta diferencia puede deberse al grado de selección de la población estudiada.

Aunque no encontramos diferencias significativas en la edad en el momento del diagnóstico, la edad media de los pacientes con G+ fue de  $37,4 \pm 15$  años, frente a  $42,4 \pm 18$  años en los G-, similar a otras series. (19,20)

Un dato interesante de nuestro estudio fue la mayor frecuencia de mutaciones identificadas en mujeres (36, 63%;  $p=0,06$ ), sin significancia estadística; pero como el patrón de herencia habitual en la MCH es autosómico dominante cabría esperar que un 50% de los pacientes fueran mujeres. Sin embargo, en prácticamente todas las series descritas, la proporción de mujeres ronda entre el 30 y el 40%, y suelen ser mayores en el momento del diagnóstico. En nuestro estudio ocurrió lo contrario (edad de diagnóstico de las mujeres:  $37 \pm 15$  años, frente a  $46,5 \pm 15$  años en los hombres;  $p<0,01$ ). (17-20)

Las mujeres tuvieron una mayor prevalencia del fenotipo obstructivo, síntomas más graves con requerimiento de terapia de reducción septal e incluso una paciente se trasplantó. Sin embargo, hubo mayor mortalidad en hombres que en mujeres.

La identificación de mutaciones en diferentes familias permite hacer una valoración más precisa de la correlación genotipo-fenotipo y la interpretación adecuada del papel patogénico de cada mutación. Varios hallazgos de nuestro estudio inciden en la importancia de realizar un estudio familiar completo. Mientras que en algunas mutaciones, como la TNNT2 c.812A>T (p.Asn271Ile), el fenotipo se reproduce de forma similar en la mayor parte de los portadores, en otras, como la MYBPC3 c.1808\_1821del (p.Ile603Thrfs\*6), llama la atención la gran diferencia entre el fenotipo de los

casos índice (hipertrofia severa en pacientes jóvenes) y los familiares portadores con hipertrofia ligera, a pesar de tener edades similares o mayores. En estos casos debe considerarse la posibilidad de que haya factores genéticos o ambientales adicionales que expliquen la gran diferencia de expresión. En varios trabajos se ha demostrado que los pacientes con MCH pueden presentar más de una mutación y que la presencia de dobles mutaciones se asocia con una expresión más severa de la enfermedad como es el caso de dos pacientes de nuestro estudio. (6, 17-20)

En la práctica clínica es frecuente la coincidencia de la MCH con hipertensión arterial (8 pacientes con MCH en nuestro estudio, el 25,8%) debido a la alta prevalencia de ambas enfermedades. Esta situación hemodinámica modifica necesariamente el fenotipo de la MCH como también el ejercicio (corazón del atleta) y otras comorbilidades (diabetes mellitus, obesidad e insuficiencia renal crónica), está claro que a menudo es imposible distinguir la causa real o el principal modificador de la hipertrofia del VI.

Actualmente, se cree que la amiloidosis TTR de tipo natural o *wild-type* (wt), intensamente estudiada y subdiagnosticada, tiene una prevalencia relativamente alta. En nuestro estudio se detectaron 46 pacientes con amiloidosis cardíaca (45%) de los cuales 60,7% fueron amiloidosis TTRv (variante), 26% TTRwt, y el resto otras amiloidosis. Creemos que la amiloidosis fue el factor que contribuyó a la mayor mortalidad en el grupo “fenocopias” con respecto al grupo MCH.

### Limitaciones

Estudio realizado en un solo centro de derivación de tercer nivel de atención con individuos probablemente más graves y sintomáticos.

Podría haber alguna mutación adicional que no hubiera sido identificada debido al uso de paneles predeterminados de genes.

La recogida de muestras no es posible en sujetos fallecidos ni en los que han declinado participar en el estudio o no han sido avisados por el caso índice.

## CONCLUSIONES

Se comprobó que realizar estudio molecular guiado por el Score de Mayo permitió obtener un alto grado de probabilidad de detectar mutaciones. Se evidenció la importancia del estudio molecular debido a la existencia de solapamiento fenotípico y genotípico de las miocardiopatías.

El conocimiento de la variante genética causal actualmente no afecta el manejo clínico de la mayoría de los pacientes con MCH, pero es de ayuda en un pequeño grupo de genes, como GAA, GLA, LAMP2, PRKAG2 y TTR, que están indiscutiblemente asociados con enfermedades que imitan la MCH y tienen perfiles clínicos, patrones de herencia y opciones de tratamiento distintivos, por lo cual, en estos casos, el estudio molecular representa un paso significativo hacia enfoques personalizados.

## 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/Material suplementario).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>
2. Thiene G, Corrado D, Basso C. Revisiting definition and classification of cardiomyopathies in the era of molecular medicine. *Eur Heart J* 2008;29:144–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm585>
3. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:372–89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>
4. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2020;142:e558–e631. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000937>
5. Mazzarotto F, Olivetto I, Boschi B, Girolami F, Poggesi C, Barton PJR, et al. Contemporary Insights Into the Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy: Toward a New Era in Clinical Testing? *J Am Heart Assoc* 2020;0:e015473. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.015473>
6. Maron BJ, Maron MS, 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>
7. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997;77:130–2. <https://doi.org/10.1136/hrt.77.2.130>
8. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afila J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
9. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
10. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to Standardize Deformation Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:183–93. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.003>
11. Bonaventura J, Norambuena P, Tomašev P, Jindrová D, Šedivá H, Macek M Jr, et al. The utility of the Mayo Score for predicting the yield of genetic testing in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Med Sci*. 2019;15:641–9. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.78767>
12. Bos J.M., Will M.L., Gersh B.J., Kruisselbrink T.M., Ommen S.R., Ackerman M.J. Characterization of a Phenotype-Based Genetic Test Prediction Score for Unrelated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89:727–37. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.025>
13. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet*. 1995;56:745–52.
14. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:639–704. [https://doi.org/10.1016/0146-2806\(93\)90025-w](https://doi.org/10.1016/0146-2806(93)90025-w)
15. Lever HM, Karam RF, Currie PJ, Healy BP. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the young based on cardiac shape. *Circulation* 1989;79:580–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.79.3.580>
16. Saad A, Arbucci R, Rousse G, Darú V, Merlo P, Lowenstein J y col. Perfiles ecocardiográficos del strain 2D permiten diferenciar a la amiloidosis cardíaca de la miocardiopatía hipertrófica con fracción de eyección conservada. *Rev Argent Cardiol* 2018;86:20–6. <https://doi.org/10.7775/rac.v86.i6.14239>
17. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. ACC/ESC clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Committee to Develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy). *Eur Heart J* 2003;24:1965–9. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00479-2](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00479-2)
18. Laredo R, Monserrat L, Hermida-Prieto M, Fernández X, Rodríguez I, Cazón L, et al. Mutaciones en el gen de la cadena pesada de la betamiosina en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:1008–18. <https://doi.org/10.1157/13093977>
19. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichreau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227–32. <http://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.5>
20. García-Castro M, Cotoa E, Reguerob JR, Berrazuetac JR, Álvarez V, Alonso B, et al. Mutaciones en genes sarcoméricos en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:48–5. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(09\)70020-X](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(09)70020-X)

## ANEXO 1

Criterios diagnósticos de MCH. World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology.1997

| Criterios Mayores                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Criterios Menores                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ecocardiográficos (ETT)</b><br>– Septo anterior o pared posterior $\geq 13$ mm<br>– Septo posterior o pared libre $\geq 15$ mm<br>– SAM severo                                                                                                                                                                 | – Septo anterior o pared posterior $\geq 12$ mm<br>– Septo posterior o pared libre $\geq 14$ mm<br>– SAM moderado<br>– Velos mitrales redundantes                                                              |
| <b>Electrocardiográficos (ECG)</b><br>– HVI + alteraciones en la repolarización<br>– Inversión de onda T en derivaciones I y aVL, V3-V6 ( $\geq 3$ mm),<br>o II, III, aVf ( $\geq 5$ mm)<br>– Ondas Q anormal ( $> 40$ ms o $> 25\%$ de onda R) en al menos 2<br>derivaciones de II, III, aVf, V14 o I aVL o V5-6 | – BCRIHH o trastorno de la conducción intraventricular en deriva-<br>ciones izquierdas.<br>– Alteraciones en la repolarización menores en derivaciones<br>izquierdas<br>– Ondas S profundas en V2 ( $> 25$ mm) |
| <b>Clínicos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Síncope inexplicable, disnea o dolor precordial                                                                                                                                                                |
| <b>Diagnóstico de Miocardiopatía hipertrofica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                |
| 1 criterio mayor, ó                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2 criterios menores ETT + 1 criterio menor ECG                                                                                                                                                                 |

Cuadro modificado de McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997;77(2):130-132

BCRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His ECG: electrocardiograma ETT: ecocardiograma transtorácico HVI:hipertrofia ventricular izquierda SAM: movimiento anterior sistólico

## Criterios diagnósticos de MCH de ESC.2008

### Adultos

Grosor de la pared  $\geq 15$  mm en uno o más segmentos miocárdicos del VI –determinado por cualquier técnica de imagen: ecocardiografía, imagen por cardioresonancia magnética (CRM) o tomografía computarizada (TC)– que no puede explicarse únicamente por condiciones de carga

### Niños

Engrosamiento de la pared del VI con un Z score  $> 2$  desviaciones estandar de la media esperable.

### Familiares

Presencia inexplicable de un aumento del grosor del VI  $\geq 13$  mm en uno o más segmentos miocárdicos del VI, medido por cualquier técnica de imagen (ecocardiografía, CRM o TC).

Tomado de Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29(2):270-6

- “**Fenocopias de MCH (Imitaciones)**”: enfermedades cardíacas o sistémicas capaces de producir HVI que no deben etiquetarse como MCH. El uso de MCH para describir el aumento del grosor de la pared del VI asociado con trastornos sistémicos o causas secundarias de hipertrofia del VI (HVI) puede generar confusión. Los trastornos sistémicos incluyen: síndromes metabólicos y multiorgánicos como las RASopatías (variantes en varios genes implicados en la señalización de RAS-MAPK), miopatías mitocondriales, enfermedades de almacenamiento de glucógeno/lisosoma en niños y miocardiopatía de Fabry, amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis y Danon en adultos. En estas enfermedades, aunque la magnitud y distribución del aumento del grosor de la pared del VI pueden ser similares a las de la MCH aislada causada por variantes en los genes sarcoméricos, los mecanismos fisiopatológicos responsables de la hipertrofia, la evolución natural y las estrategias de tratamiento no son los mismos.
- El criterio ecocardiográfico de amiloidosis quedó definido por la presencia de HVI con un punto de corte de  $\geq 12$  mm a nivel septal o pared posterior según 10th Internacional Symposium on Amyloidosis 2004.

## Score de Mayo predictor genotípico en MCH

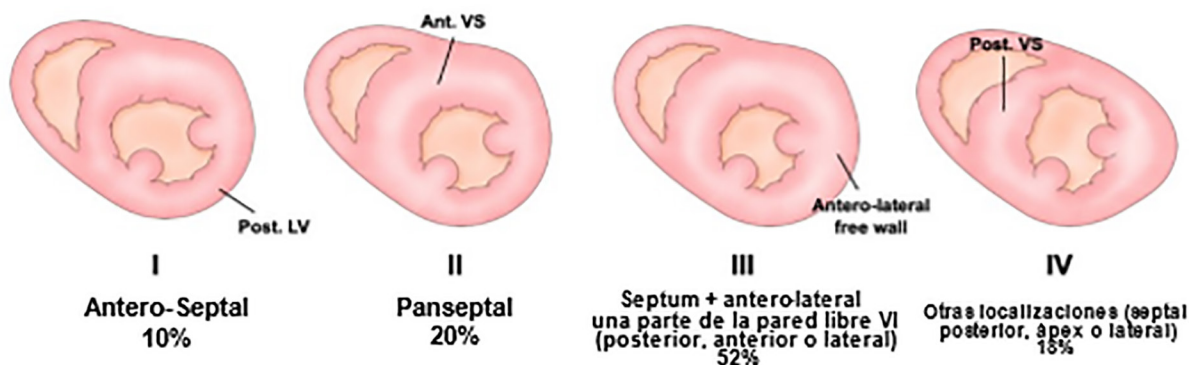
| Variable clínica                                      | Puntos |
|-------------------------------------------------------|--------|
| Edad $< 45$ años                                      | 1      |
| Grosor de la pared del ventrículo izquierdo $> 20$ mm | 1      |
| Antecedentes familiares de MCH                        | 1      |
| Antecedentes familiares de muerte súbita cardíaca     | 1      |
| Forma septal inversa                                  | 1      |
| Hipertensión arterial (HTA)                           | -1     |

Los hallazgos de la NGS se compararon con el Mayo Score (rango de -1 a 5) según las variables clínicas y ecocardiográficas. Un paciente con la puntuación Mayo 5 tenía una mutación patogénica (100 % de rendimiento). Los pacientes con una puntuación de Mayo de 4 tenían una mutación patogénica en el 71 % de los casos. Los pacientes con una puntuación de Mayo de 3 o 2 tenían una mutación patogénica en el 50 y el 35 % de los casos, respectivamente. El rendimiento de las pruebas genéticas con una puntuación de -1 a 1 fue bajo (6-21%).

## ANEXO 2

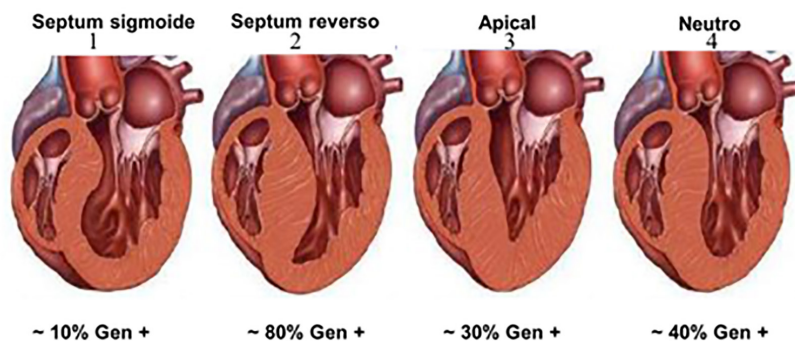
Maron et al 9 establecieron una clasificación morfológica de cuatro tipos: tipo I, hipertrofia septal-anterior; tipo II, hipertrofia septal-anterior y septal-posterior; tipo III, hipertrofia septal y antero-lateral, y tipo IV, hipertrofia septal-posterior y/o antero-lateral.

### Clasificación de Maron de MCH.



Modificado de: Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Curr Probl Cardiol. 1993 Nov;18(11):639-704. doi: 10.1016/0146-2806(93)90025-w. PMID: 7903919.

### Patrones de hipertrofia según la clasificación de Lever et al.



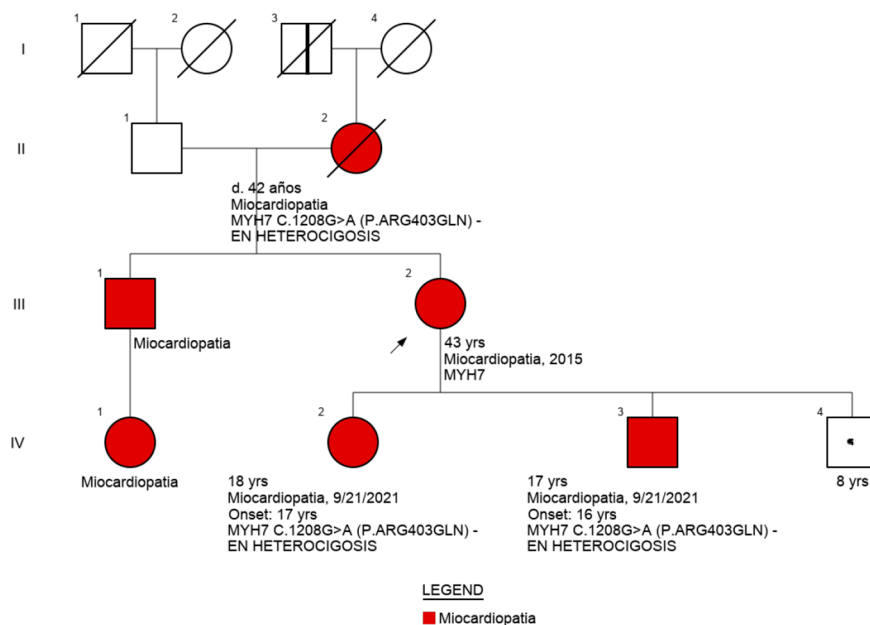
Probabilidad pretest de estudio genético positivo según el subtipo anatómico.

Esta clasificación ha resultado de gran utilidad a la hora de valorar la probabilidad de presentar un estudio genético positivo basado en el fenotipo anatómico expresado por el paciente, en lo que se ha venido a llamar estudio genético guiado por ecocardiografía.

Modificado de: Lever HM, Karam RF, Currie PJ, Healy BP. Hypertrophic cardiomyopathy in the elderly. Distinctions from the young based on cardiac shape. Circulation 1989 Mar; 79(3):580-9.

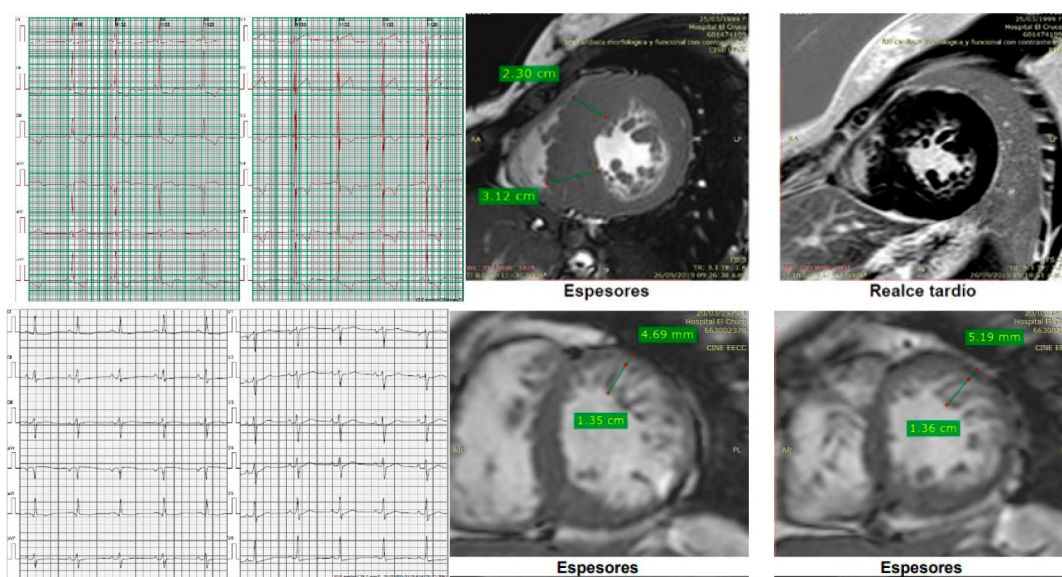
**ANEXO 3**

Ejemplos de casos clínicos:

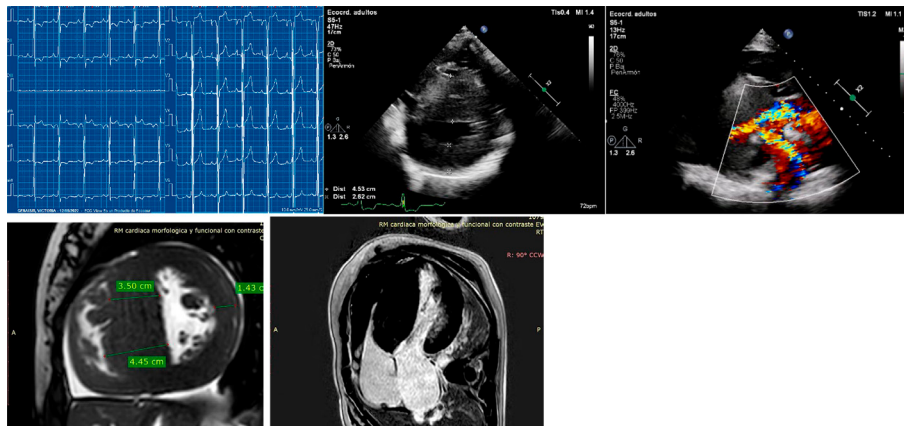


Ejemplo de Genograma de una familia evaluada. Referencias: cuadrados: varones, círculos: mujeres, rojo: p con diagnóstico clínico de MCH, blancos: p sin MCH ni mutación o no estudiado, símbolos con punto negro central: portadores de mutación sin fenotipo de MCH, símbolos con barra negra vertical: sujetos con posible MCH por historia clínica (no comprobado). Línea diagonal: p fallecidos, flecha: caso índice.

El caso índice es una mujer con hipertrofia severa diagnosticada a los 37 años, con implante de CDI por taquicardia ventricular (TV) monomorfa sostenida sincopal a los 47 años. La CRM que evidenció Miocardio no compacto (MNC) y G+ (MYH7: c.1208G>A (p. Arg403Gln). Sus 3 hijos presentan G+, dos de ellos con F+, ECG patológico (hipertrofia ventricular izquierda y ondas T negativas en la cara anterolateral) ECG y CRM de uno de sus hijos arriba y de la paciente abajo.



## Caso 2. Adolescente de 17 años con angor de esfuerzo (F+ y G-) con VUS+



## ANEXO 4

## Análisis mutacional

A partir de muestras de saliva recogidas mediante un hisopado bucal El ADN genómico obtenido de la muestra enviada se enriquece para las regiones seleccionadas mediante un protocolo basado en la hibridación y se secuencian mediante la tecnología Illumina. Todas las regiones seleccionadas se secuencian con una profundidad  $\geq 50\times$  o se complementan con análisis adicionales.

Las lecturas se alinean con una secuencia de referencia (GRCh37) y los cambios de secuencia se identifican e interpretan en el contexto de una sola transcripción clínicamente relevante, que se indica a continuación.

El enriquecimiento y el análisis se centran en la secuencia de codificación de los transcritos indicados, 20 pb de secuencia intrónica flanqueante y otras regiones genómicas específicas que han demostrado ser causantes de la enfermedad en el momento del diseño del ensayo. Los promotores, las regiones no traducidas y otras regiones no codificantes no se interrogan de otro modo. Para algunos genes, solo se analizan los loci específicos (indicados en la tabla anterior). Las eliminaciones y duplicaciones exónicas se llaman mediante un algoritmo interno que determina el número de copias en cada objetivo al comparar la profundidad de lectura para cada objetivo en la secuencia probando con la profundidad de lectura media y la distribución de profundidad de lectura, obtenidas de un conjunto de datos clínicos. Los marcadores en los cromosomas X e Y se analizan con fines de control de calidad y pueden detectar desviaciones del complemento de cromosomas sexuales esperado. Tales desviaciones pueden incluirse en el informe de acuerdo con las directrices internas. La confirmación de la presencia y la ubicación de las variantes notificables se realiza según los criterios estrictos establecidos por Invitae (1400 16th Street, San Francisco, CA 94103, n.º 05D2040778), según sea necesario, utilizando uno de varios enfoques ortogonales validados (PubMed ID 30610921). Los siguientes análisis se realizan si son relevantes para la solicitud. Para los exones 12 a 15 de PMS2, el genoma de referencia se modificó para obligar a todas las lecturas de secuencias derivadas de PMS2 y el pseudogen PMS2CL a alinearse con PMS2, y los algoritmos de llamada de variantes se modificaron para admitir una expectativa de 4 alelos. Si se identifica una variante rara de SNP o indel mediante este método, tanto PMS2 como el pseudogén PMS2CL se amplifican mediante PCR de largo alcance y la ubicación de la variante se determina mediante la secuenciación SMRT de Pacific Biosciences (PacBio) del exón relevante en ambos amplicones de largo alcance. Si se identifica una CNV, se ejecuta MLPA o MLPA-seq para confirmar la variante. Si se confirma, tanto PMS2 como PMS2CL se amplifican mediante PCR de largo alcance, y PacBio secuencian la identidad de las diferencias fijas entre PMS2 y PMS2CL a partir del amplicón de largo alcance para desambiguar la ubicación de la CNV.

El componente técnico de la secuenciación confirmatoria lo realiza Invitae Corporation (1400 16th Street, San Francisco, CA 94103, #05D2040778). Para la prueba de expansión repetida de C9orf72, las unidades repetidas de hexanucleótidos se detectan mediante PCR con cebado repetido (RP-PCR) con cebadores marcados con fluorescencia, seguido de electroforesis capilar. Rangos de referencia de interpretación: benigno (rango normal):  $<25$  unidades repetidas, incierto: 25-30 unidades repetidas, patógeno (mutación completa):  $\geq 31$  unidades repetidas. Se usa una segunda ronda de RP-PCR que utiliza un conjunto de cebadores que no se superponen para confirmar la llamada inicial en el caso de tamaños de alelo sospechosos de 22 o más repeticiones. Para el análisis de ARN de los genes indicados en la tabla Genes Analyzed, el ADN complementario se sintetiza mediante transcripción inversa a partir de ARN derivado de una muestra de sangre y se enriquece con secuencias de genes específicas mediante hibridación de captura. Después de la secuenciación de alto rendimiento con la tecnología Illumina, las lecturas de salida se alinean con una secuencia de referencia (construcción del genoma GRCh37; derivado personalizado del transcriptoma RefSeq) para identificar las ubicaciones de las uniones de exón a través de la detección de lecturas divididas. El uso relativo de las uniones exónicas en una muestra de prueba se evalúa cuantitativamente y se compara con el uso observado en las muestras de control. El uso anormal de la unión exónica se evalúa como evidencia en el marco de interpretación de variantes de Sherlock. Si se pronostica un patrón de empalme anormal en base a una variante de ADN fuera del rango notificable típico, como se describió anteriormente, la presencia de la variante se confirma mediante secuenciación de ADN específica. La secuenciación del ARN la realiza Invitae Corporation (1400 16th Street, San Francisco, CA 94103, #05D2094793). Invitae

Corporation (5 Technology Drive, Irvine CA 92618, n.º 05D1052995) realiza el componente técnico del cultivo de células de fibroblastos y la extracción de gDNA a partir de una biopsia con sacabocados de la piel.

Un PMID es un identificador único que hace referencia a un artículo científico publicado. Busque por PMID en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Un rsID es un identificador único que hace referencia a una sola posición genómica y se utiliza para asociar información de frecuencia de población con cambios de secuencia en esa posición. Las frecuencias de población informadas se derivan de varios sitios públicos que agregan datos de proyectos de secuenciación de población a gran escala, incluidos ExAC (<http://exac.broadinstitute.org>), gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org>) y dbSNP (<http://ncbi.nlm.nih.gov/SNP>).

Una ID de MedGen es un identificador único que hace referencia a un artículo en MedGen, la base de datos centralizada de información sobre trastornos genéticos y fenotipos del NCBI.

Busque por ID de MedGen en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen>. Un número OMIM es un identificador único que se refiere a una entrada completa en la herencia mendeliana en línea del hombre (OMIM). Busque por número OMIM en <http://omim.org/>. Invitae utiliza información de personas que se someten a pruebas para informar la interpretación de variantes. Si se cita “Invitae” como referencia en los detalles de la variante, esto puede referirse al individuo en esta solicitud y/o a las observaciones internas históricas.

# Efecto del alcohol sobre el corazón y el sistema cardiovascular: hipertrofia, remodelamiento y disminución del *strain*. Información actual

## *Alcohol Impact on the Heart and Cardiovascular System - Hypertrophy, Remodeling and Strain Impairment - Contemporary State-of-the-Art*

PIOTR HAMALA<sup>1</sup>, KARINA WIERZBOWSKA-DRABIK<sup>2</sup>

### RESUMEN

Datos recientes muestran que el abuso crónico de alcohol puede conducir a disfunción cardiovascular, a partir de dosis de etanol tradicionalmente consideradas bajas, y que la aparición de arritmias, incluyendo la fibrilación auricular, aumenta aún en consumidores de alcohol moderados.

Los otros mecanismos comunes del impacto negativo del etanol están relacionados con el desarrollo de hipertensión y su consecuencia directa, la hipertrofia, fibrosis y disfunción diastólica.

Debido a que la probabilidad de reversibilidad del remodelamiento cardíaco depende de un diagnóstico temprano de disfunción cardíaca, se debería recomendar la aplicación más amplia de métodos nuevos y más sensibles de evaluación de la función miocárdica, incluyendo el *strain* longitudinal ventricular izquierdo y derecho, así como de los protocolos adaptados a la ecocardiografía de estrés.

**Palabras clave:** Etanol - Consumo de bebidas alcohólicas/Efectos Adversos - Cardiomiopatía Alcohólica - Miocardiopatía Tóxica

### ABSTRACT

The recent data show that chronic overuse of alcohol may lead to cardiovascular dysfunction, starting from traditionally judged as low ethanol doses, and that the burden of arrhythmias, including atrial fibrillation, increases even in moderate alcohol consumers.

The other common mechanisms of the disadvantageous impact of ethanol are related to the development of hypertension and its direct aftermath, hypertrophy, fibrosis, and diastolic dysfunction.

Since the chance of the reversibility of cardiac remodeling depends on the early diagnosis of cardiac dysfunction, the wider application of novel and sensitive methods of myocardial function assessment, including longitudinal strain of the left and right ventricles, as well as the adapted protocols for stress echocardiography, should be recommended.

**Key words:** Ethanol - Alcohol Drinking/Adverse Effects - Alcoholic Cardiomyopathy - Toxic cardiomyopathy

### 1. Introducción

Según información reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 49% de la población mundial adulta consume alcohol. En Europa, este valor es aún más elevado, y alcanza el 60%. Las enfermedades relacionadas al alcohol son: arritmias cardíacas, especialmente fibrilación auricular, miocardiopatía alcohólica, hipertensión, accidente cerebrovascular, epilepsia, depresión, esteatosis y cirrosis hepática, así como pancreatitis y numerosos cánceres. En etapas tempranas, se cree que el daño miocárdico relacionado con el alcohol es reversible luego de cesar de beber, pero los predictores de reversibilidad no están bien defini-

dos. De manera similar, la cantidad exacta de alcohol recomendada para que todavía sea segura para la salud cambia de acuerdo a las diferentes personas, su sexo, edad, y estado general y cardiovascular. Sin embargo, el conocimiento en este campo se ha ampliado considerablemente recientemente con estudios que proporcionan asociaciones entre datos clínicos y de laboratorio, la cantidad de alcohol consumida y nuevos parámetros ecocardiográficos que describen la morfología y la función del corazón. Esta revisión repasa brevemente los efectos epidemiológicos y fisiopatológicos del exceso de alcohol, y resume los datos actuales respecto del impacto del consumo de alcohol sobre la función del sistema cardiovascular y el corazón.

<sup>1</sup> Primer Departamento y Cátedra de Cardiología, Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Interna y Farmacología Clínica, Medical University of Lodz, Lodz, Polonia

## 2.1 Epidemiología del consumo de alcohol

De acuerdo con el informe de la OMS de 2018, aproximadamente 2,4 mil millones de personas en el mundo beben alcohol, 43% de la población adulta de más de 15 años. (1) El mayor consumo de alcohol corresponde a Europa, donde alcanza al 60% de la población. La segunda región con consumo más elevado de alcohol es América del Norte y del Sur, con 54%. En comparación, el uso de tabaco se estima en una amplia escala en 1,33 mil millones (22%) a través del mundo. (2)

El consumo de alcohol mundial, presentado como litros de etanol puro per cápita [alcohol puro per capita (APC) por año, que incluye a personas >15 años], ha ido en aumento desde el año 2000. Según el informe de la OMS mencionado, el APC alcanzó 5,7 litros en el año 2000 y subió a 6,4 litros en 2016. Es de notar que simultáneamente con el incremento del índice de APC, el número de bebedores de alcohol disminuyó en aproximadamente 683 millones. (1)

En cuanto a la diferencia entre sexos respecto del consumo de alcohol, el 69% de los hombres y el 50% de las mujeres beben alcohol en Europa, mientras en América del Norte y Sur, el 67% de los hombres y el 42% de las mujeres consumen alcohol. (1)

## 2.2 Impacto del alcohol sobre la salud

Los factores genéticos pueden tener influencia sobre el nivel de consumo de alcohol, así como sobre la tolerancia al etanol. Holmes y colaboradores investigaron un grupo de 260 000 personas para evaluar el impacto de la mutación rs 1229984 en el gen que codifica la enzima alcohol deshidrogenasa 1B (ADH1B) sobre el comportamiento frente a la bebida. Esta mutación parece estar relacionada con un comportamiento específico de beber, caracterizado por la tendencia a consumir menores volúmenes de

alcohol (17% menor en comparación con el grupo sin la mutación). Debido a que los portadores de esta mutación estuvieron expuestos a síntomas más severos asociados al metabolismo del alcohol, al limitar la cantidad de etanol consumido, mostraron luego menor riesgo de complicaciones relacionadas al alcohol. En este estudio, el riesgo menor de enfermedad isquémica se observó en el grupo con dicha mutación [Odds Ratio (OR) 0,90 e intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,84-0,96]. (3)

No obstante, se ha postulado el efecto beneficioso del consumo bajo o moderado de alcohol sobre el cuerpo humano. El efecto beneficioso se ha vinculado con la reducción documentada del comienzo de enfermedad isquémica, accidente cerebrovascular y diabetes. (1) En un metaanálisis realizado por el Dr. Castellnuovo y colaboradores en 209 418 pacientes, se observó reducción del riesgo cardiovascular [riesgo relativo (RR) 0,68, IC95% 0,59-0,77] en el grupo que consumía 150 ml de vino por día, en comparación con los totalmente abstemios. (4) El efecto beneficioso del vino y la cerveza se asoció con la presencia de ingredientes específicos pertenecientes a los polifenoles, tales como el resveratrol, cuyo efecto molecular está basado en liberar señales de monitoreo como el factor nuclear derivado de eritroide 2, similar al factor 2 en el vitiligo (Nrf2), el *factor nuclear* potenciador de las cadenas ligeras *kappa* de las células B activadas (NF-κB), sirtuina-1 deacetilasa dependiente de NAD (Sirt1), 5'proteína quinasa activada por AMP (AMPK), así como la reducción del estrés oxidativo y la apoptosis, como se observó en estudios experimentales. (5,6) En un metaanálisis que incluyó 1 902 605 participantes, dosis bajas de alcohol (10-14 gramos por día) indujeron un 18% de reducción sobre el comienzo de la diabetes en mujeres. (7) El mecanismo postulado de este efecto fue la mayor sensibilidad a la insulina relacionada con el consumo de alcohol. La variedad de impactos dañinos del alcohol sobre el cuerpo humano se presentan en la Figura 1. (1,8,9)

**Fig. 1.** Órganos blanco del impacto tóxico del alcohol

| ETANOL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Daño agudo:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Daño crónico:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Corazón y vasos sanguíneos</b><br>(fibrilación auricular, fibrilación ventricular)<br><b>Sistema nervioso central</b><br>(epilepsia, síndrome de abstinencia alcohólica)<br><b>Hígado</b><br>(encefalopatía hepática)<br><b>Páncreas</b><br>(pancreatitis aguda)<br><b>Vía respiratoria</b><br>(neumonía)<br><b>Enfermedad mental</b><br>(delirium tremens) | <b>Corazón y vasos sanguíneos</b><br>(cardiomiopatía, hipertensión arterial)<br><b>Sistema nervioso central</b><br>(encefalopatía de Wernicke, encefalopatía de Korsakov)<br><b>Sistema nervioso periférico</b><br>(atrofia del cerebelo alcohólica, mielínolisis central pontina, miopatía alcohólica, polineuropatía alcohólica)<br><b>Sistema digestivo:</b><br><b>esófago estómago, duodeno, hígado, páncreas</b><br>(várices esofágicas, gastritis crónica, pancreatitis, cirrosis, carcinoma hepatocelular, cáncer planoepitelial)<br><b>Vía respiratoria</b><br>(cáncer laríngeo)<br><b>Alteraciones mentales</b><br>(psicosis, depresión)<br><b>Sistema músculo-esquelético</b><br>(osteoporosis)<br><b>Sistema reproductor</b><br>(infertilidad, síndrome alcohólico fetal) |

### 2.3 Metabolismo del alcohol

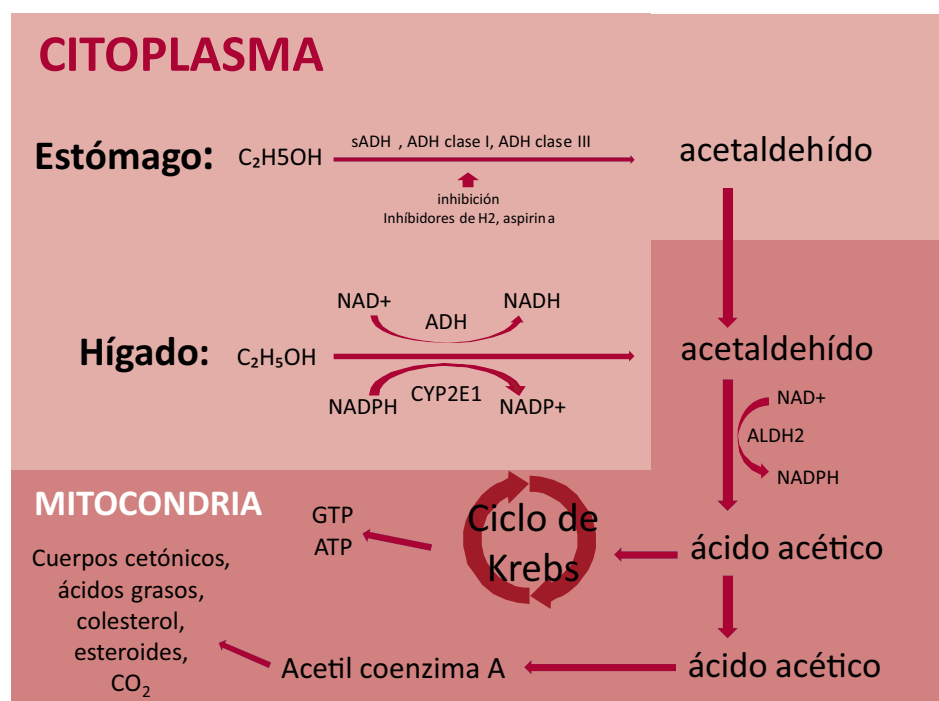
Dos enzimas: alcohol-deshidrogenasa (ADH) y el citocromo P450 2E1 (CYP450) están involucradas en la vía principal del metabolismo del alcohol. El producto intermedio de esta reacción es el acetaldehído, responsable de la influencia tóxica sobre el cuerpo humano. Luego, el acetaldehído es convertido por la acetaldehído deshidrogenasa y la acetaldehído oxidasa en ácido acético, que entra en el ciclo de Krebs. Una cierta cantidad de acetaldehído deja el hígado y es dirigida a los tejidos periféricos, donde es metabolizado a acetil-coenzima A (acetil-CoA), así como a colesterol, esteroides, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y  $\text{CO}_2$  (Figura 2). El metabolismo del alcohol comienza en la mucosa gástrica, cuyas células contienen ADH. Luego de su absorción en el sistema gastrointestinal a través de la vena porta, el alcohol es dirigido a los hepatocitos, donde tiene lugar la mayor parte del metabolismo, ya que el citoplasma, mitocondrias y microsomas de los hepatocitos contienen las cantidades más elevadas de ADH y CYP450. (10) Una gran variedad de factores pueden modificar la tasa del metabolismo del alcohol. El aumento de la temperatura corporal durante la tarde, asociado con el ciclo diario, acelera el metabolismo del alcohol. El ejercicio físico tiene una influencia insignificante sobre la aceleración del metabolismo del alcohol, más vinculado con la elevación de la temperatura corporal. La juventud es un factor que reduce la velocidad del metabolismo del alcohol debido a una expresión menor de ADH y CYP450. La isoforma ADH

Beta 3 se caracteriza por una eficiencia más elevada del metabolismo del alcohol en comparación con otras isoformas. Cederbaum y colaboradores observaron una mayor prevalencia de la isoforma ADH Beta 3 entre los individuos afroamericanos (15%), y menos frecuente entre las personas japonesas, sudamericanas (excepto poblaciones indígenas) y europeas. La prevalencia de la isoforma ADH Beta 3 en este grupo determina la tasa de metabolismo del alcohol y el riesgo de complicaciones relacionada con el alcohol. (10) De acuerdo al menor contenido de agua corporal en comparación con los hombres, las mujeres son más sensibles a los efectos tóxicos del alcohol. Otros factores que tienen impacto sobre el metabolismo del alcohol son el nivel de nutrición y la exposición a otras drogas como la nicotina, cannabinoides y cocaína. (11,12)

### 2.4. Influencia del consumo de alcohol sobre el sistema cardiovascular

#### 2.4.1. Primeros estudios

En 1861, Friedrich L. Goltz documentó la relación entre la hipertrofia ventricular y el abuso persistente de alcohol. Luego, en 1873, Walter H. Walshe, autor del texto médico “El Diagnóstico Físico de las Enfermedades Pulmonares” implementó el término “cirrosis cardíaca” para describir los fenómenos de fibrosis observados simultáneamente tanto en el corazón como en el hígado de pacientes con antecedentes de abuso alcohólico. (13,14) En 1884, en Munich, Otto von Bollinger describió casos de “corazón de cerveza” (“Bierherz”) y



**Fig. 2.** Diagrama que ilustra el metabolismo del alcohol en las células del estómago e hígado. sADH: Isoforma sigma de alcohol-deshidrogenasa. ADH clase 1: Alcohol-deshidrogenasa clase uno. ADH clase 3: Alcohol-deshidrogenasa clase tres. ATP: Adenosin trifosfato. CYP2E1: Citocromo P450 2E1. ALDH2: Aldehído deshidrogenasa mitocondrial 2/acetaldehído oxidasa.  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ : etanol.  $\text{CO}_2$ : dióxido de carbono. GTP: Guanosin trifosfato. H2: receptor de histamina tipo 2.  $\text{NAD}^+$ : nicotinamida adenina dinucleótido oxidada.  $\text{NADP}^+$ : nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidada. NADH: nicotinamida adenina dinucleótido reducida. NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducida.

vinculó esta observación a antecedentes de abuso de la cerveza, que alcanzaba hasta 432 litros de cerveza por año. En estudios histopatológicos, el “corazón de cerveza” se caracteriza por hipotrofia, fibrosis y esteatosis. (15,16) A fines del siglo XIX Graham Steell probó la relación entre la insuficiencia cardíaca y altas dosis de consumo crónico de alcohol. (17) En 1969, se observó en Quebec una serie de pacientes con miocardiopatía relacionada con el consumo de cerveza. Todos los casos mencionados se notificaron en un período de siete meses. Curiosamente, todos los pacientes consumieron cerveza derivada del mismo origen, y el análisis de los ingredientes comprobó exceso de concentración de cobalto (en esa época, el cobalto se aplicaba como estabilizador de la espuma en la cerveza). (18) Los autores postularon al alcohol y al cobalto como la etiología de la miocardiopatía en estos casos.

#### **2.4.2 Dosis de alcohol cardiotóxica**

Una de las primeras comunicaciones que mencionan la relación entre la dosis de alcohol y su impacto cardiotóxico fue publicada por Tadashi Koide y colaboradores en 1974. Los autores investigaron la asociación entre la dilatación ventricular izquierda en radiografías de tórax y la dosis de alcohol consumido. El estudio demostró que una dosis de etanol puro  $\geq 125$  mL por día se relacionaba con un incremento del índice cardiorácico (ICT)  $>0,5$ . Se observaron valores de ICT más elevados en el 33% de los pacientes que bebían  $\geq 125$  mL por día y en el 4% de los pacientes que bebían entre 75 a 125 mL, así como en 2,9% de los pacientes que bebían  $<75$  mL. Los autores no mencionaron la duración del consumo en este grupo de pacientes. (19) Otros autores sugieren que las curvas en forma de J o U pueden describir la relación entre la dosis de alcohol y el efecto deletéreo sobre el corazón. (20) Por ejemplo, Ronksley y colaboradores, en un metaanálisis que incluyó 84 estudios, reveló que beber 15-30 gramos de alcohol puro por día tiene como resultado una disminución de la tasa de mortalidad cardiovascular [hazard ratio (HR) 0,66, IC95% 0,59-0,75] y también el grupo que bebía 2,5-14,9 gramos por día (HR 0,80, IC95% 0,74-0,87). La disminución de la mortalidad por todas las causas se observó en el grupo de bebedores en comparación con los totalmente abstemios (HR 0,87, IC95% 0,83-0,92). En este estudio, el impacto negativo del alcohol (rama ascendente de la curva J) se observó en el grupo que bebía 30-60 gramos de alcohol por día (HR 1,15, IC95% 0,98-1,35). (21)

En los estudios que consideran el consumo crónico de alcohol y su relación con la toxicidad cardíaca, la dosis de alcohol se expresa generalmente como la cantidad de alcohol y la duración del alcoholismo. En la literatura, los autores postulan como tóxica una dosis de 80 gramos de etanol puro bebida todos los días durante 5 años. (22-25) Otros autores proponen puntos de corte de 40 gramos por día, o en promedio 14 gramos por día durante un mínimo de 10 años. (20,26)

#### **2.4.3. Hipertensión inducida por el alcohol**

La relación entre el consumo de alcohol y la elevación de la presión arterial puede ser temporaria y terminar cuando se cesa de beber alcohol. (27) El efecto hipertensivo del alcohol parece ser independiente del índice de masa corporal (IMC), el tabaquismo, la actividad física y antecedentes de hipertensión arterial coexistente. (20) Este efecto es provocado por diversos mecanismos: aumento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, aumento de la secreción de cortisol, cambios en la sensibilidad de la insulina, disfunción endotelial y reducción en la producción de óxido nítrico. (28) La modulación de la actividad del sistema nervioso central luego de la exposición al alcohol es un motivo importante de la elevación de la presión arterial. Los tractos nerviosos vulnerables al alcohol son el bulbo raquídeo rostro-lateral ventral y el núcleo intermedio-lateral, así como el reflejo baroreceptor, que pasa a través del núcleo solitario y causa la reacción hipertensiva. (20) Según las guías de Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la hipertensión, no se recomienda una dosis de alcohol por encima de 14 unidades de alcohol (UA) por semana (una UA contiene 10 gramos de etanol) en hombres y 8 UA por semanas en mujeres. (29) El aumento de la dosis consumida tiene correlación con el riesgo de desarrollo de hipertensión arterial. (28) Dicha relación es independiente del sexo, pero en mujeres se puede observar a partir de una dosis de 2 UA por semana. (30) En un metaanálisis realizado por Roerecke y colaboradores, se observó una reducción media de 5 mmHg en la presión sistólica y de 4 mmHg en la presión diastólica en pacientes que reducían la dosis de 6 UA por día a 0 UA. (31)

#### **2.4.4. Miocardiopatía dilatada**

La prevalencia de miocardiopatía dilatada en el estudio realizado por Fernández Solá y colaboradores fue más alta entre los pacientes que consumían alcohol en comparación con la población general, y alcanzó 0,43% en hombres (cantidad media de alcohol puro consumido durante toda la vida:  $30 \pm 7$  kg/kg de masa corporal durante un promedio de  $29 \pm 6$  años), y 0,25% en mujeres (cantidad media de alcohol puro consumido durante toda la vida:  $17 \pm 7$  kg/kg de masa corporal durante un promedio de  $23 \pm 7$  años), mientras que en la población general la prevalencia de miocardiopatía dilatada alcanza a 1:2500 individuos (0,4‰). (32-34) En los países occidentales, el abuso de alcohol es la principal causa de miocardiopatía no isquémica. En la literatura, la tasa de abuso de alcohol estimada entre pacientes diagnosticados con miocardiopatía dilatada oscila entre 3,8% y 47%. (23,35) Factores tales como la malnutrición, el kwashiorkor, deficiencia de vitaminas, electrolitos y microelementos (sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo y selenio) así como la exposición a otros psicoestimulantes como cocaína, anfetaminas y nicotina, incrementan el riesgo de la miocardiopatía alcohólica. (33,36)

No existen signos típicos de miocardiopatía alcohólica. En forma similar a otras etiologías de miocardiopatía dilatada, se encuentran presentes la atrofia miofibrilar, mitocondriopatías (la diferenciación anormal de la forma y tamaño de las mitocondrias debido a la exposición crónica a toxinas incluyendo el etanol, y la presencia de megamitocondrias), necrosis de cardiomiocitos y fibrosis. (11,14) La exposición del músculo miocárdico al alcohol en la matriz extracelular conduce a la activación de fibroblastos y a la excesiva producción de colágeno tipo I. (37) Asimismo, en fibroblastos expuestos al alcohol, se activan vías de señalización proinflamatorias (los grupos de proteína MAPK quinasa, el factor de transcripción STAT3 y el factor nuclear NF- $\kappa$ B) que provocan la liberación de citoquinas proinflamatorias del fibroblasto (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-33) y la disfunción de cardiomiocitos. (37,38) Este proceso también lleva a una menor expresión de genes que codifican proteínas contráctiles, como Acta 1, Actc1 (que codifica la actina) y Myh7 (que codifica la cadena pesada alfa de miosina y la miosina beta). Además, el alcohol ejerce una influencia directa sobre los cardiomiocitos (mediada por TNF- $\alpha$ , sin fibroblasto como mediador de la reacción), intensificando los procesos que conducen a una disminución de la contractilidad de las fibras musculares. (37)

El acetaldehído es un metabolito del alcohol. Igual que el etanol, el acetaldehído tiene un efecto negativo sobre el músculo cardíaco, pero la influencia de sus propiedades cardiotóxicas es aún más potente que la del alcohol. (33) Ambas moléculas tienen un impacto directo sobre la síntesis de proteínas en los miocitos y la peroxidación lipídica, reducen la contractilidad de las miofibrillas y aumentan el estrés oxidativo. (33,39) En estudios de resonancia magnética, Liu y colaboradores observaron valores T1 nativos más cortos y mayor volumen extracelular en el miocardio (similamente a imágenes observadas en amiloidosis y sarcoidosis cardíacas) de un grupo de pacientes que consumía >28 gramos de etanol por día, durante un mínimo de 10 años, en comparación con un grupo control (incluyendo personas que tomaban <100 gramos de alcohol por mes). Cambios similares se perciben en resonancia magnética cuando se eleva el contenido de moléculas de grasa en la célula. (26) Matyas y colaboradores observaron esteatosis cardíaca en ratones expuestos a etanol en comparación con un grupo control que recibía una dieta ajustada en calorías, pero sin la exposición a etanol. (40)

En imágenes registradas mediante tomografía por emisión de positrones con acetato marcado con carbono 11, se observó actividad metabólica del miocardio disminuida en alcohólicos crónicos (promedio de 26 años) que consumían altas dosis de alcohol (167 gramos de etanol puro por día) en comparación con pacientes que bebían una menor cantidad de alcohol (50 gramos por día) durante un período similar, lo que sugiere una disminución de la función mitocondrial luego de la exposición crónica al alcohol. (26)

El umbral de vulnerabilidad miocárdica al alcohol varía de persona en persona y no ha sido claramente definido. La bibliografía sugiere que la sensibilidad también puede ser determinada por genes. Se estima que los antecedentes genéticos de susceptibilidad están presentes en 20% a 37% de los casos de miocardiopatía dilatada. Actualmente, las posibles mutaciones relacionadas a la miocardiopatía alcohólica se encuentran identificadas en más de 50 genes, (41) siendo mayoría los que codifican proteínas tales como la titina, posterofilina-2, proteína C unida a miosina, desmoplaquina, receptor de rianodina 2, desmocolina-2, desmogleína-2 y SCNSA. (42) Ware y colaboradores evaluaron el efecto de la presencia de genes relacionados a la ocurrencia de miocardiopatía dilatada sobre la función cardíaca en pacientes que consumían alcohol. El grupo consistió en 715 pacientes de  $55 \pm 14$  años y 70% hombres. En el subgrupo con mutación de la titina (la proteína humana más grande, crucial para la base molecular de la función diastólica), el exceso de consumo de alcohol (>21 UA/semana en hombres o >14 UA/semana en mujeres) resultaba en una reducción del 8,7% de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) (IC95% 2,3%-15,1%;  $p=0,007$ ), en comparación con pacientes sin esta mutación. (43) Las variantes del gen que codifica la titina, asociadas con el desarrollo de miocardiopatía dilatada, fueron más prevalentes en el grupo con miocardiopatía alcohólica en comparación con el grupo control. En el grupo de pacientes con miocardiopatía alcohólica, se observó una correlación entre la cantidad de consumo de alcohol y la disminución de la FEVI. Esto significa que en individuos sensibles el alcohol también puede ser un desencadenante en el proceso de desarrollo de miocardiopatía dilatada. Asimismo, el hallazgo de una mayor prevalencia de mutaciones de genes de titina en el grupo con miocardiopatía alcohólica indica la necesidad de la búsqueda activa de signos y síntomas de miocardiopatía entre los familiares de pacientes con este diagnóstico. (44)

El efecto tóxico de metabolitos del alcohol sobre el corazón resulta en remodelamiento ventricular izquierdo y derecho, dilatación auricular, e insuficiencia secundaria mitral y tricuspídea. (11) De acuerdo a la literatura, se postula que la disfunción diastólica tiene lugar primero, seguida de la hipertrofia de la pared ventricular izquierda, comparable a lo observado en la hipertensión arterial. Asimismo, se observa un aumento del diámetro sistólico ventricular izquierdo (DSVI) y del diámetro diastólico ventricular izquierdo (DDVI), que tienen lugar en paralelo con la reducción de la FEVI. (11,25,33,45,46)

Los datos disponibles actualmente sugieren que la exposición crónica al alcohol también daña al ventrículo derecho. (47) En un estudio de los efectos cardíacos de una única exposición al alcohol, Cali y colaboradores observaron un grupo de 64 voluntarios (edad media  $25 \pm 4$  años, 29 mujeres) antes y 60 minutos después del consumo de 0,5 gramos/kg de alcohol, y lo compararon con un grupo control. La excursión sistólica del plano

del anillo tricuspídeo (TAPSE) fue de  $22,1 \pm 3,3$  en el grupo de estudio y  $24,0 \pm 3,1$  mm en el grupo control,  $p=0,003$ , y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) alcanzó  $23,7 \pm 3,2$  mmHg en el grupo expuesto vs.  $20,2 \pm 4,9$  mmHg en el control;  $p = 0,0002$ . (48) Esta influencia del alcohol sobre la función hemodinámica del ventrículo derecho puede estar relacionada con un aumento de la resistencia de las arterias pulmonares debido a la vasoconstricción provocada por leucotrienos liberados de los leucocitos luego de la exposición al alcohol. (49)

Guzzo-Merello y col. postularon que la falta de tratamiento betabloqueante, la existencia de fibrilación auricular y el ensanchamiento del complejo QRS son predictores independientes de peor pronóstico en la miocardiopatía alcohólica, con un incremento de la incidencia de muerte y trasplante cardíacos. En los pacientes que redujeron su ingesta alcohólica por debajo de 80 gramos por día, el riesgo de muerte cardíaca o trasplante durante 59 meses de seguimiento se redujo a un nivel comparable al de la población general. (23) La falta de abstinencia en los pacientes con miocardiopatía dilatada relacionada al alcohol resultó en alta mortalidad, alcanzando 50% en 4 años, lo que posiciona a la miocardiopatía alcohólica cercanamente a los pacientes con diagnóstico de cáncer. (50) Los efectos pleiotrópicos del alcohol sobre el corazón se muestran esquemáticamente en la Figura 3.

Debido a que el problema clave para el diagnóstico temprano de miocardiopatía alcohólica puede ser el uso de métodos diagnósticos adecuados, vale la pena mencionar el potencial poco utilizado todavía de los protocolos adaptados a la ecocardiografía de estrés en la detección temprana de disfunción diastólica, así como de hipertensión pulmonar. (51) Vriz y colaboradores realizaron ecocardiografía Doppler de ejercicio en un grupo de 155 pacientes hipertensos y en 145 sujetos normales, y documentaron que la TAPSE durante el ejercicio era menor en el grupo hipertenso mientras que la PSAP, así como su valor indexado al volumen minuto alcanzado durante el ejercicio, era mayor. (52)

En un análisis llevado a cabo recientemente por nuestro grupo, la mediana y el rango intercuartilo (RIC) de la masa ventricular izquierda fue de 119 (91-155) g/m<sup>2</sup> en pacientes que bebían alcohol [mediana 30 (11-51) UA por semana] vs. 93 (75-110) g/m<sup>2</sup> en un grupo control que bebía hasta 2 UA por semana, ( $p = 0,008$ ); y el espesor parietal relativo en el grupo alcohólico fue de 0,5 (0,4-0,6) vs. 0,4 (0,4-0,4) en los controles;  $p = 0,001$ . En el mismo estudio, el *strain* longitudinal global (SLG) y los *strain* específicos de las capas del corazón mostraron valores absolutos menores en el grupo con abuso de alcohol en comparación con los controles. Todos los parámetros con *strain* anormales estuvieron asociados con una mayor incidencia de un punto final combinado (mayor riesgo clínico de muerte

o internación cardiovascular). Los mejores valores de corte predictivos fueron un SLG <18%, *strain* de la capa endocárdica <19% y de la capa epicárdica <15%. (53)

#### 2.4.5. Arritmias relacionadas con el alcohol

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común observada entre las personas que abusan del alcohol. Larsson y col. probaron que durante la exposición crónica al alcohol un incremento de consumo de 1 UA por día aumenta el riesgo de FA en un 8%. (54) Más a menudo, las arritmias se observan como consecuencia de la ingesta de una única dosis alta de alcohol en un tiempo breve, y numerosos autores han mencionado esto como “síndrome del corazón en vacaciones”. Este síndrome fue descrito por primera vez por Ettinger y colaboradores en 1978. (55, 56) El consumo crónico de alcohol se asocia positivamente con un aumento del riesgo de FA en el seguimiento a largo plazo. En el estudio realizado por Larsson y colaboradores (con 12 años de seguimiento), el RR (IC95%) de FA para 7-14 UA/semana fue de 1,12 (1,02-1,23), y para >21 UA/semana de 1,43 (1,25-1,65) en comparación con los controles. (54) Las arritmias se observan más frecuentemente en pacientes diagnosticados con miocardiopatías más que en aquellos sin anomalías estructurales. Asimismo, los episodios de abstinencia pueden ser desencadenantes de arritmia en pacientes con abuso de alcohol crónico, debido al aumento de la actividad adrenérgica observada al comienzo de la abstinencia y las deficiencias simultáneas de macro y micronutrientes (sodio, potasio, magnesio, calcio, fósforo, selenio) y vitaminas (tiamina) asociadas al abuso de alcohol previo. (33,57,58)

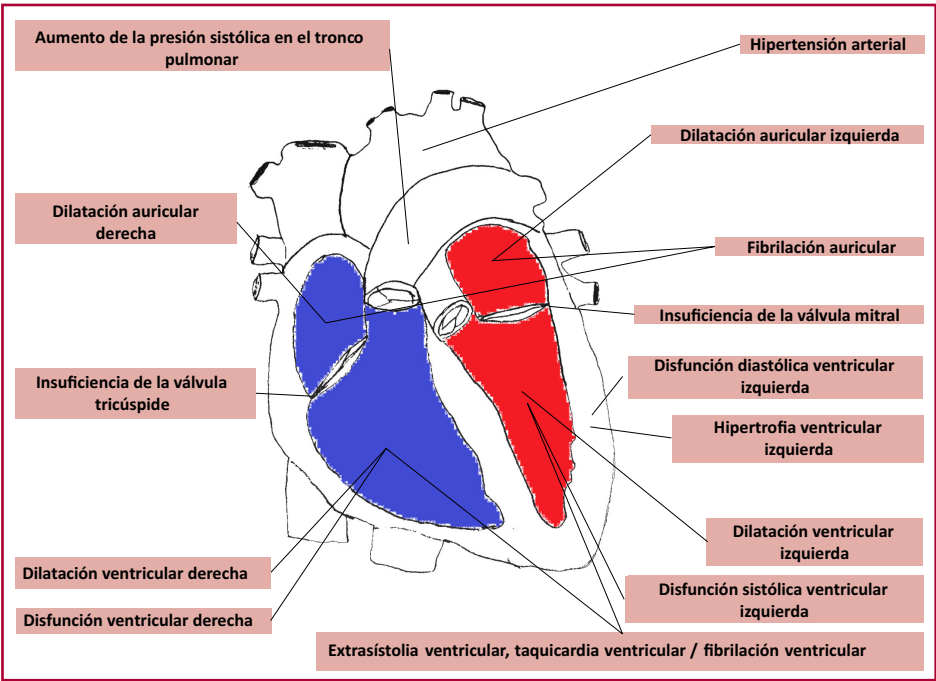
#### 2.4.6. Miocardiopatía cirrótica

Los trastornos observados en el síndrome hepatocardiaco también pueden contribuir a la patogénesis de la miocardiopatía alcohólica. (59) La función sistólica está disminuida tanto en reposo como durante el estrés, y esta alteración está asociada con una disminución de la actividad de los receptores  $\beta_1$  a través de la reducción en la expresión de la proteína G en el citosol, relacionada a disfunción hepática. (59-61) Paralelamente, se observa disfunción diastólica en relación con hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis y disfunción endotelial. (59,62) Los factores mencionados conducen a una mayor frecuencia cardíaca secundaria y aumento del volumen minuto, dando como resultado una taquimiocardiopatía. Los criterios diagnósticos de la miocardiopatía cirrótica se establecieron en 2005 durante el Congreso Mundial de Gastroenterología y se describen en la Tabla 1. (59,63)

#### 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/Material suplementario).



**Fig. 3.** Efectos pleiotrópicos de la cardiotoxicidad alcohólica

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la Miocardiopatía Cirrótica - Congreso Mundial de Gastroenterología 2005

|                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Definición: Disfunción en pacientes con cirrosis caracterizada por respuesta contráctil disminuida al stress y/o relajación diastólica alterada con anomalías electrofisiológicas en ausencia de otras enfermedades cardíacas conocidas |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Disfunción sistólica (una con lo mencionado arriba)                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>– Inhibición del aumento del volumen minuto con el ejercicio, sobrecarga de volumen o estímulo farmacológico (en ej. dobutamina)</li><li>– FEVI de reposo &lt;55%</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Disfunción diastólica (una con lo mencionado arriba)                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>– Relación E/A &lt;1,0 (corregida por edad)</li><li>– Tiempo de desaceleración prolongado (&gt;200 mseg)</li><li>– Tiempo de relajación isovolumétrica prolongado (&gt;80 mseg) (18)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                            |
| Criterios de apoyo                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>– Reacción cronotrópica inadecuada al ejercicio, evaluada durante un tilt test cuando la frecuencia cardíaca es &gt;22% en pacientes en clase B y &gt;17% en pacientes en clase C de Child-Pugh (64)</li><li>– Intervalo QTc prolongado</li><li>– Aurícula izquierda agrandada</li><li>– Masa miocárdica incrementada</li><li>– Aumento del nivel de BNP y NT-proBNP</li><li>– Aumento del nivel de troponina I</li></ul> |

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; BNP: péptido natriurético B  
NT-proBNP: fragmento amino terminal del péptido B

**BIBLIOGRAFÍA**

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva. 2019.  
2. World Health Organization. Global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, Geneva 2019.  
3. Holme MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RW, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian

randomisation analysis based on individual participant data. Br Med J 2014;349:41-64.  
4. DiCastelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati B, DeGaetano G. Meta-analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. Circulation 2002;24:2836-44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000018653.19696.01>  
5. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk

- factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol* 2013;48:270-7. <https://doi.org/10.1093/alcac/agt007>.
6. Zhuang Y, Wu H, Wang X, He J, He S, Yin Y. Resveratrol Attenuates Oxidative Stress-Induced Intestinal Barrier Injury through PI3K/Akt-Mediated Nrf2 Signaling Pathway. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2:7591840 <https://doi.org/10.1155/2019/7591840>.
  7. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1,9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care* 2015;28:1804-12. <https://doi.org/10.2337/dc15-0710>
  8. Kozela M, Doryńska A, Bobak M, Pająk A. Alcohol use disorder increases the risk of nonfatal and fatal cardiovascular disease: an 11-year follow-up of a Polish population-based cohort. The HAPIEE study. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:960-6. <https://doi.org/10.20452/pamw.15616>
  9. Akhouri S, Kuhn J, Newton EJ. Wernicke-Korsakoff Syndrome. s.l.: NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. 2020;20:10.
  10. Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. *Clin Liver Dis* 2012;16:667-85. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.08.002>
  11. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, Sestito L, Antonelli M, d'Angelo C, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med* 2017;17:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.06.014>
  12. Mezey E. Influence of sex hormones on alcohol metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;4:421. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2000.tb02005.x>
  13. Walshe WH. Diseases of the heart and great vessels. 4th edit. London : Smith, Elder and Co, 1873.
  14. Maisch, B. Alcoholic cardiomyopathy The result of dosage and individual predisposition. *Herz* 2016;31:484-93. <https://doi.org/10.1007/s00059-016-4469-6>
  15. von Bollinger, Otto. Über die Häufigkeit und Ursachen der idiopathischen Herzhypertrophie in München. *DtschMedWochenschr* 1884;180:80. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1209236>
  16. AL, Klatsky. Alcohol and cardiovascular diseases: a historical overview. *Ann N Y Acad Sci* 2002;957:7-15. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02901.x>
  17. G. Steell. Heart failure as a result of chronic alcoholism. *Med Chron* 1893, 18, pp. 1-22.
  18. Morin Y, Têtu A, Mercier G. 'Quebec beer-drinkers' cardiomyopathy: Clinical and hemodynamic aspects. *Ann N Y Acad Sci* 1969;156:566-76. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1969.tb16751.x>
  19. Koide T, Ozeki K. The incidence of myocardial abnormalities in man related to the level of ethanol consumption. A proposal of a diagnostic criterion of alcoholic cardiomyopathy. *Jpn Heart J* 1974;15:337-48. <https://doi.org/10.1536/ihj.15.337>
  20. El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Role of Alcohol Oxidative Metabolism in Its Cardiovascular and Autonomic Effects. *Adv Exp Med Biol* 2019;1193:1-33. [https://doi.org/10.1007/978-981-13-6260-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-13-6260-6_1)
  21. Ronsley PE, Brien SE, Turner BJ, Mukamal KJ, Ghali WA. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2011;10:342. <https://doi.org/10.1136/bmj.d671>
  22. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Serrano I, Salazar-Mendiguchía J, García-Pinilla JM, García-Pavia P et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2293-302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462><https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.014>
  23. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, Cobo-Marcos M, Gomez-Bueno M, Avellana P, Millan I, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* 2015;3:78-86. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.07.014>
  24. A Gavazzi, R De Maria, M Parolini, M Porcu. Alcohol abuse and dilated cardiomyopathy in men. *Am J Cardiol* 2000;9:1114-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)00706-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)00706-2)
  25. Lazarević AM, Nakatani S, Nesković AN, Marinković J, Yasumura Y, Stojčić D, Miyatake K, Bojić M, Popović AD. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1599-606. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00565-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00565-9)
  26. Liu S, Lin X, Shi X, Fang L, Huo L, Shang F et al. Myocardial tissue and metabolism characterization in men with alcohol consumption by cardiovascular magnetic resonance and 11C-acetate PET/CT. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;22:1. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00614-2>
  27. Potter JF, Beevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984;8369:119-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)90060-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(84)90060-6)
  28. Ikehara S, Iso H. Alcohol consumption and risks of hypertension and cardiovascular disease in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2020;13:11. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0417-1>
  29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Desormais I, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Kardiol Pol* 2019;77:71-159. <https://doi.org/10.5603/KP.2019.0018>
  30. Roerecke M, Tobe SW, Kaczorowski J, Bacon SL, Vafaei A, Hasan OSM, et al. Sex-Specific Associations Between Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *JAMA* 2018;7:13. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008202>
  31. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The effect of a reduction in alcohol consumption on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health* 2017;2:108-20. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30003-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30003-8)
  32. Fernández-Solà J, Estruch R, Nicolás JM, Paré JC, Sacanella E, Antúnez E, et al. Comparison of alcoholic cardiomyopathy in women versus men. *Am J Cardiol* 1997;80:4815. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00399-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00399-8)
  33. Fernández-Solà, Joaquim. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients* 2020;22:72. <https://doi.org/10.3390/nu12020572>
  34. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies. *Circulation* 2006;113:1807-16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287>
  35. Guzzo-Merello G, Cobo-Marcos M, Gallego-Delgado M, García-Pavia P. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014;8:771-81. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i8.771>
  36. Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet* 2014;12:1115-36. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0190-x>
  37. Mouton AJ, El Hajj EC, Ninh VK, Siggins RW, Gardner JD. Inflammatory cardiac fibroblast phenotype underlies chronic alcohol-induced cardiac atrophy and dysfunction. *Life Sci*. 2020;15:245. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117330>
  38. Chih-Chung L, Chih-Shuo P, Chen-Yu W, Shiao-Wen L, Li-Der H, Chuen-Mao Y. Tumor necrosis factor-alpha induces VCAM-1-mediated inflammation via c-Src-dependent transactivation of EGF receptors in human cardiac fibroblasts. *J Biomed Sci* 2015;22:1. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0165-8>
  39. Rohde LE, Beck-da-Silva L. Alcohol and the heart: the good, the bad and the worse in heart failure. *Heart* 2018;104:1641-12. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312924>
  40. Matyas C, Varga ZV, Mukhopadhyay P, Paloczi J, Lajtos T, Erdelyi K, et al. Chronic plus binge ethanol feeding induces myocardial oxidative stress, mitochondrial and cardiovascular dysfunction, and steatosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310:1658-70. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00214.2016>
  41. Orphanou N, Papatheodorou E, Anastasakis A. Dilated cardiomyopathy in the era of precision medicine: latest concepts and developments. *Heart Fail Rev* 2021;12:1-19. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10139-0>
  42. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R. Atlas of

the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2015;36:1123-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu301>

43. Ware JS, Cook SA. Role of titin in cardiomyopathy: from DNA variants to patient stratification. *Nat Rev Cardiol*. 2017;15:241-52. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.190>

44. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, Govind R, Garcia-Pavia P. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2293-302. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.462>

45. Park SK, Moon K, Ryoo JH, Oh CM, Choi JM, Kang JG, et al. The association between alcohol consumption and left ventricular diastolic function and geometry change in general Korean population. *Eur Heart J Cardiovasc Imag* 2018;3:271-8. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex091>

46. Kupari P, Koskinen A, Suokas M, Ventilä M. Left ventricular filling impairment in asymptomatic chronic alcoholics. *Am J Cardiol* 1990;66:20. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90537-B](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90537-B)

47. Meng S, Guo L, Li G. Early changes in right ventricular longitudinal function in chronic asymptomatic alcoholics revealed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;14:10. <https://doi.org/10.1186/s12947-016-0058-3>

48. Cameli M, Ballo P, Garzia A, Lisi M, Bocelli A, Mondillo S. Acute effects of low doses of ethanol on left and right ventricular function in young healthy subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:1860-5. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2011.01530.x>

49. Lu CY, Wang DX, Yu SB. Effects of acute ingestion of ethanol on hemodynamics and hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs-role of leukotrienes. *J Tongji Med Univ* 1992; 12:253-6. <https://doi.org/10.1007/BF02887861>

50. Skotzko Ch, Vrinceanu A, Krueger L, Freudenberger R. Alcohol use and congestive heart failure: incidence, importance, and approaches to improved history taking. *Heart Failure Rev* 2009;14:51-5. <https://doi.org/10.1007/s10741-007-9048-8>

51. Picano E, Ciampi Q, Cortigiani L, Arruda-Olson AM, Borguezan-Daros C, de Castro E et al. The Stress Echo Study Group Of The Italian Society Of Echocardiography And Cardiovascular Imaging Sicv. Stress Echo 2030: The Novel ABCDE-(FGLPR) Protocol to Define the Future of Imaging. *J Clin Med* 2021;10:36-41. <https://doi.org/10.3390/jcm10163641>

52. Vriz O, Palatini P, Rudski L, Frumento P, Kasprzak JD, Ferrara F, et al. Right Heart Pulmonary Circulation Unit Response to Exercise in Patients with Controlled Systemic Arterial Hypertension: Insights

from the RIGHT Heart International NETwork (RIGHT-NET). *J Clin Med* 2022;11:451. <https://doi.org/10.3390/jcm11020451>

53. Hamala P, Kasprzak JD, Bińkowska A, Zawitkowska-Witczak K, Broncel M, Piekarska A, et al. The impact of chronic alcohol overuse on heart function and prognosis: layer-specific longitudinal strain and mid-term outcome analysis. *Kardiol Pol* 2021;7:781-8. <https://doi.org/10.33963/KP15986>

54. Larsson SC, Nikola D, Wolk A. Alcohol Consumption and Risk of Atrial Fibrillation: A Prospective Study and Dose-Response Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:281-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.03.048>

55. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555-62. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(78\)90296-X](https://doi.org/10.1016/0002-8703(78)90296-X)

56. Tonelo D, Providência R, Gonçalves L. Holiday heart syndrome revisited after 34 years. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:183-9. <https://doi.org/10.5935/abc.20130153>

57. Athen D, Beckmann H, Ackenheil M, Markianos M. Biochemical Investigations into the Alcoholic Delirium: Alterations of Biogenic Amines. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1977;224:129-40. <https://doi.org/10.1007/BF00346481>

58. Fernández-Solà, J. Cardiovascular risks and benefits of moderate and heavy alcohol consumption. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:576-87. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.91>

59. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. 2010;53:179-90. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.02.023>

60. Wong F, Girgrah N, Graba J, Allidina Y, Liu P, Blendis L. The cardiac response to exercise in cirrhosis. 2001;49:268-275. <https://doi.org/10.1136/gut.49.2.268>

61. Lee SS, Marty J, Mantz J, Samain E, Braillon A, Lebrec D. Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors in cirrhotic rats. *Hepatology* 1990;12:481-5. <https://doi.org/10.1002/hep.1840120306>

62. Ma Z, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996;24:451-9. <https://doi.org/10.1002/hep.510240226>

63. Møller S, Danielsen KV, Wiese S, Hove JD, Bendtsen F. An update on cirrhotic cardiomyopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:497-505. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1587293>

64. Møller S, Nørgaard A, Henriksen JH, Frandsen E, Bendtsen F. Effects of tilting on central hemodynamics and homeostatic mechanisms in cirrhosis. *Hepatology* 2004;40:811-9. <https://doi.org/10.1002/hep.1>

# Las dimensiones de la verdad en la consulta cardiológica

## *Dimensions of Truth in Cardiology Consultation*

CARLOS DANIEL TAJER<sup>1</sup>, MTSAC, FACC, FESC, 

La práctica clínica de la consulta requiere una interpretación de los padecimientos que son relatados por los pacientes, su caracterización diagnóstica, eventuales indicaciones terapéuticas y una explicación sobre lo que cabe esperar y lo que convendría hacer. Mi intención es proponer una reflexión sobre las dimensiones de la verdad en cada uno de estos pasos de la consulta, en qué medida cada uno de ellos son guiados con un respaldo científico sólido que legitima nuestra práctica.<sup>1</sup>

¿En qué medida podemos aproximarnos a la verdad sobre el sufrimiento real de los pacientes? Relato un caso. Una paciente de 83 años, que atiendo hace muchos años por una hipertensión arterial de fácil control, me refirió múltiples síntomas recientes: disnea de esfuerzo, palpitaciones nocturnas y suspiros frecuentes.

*- ¿Tengo el corazón grande? A mi edad hay muchas personas que tienen el corazón grande. Con mi edad y todos lo que me ocurre me parece que algo me va a pasar, me queda poca vida.*

Por una frase de su esposo presente en la consulta, dejó entrever que él padece problemas cognitivos, un Alzheimer inicial.

La revisé, descarté inicialmente problemas cardiológicos que explicaran sus síntomas, y me animé a decir:

*- No soy psicoanalista, pero me parece que todos estos comentarios sobre el corazón grande, sobre las arritmias, los suspiros, el temor a la muerte, quizá esconden el deseo de enfermarse y no tener que padecer lo que usted ve como un futuro de pesadilla.*

**Tabla.** Dimensiones y preguntas sobre la verdad en el consultorio

- Sobre el sufrimiento real de mis pacientes
- Sobre la enfermedad que puedo diagnosticar
- Sobre los beneficios que ejercerán mis tratamientos o recomendaciones
- Sobre lo que comunicamos acerca de la enfermedad y el escenario de futuro

*- No crea que no lo pensé, doctor.*

El temor a la muerte es una referencia frecuente en consultas de cardiología. El libro *Mirar al sol* de Irvin Yalom, (1)<sup>1</sup> un psicoterapeuta con experiencia en pacientes terminales, propone esta metáfora sobre pensar en la muerte: se puede mirar al sol por breves instantes, pero sostener la mirada quema los ojos. La principal conclusión del libro es que este temor indica una falta de perspectiva de desarrollos personales, un escenario en el que resulta difícil imaginar contextos placenteros futuros, como se reflejó en esta paciente.

Este es un primer plano de la verdad, la relación entre el síntoma y una eventual enfermedad que debe ser distinguida de lo que podríamos llamar malestares de la vida, síntomas que nos informan de momentos particulares emocionales. Una tarea muy ardua del consultorio cardiológico, tanto en personas sanas como en pacientes con patologías conocidas. Así, un paciente operado del corazón puede también consultar por dolores, palpitaciones o disnea, y debemos explorar qué es lo verdaderamente ocurre en su vida.

### Sobre la enfermedad que puedo diagnosticar

Este terreno es más cercano a la “verdad científica”, con la ayuda de los métodos de diagnóstico, una parte relevante de la ciencia cardiológica. Conocemos su sensibilidad, especificidad y valor predictivo, y los aplicamos cotidianamente. En la Figura 1 ejemplificamos un método excelente, con 90% de sensibilidad y especificidad, aplicado en un chequeo a una persona asintomática (1% de prevalencia). Cuando resulta positivo la mayoría de las personas están sanas, son falsos positivos.

En esto radica la capacidad clínica en la escucha y definición de los síntomas y el riesgo, para detectar candidatos a estudios en que estos rindan el mejor beneficio, y en la habitual inutilidad de los chequeos indiscriminados aplicados a personas sanas. Cuando partimos de una probabilidad sospechada del 40% con el mismo método la mayoría de los positivos son verdaderos y los positivos falsos se reducen mucho.

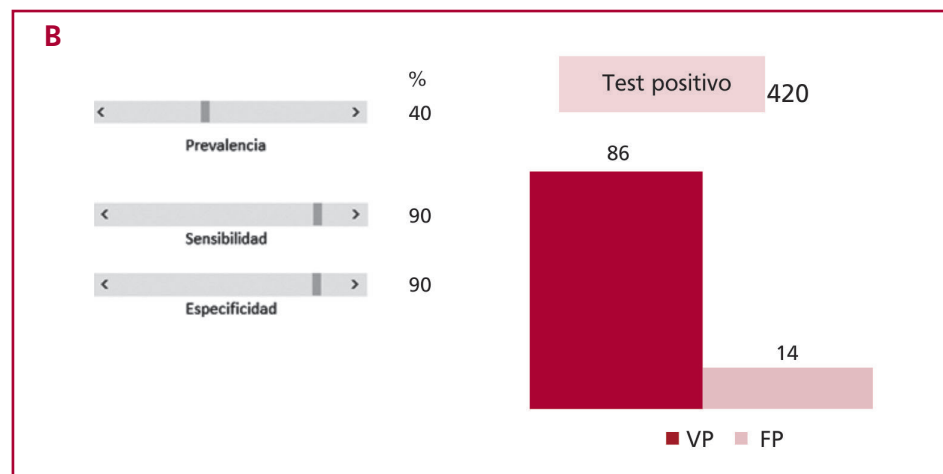
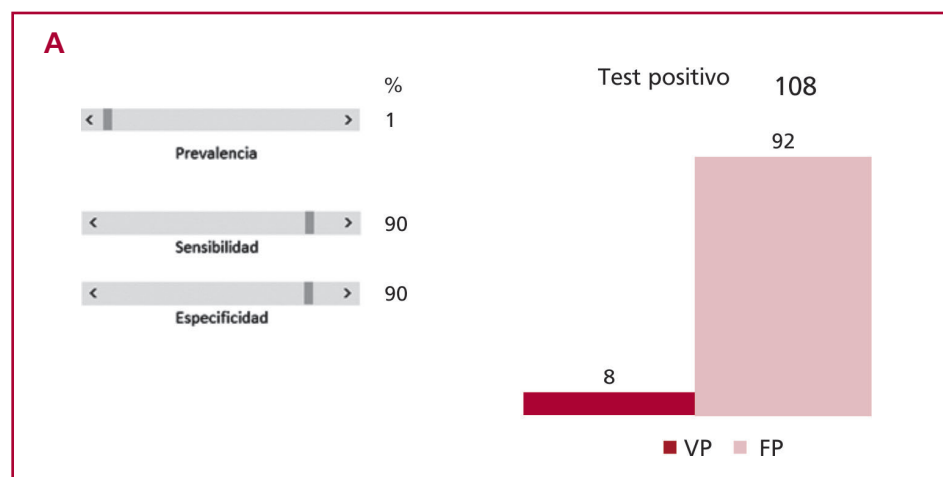
REV ARGENT CARDIOL 2023;91:79-85. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20599>

Recibido: 17/11/2022 - Aceptado: 11/01/2023

Dirección para separatas: E-mail: ctajer@gmail.com

<sup>1</sup>Hospital El Cruce Dr. Néstor Kirchner. Provincia de Buenos Aires.

<sup>1</sup> Este artículo surgió inicialmente de una primera conferencia en la Academia de Medicina el 17 de junio de 2021 en el Seminario Virtual de La verdad científica en la era de la postverdad, y una segunda el 22 de octubre de 2022 en el 48° Congreso Argentino de Cardiología.



**Fig. 1.** 1a. En una población de 1000 personas con baja prevalencia de enfermedad, 1%, un método con sensibilidad y especificidad del 90%, cuando es positivo resulta en una tasa de 8% de positivos verdaderos y 92% positivos falsos. 1b. El mismo método aplicado a una población de 1000 personas con prevalencia de enfermedad del 40%, cuando es positivo lleva la tasa de positivos verdaderos a 86% y la de positivos falsos a 14%.

Esta selección es central, implica aproximarse a la enfermedad a través del síntoma y el contexto epidemiológico. La complejidad es aún mayor; la enfermedad no siempre justifica el síntoma: pacientes con enfermedad coronaria tienen dolores de pecho por cualquier otra causa. O un anciano con estenosis aortica que se agita al subir la escalera, pero quizás por falta de ejercicio la disnea no se relaciona con la enfermedad, con las graves implicaciones que tiene la sintomatología que podría llevarlo a una indicación quirúrgica.

Como resumen, estas dos primeras reflexiones sobre los diagnósticos verdaderos y el nivel de verdad que podemos alcanzar a través de la escucha atenta y los métodos diagnósticos, nos muestran una tarea muy compleja, que requiere distinguir los malestares de la vida de un síntoma grave, donde un error puede ser catastrófico. Es posiblemente el rol más relevante de la experiencia clínica.

### Sobre los beneficios que ejercerán mis tratamientos o recomendaciones

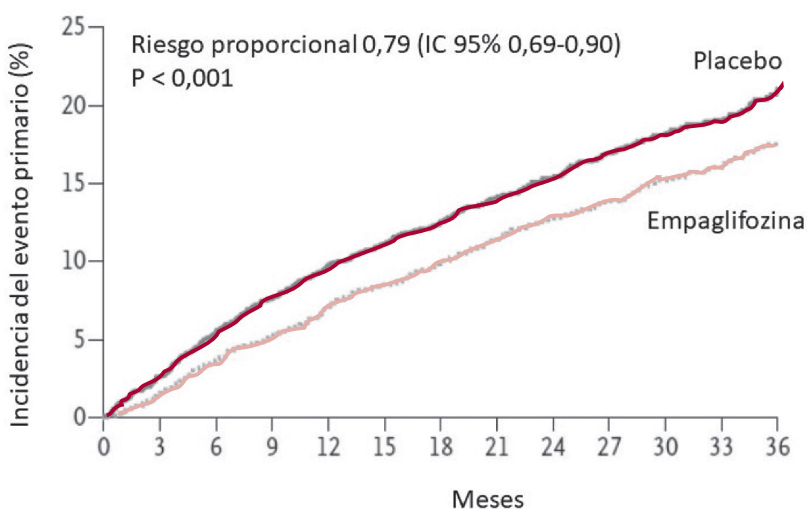
Para decidir los tratamientos en diferentes contextos clínicos contamos con datos científicos sólidos, el poderoso arsenal de la medicina basada en evidencias. Los ensayos clínicos de grandes dimensiones son en muchos escenarios pruebas científicas indudables que nos llevan a un plano más cómodo que abordamos con confianza. Como se explica en la Figura 2, con el mismo grado de convicción de Tulp en la mecánica y relojería del cuerpo, confiamos en la aproximación probabilística y el nivel de p significativo para la evaluación de terapéuticas. (2)

Tomaremos como ejemplo el estudio EMPEROR-Preserved (3) (Figura 3) que redujo 21% el evento combinado, con una p muy significativa. Este hallazgo nos garantiza que la empaglifozina es mejor que el placebo, y si la indicamos nos sentimos confiados. ¿Cómo interpretamos esta información para la deci-

**Fig. 2.** El cuadro de Rembrandt, La lección de anatomía del Doctor Tulp. El Dr. Tulp tracciona un tendón del brazo con la pinza y con su la mano izquierda mueve el dedo. El mensaje es claro: comprendo la mecánica del cuerpo humano, sé que tirando de este tendón se va a mover este dedo. Le agregamos nuestra nueva convicción en el nivel de p



**Fig. 3.** Estudio EMPEROR. Empaglifozina en la Insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada. Se observa una reducción de la incidencia acumulada de eventos mayores con una p muy significativa. La incidencia del evento fue 13,8% vs 17,1% a favor del fármaco.



sión en el paciente individual? En primera instancia el beneficio en un estudio de grandes dimensiones se reflejará en las guías como una indicación con recomendación I, por lo que partimos de una convicción fuerte de su utilidad.

La medicina basada en evidencias ha tenido una gran importancia en la vida profesional de un cardiólogo de mi edad. En mis primeros años de residencia, luego de un cuadro de infarto no complicado, un pacien-

te egresaba con recomendaciones de reposo y dieta, sin ningún tratamiento adicional. Hoy lo hace con por lo menos cuatro medicaciones que reducen la mortalidad en un 80% y prolongan la vida muchos años, (4) y esta mejora en la evolución la percibimos claramente en nuestros pacientes.

Pero aun con esta fortaleza sobre la evidencia, el problema es la dimensión de la verdad para aplicarlo en un paciente individual.

El ensayo de empaglifozina bajó la incidencia del evento principal de 17,1 a 13,8%, una reducción absoluta de 3,3% en comparación con el placebo, una reducción muy significativa estadísticamente. ¿Qué significa esta reducción en términos de lo que hoy llamamos medicina de poblaciones? Si nos consultaran 100 personas con esta enfermedad 17 cursarían con internaciones o muerte cardiovascular en los próximos 26 meses, y cuando aplicamos empaglifozina reducimos este riesgo a 14.

Queda claro que 97 de esos 100 pacientes que nos consultaron no modificarán su evolución con el tratamiento. A 83 pacientes no les ocurrirá ninguna complicación, 14 se complicarán a pesar del tratamiento y a 3 les cambiamos la evolución. (Figura 4)

¿Eso nos da autoridad para decir que a todo paciente con este mismo problema debemos indicarle empaglifozina? ¿Es esto cierto? El libro *Handbook of the philosophy of medicine*, (5) dedica un jugoso capítulo a la medicina basada en la evidencia. Tomaré sólo la crítica epistemológica, sobre la validez de nuestra demostración de la verdad y su aplicación al paciente individual.

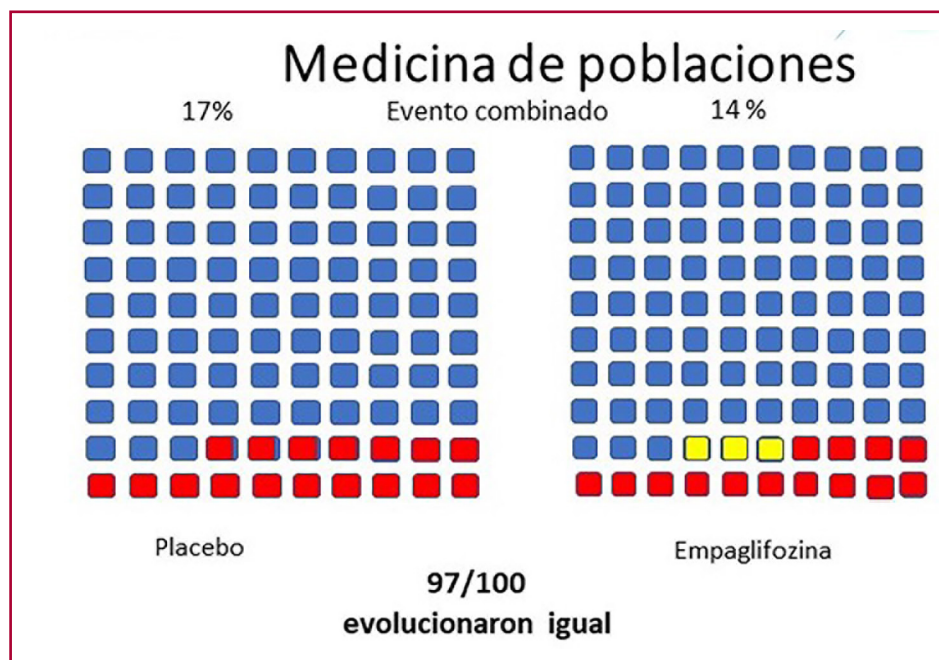
¿Los ensayos clínicos sobre los que se fundamenta la medicina basada prueban la causalidad? Creemos que sí, sin duda. Es decir, si nosotros evaluamos un tratamiento comparativo en dos grupos, y los dos grupos son iguales salvo el tratamiento y este se asocia a menor mortalidad, ese efecto es causal.

Un primer reparo que se plantea es que la causalidad no prueba un mecanismo. Sabemos que la aspirina administrada en las primeras horas del infarto reduce la mortalidad, pero no por qué lo hace, ni tampoco si podemos extender ese efecto beneficioso a otras drogas con mecanismos similares. Pero un aspecto más

complejo y relevante es si la evidencia de un ensayo controlado me puede asegurar que si indico este tratamiento a un paciente le va a hacer bien.

Con la misma línea conceptual, la filósofa Nancy Cartwright publicó en *Lancet* una crítica a la verdad de los ensayos clínicos randomizados. (6) Afirma que la lógica de los ensayos clínicos asume una primera premisa, que el efecto probabilístico a favor de un tratamiento exige una explicación causal. Es decir, si yo reduzco la mortalidad probabilísticamente eso es causado por la intervención. ¿Por qué? Porque la segunda premisa nos dice que los parámetros fuera del tratamiento son iguales, dado que la asignación al tratamiento fue aleatoria y los grupos resultaron iguales. La única explicación lógica posible para el resultado del tratamiento es el cambio de evolución en algunos miembros del grupo. Esto es clarísimo. Pero esta afirmación nos trae una gran dificultad: cambió la evolución del grupo al cambiar la evolución de **algunos** miembros del grupo.

¿Cómo trasladamos este conocimiento de que un tratamiento probado en la forma final de un resultado de un ensayo clínico es una prueba de que a nuestro paciente le va causar ese resultado? El resultado del ensayo es solo parte de un argumento probatorio. Podemos decirle al paciente: esta droga empaglifozina es muy buena, se la voy a indicar porque por lo general hace bien, pero a algunos no le hace nada y probablemente a otros le haga mal. No contamos con una verdad dura en ese sentido. Partimos de una base argumental para la toma de decisiones, pero es muy difícil pasar de estos resultados probabilísticos respaldados por los ensayos clínicos a los conocimientos detallados y particulares que requerimos en el contexto clínico para una persona individual.



**Fig. 4.** Esquema conceptual del impacto de la medicina de poblaciones. A la izquierda en el grupo placebo se representan 100 pacientes, 83 con casilleros azules que no cursarán con internación o muerte cardiovascular, y 17 con casilleros rojos, que tendrán este evento combinado. A la derecha se observan con casilleros amarillos los tres pacientes que modificaron su evolución con empaglifozina, y evitaron el evento.

Sabemos que es factible reproducir esos resultados positivos en algunos de nuestros pacientes. ¿Podríamos hacer un salto y tratar de identificar a esos participantes que se beneficiarán? ¿Con qué métodos contamos?

### Del análisis de subgrupos a la medicina de precisión

Una herramienta es el análisis de subgrupos. En el estudio de empaglifozina se observó que los pacientes con más de 60% de fracción de eyección y los menores de 70 años obtuvieron menor beneficio que los otros. Pero esta observación nos suscita una inmediata desconfianza, por lo menos a los cardiólogos de mi generación, por el recuerdo del estudio ISIS II. (7) El Lancet exigió que publicaran los efectos sobre subgrupos, y los investigadores que no deseaban hacerlo introdujeron un análisis capcioso. La aspirina bajaba la mortalidad un 20% en la población general; agrupados de acuerdo con los signos del zodiaco, los pacientes de Géminis y Libra padecían un incremento del 9% de la mortalidad y en los pacientes de los otros signos del zodiaco se reducía un 28%. (8) El mensaje fue muy claro: es divertido analizar los subgrupos, pero no crean en lo que aparenta, casi siempre es ficticio. Este aprendizaje nos dejó una marca metodológica positiva, no creer o desconfiar en los subgrupos, pero por otro lado incrementó nuestra incertidumbre porque cada paciente tiene una particular edad, género e historia, es decir, cada paciente pertenece a determinados subgrupos.

En un esquema de análisis sobre las fuentes de evidencia frente al caso individual, Upshur (9) propuso dividir en aspectos cualitativos que requieren lo que llamamos humanismo médico, los aspectos cuantitativos poblacionales, que pueden fundamentarse en la

medicina basada en evidencias, y los cuantitativos personales, que podríamos hoy identificar con la medicina de precisión (Figura 5).

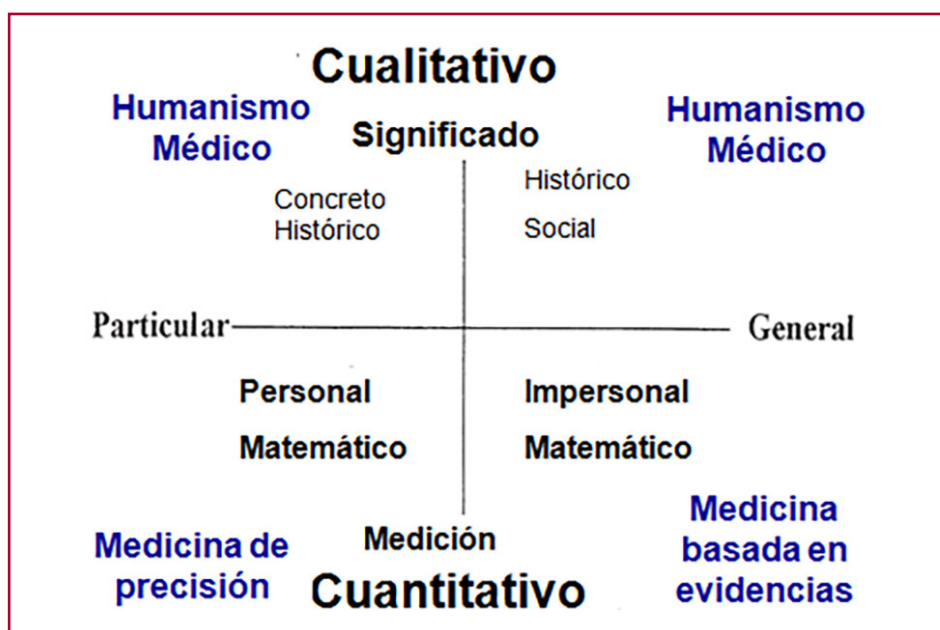
¿Podríamos construir una medicina de precisión en cardiología? (10) Este enfoque tiende a reconocer que podemos recurrir a una inmensa información en el caso individual, desde el genoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma, exposoma, concentrar millones de datos, hacer análisis estratificados y concluir que a esta persona la aspirina le va a hacer bien.

La aplicación de marcadores genéticos ha tenido un importante desarrollo en oncología, dado que condicionan la evolución natural y las respuestas a los tratamientos. En cardiología el desarrollo es menor y por ahora sin ninguna aplicación práctica. (11) Una limitación implícita es la magnitud de la información: para poder procesar, analizar y decidir con este enfoque futuro necesitaremos otra forma de practicar la medicina, apoyados con inteligencia artificial o incluso una medicina robótica. Está fuera del alcance de nuestro cerebro el análisis de esta magnitud de información para el caso individual.

Para resumir este tercer paso reflexivo sobre la verdad en el consultorio frente al caso individual, la medicina basada en la evidencia nos aporta confianza para la adopción de conductas, verdades científicas que son verdades poblacionales y generales. Pero hay un número limitado de evidencias frente a muchos más problemas que no son estudiados, y a su vez tenemos la limitación de que practicamos una medicina de poblaciones, no sabemos qué le va a pasar a esta persona con este nuevo tratamiento.

Aquí me permito un pequeño paréntesis sobre las recomendaciones que trato de evitar en el consultorio. Es común que después de un infarto se le diga al

**Fig. 5.** Dimensiones de las fuentes de evidencias. Upshur. Cita 9.



paciente: usted a partir de ahora tiene que comer sin sal, comer menos grasas, cambiar su dieta, si tiene baja la vitamina D debe recibir un suplemento y tiene que bajar esos kilos de más, aunque no esté obeso. Dado que cada una carece de evidencias o cuenta con evidencias en contra no hago estas recomendaciones; por lo menos prefiero no decir mentiras ni agregar cuidados innecesarios.

### Sobre lo que comunicamos acerca de la enfermedad y el escenario de futuro

Esta última reflexión se orienta a explorar la dimensión de la verdad de lo que nosotros comunicamos sobre la enfermedad y las perspectivas de futuro. Entramos en un terreno diferente, el de los discursos y las metáforas. Lakoff y otros autores aportaron un cambio revolucionario en la comprensión de las metáforas como recursos esenciales del pensamiento. (12) No podemos pensar aspectos complejos de la vida sin metáforas, y lo que resulta más apasionante es la definición de que “habitamos nuestras metáforas”. Como ejemplo, podemos preguntarnos qué es la medicina y qué somos los médicos: ¿artistas? ¿sacerdotes? ¿guerreros contra la enfermedad? ¿mecánicos que reparamos órganos descompuestos?

Si habito la metáfora de la medicina como arte, vivo la relación con los pacientes de esa manera. Como exageración, soy el artista y el paciente es un lienzo sobre el cual pinto mi obra. Habitamos diferentes metáforas como formas de encarar la relación con los pacientes y familiares desde la medicina.

¿Qué rol cumple la metáfora? Nos permite comprender un aspecto de un *dominio* a través de un *dominio* diferente. Si afirmo que *los senderos de la vida nos llevan acá o allá, que este recorrido que hemos comenzado juntos, o que marcharemos hacia donde fuera*, describo a la vida como un viaje. Utilizo la metáfora conceptual *la vida es un viaje* a través de múltiples expresiones. Cuando habito la metáfora de *la vida es un viaje*, así como cuando seleccioné habitar la medicina con la metáfora del artista, se generan *correspondencias* que se pegan de un dominio al otro. Si la vida es un viaje tiene sentido, destino, velocidad, obstáculos, riesgos, encrucijadas. Todo lo que tiene un viaje se puede referir como metáfora de la vida. Pero la vida no se puede resumir solo como viaje, puede admitir muchas otras metáforas, lo que es usual para temas complejos.

Las metáforas son muy relevantes para interpretar el relato y la comunicación del paciente, reconocer cómo explica su padecimiento, su enfermedad y su escenario de futuro.

A su vez las metáforas son un recurso muy relevante para la retórica médica, es decir, los discursos que nosotros elaboramos a priori, o muchas veces improvisamos, para poder enfrentar las preguntas y las inquietudes de los pacientes y familiares.

Es un desafío tomar conciencia de la posibilidad de construir metáforas más adecuadas para explicar las enfermedades y los tratamientos, que contri-

buyan a generar una vida más placentera y mejor adherencia.

Les voy a leer una breve historia de un libro de Juan Forn, *Yo recordaré por ustedes*. (13)

“Venía a hacerse ver por los médicos una molestia que no lo abandonaba. Era un cáncer terminal, pero nadie se animaba a decírselo. Lo tenían internado en el Hospital de Clínicas con permiso ambulatorio, mientras le hacían creer que lo sometían a estudios y le preparaban para una operación. Un día vagando por el sótano del hospital, Horacio Quiroga encontró un paciente llamado Batistessa. Lo tenían ahí escondido por su aspecto físico, causado por una neurofibromatosis conocida como elefantiasis. Quiroga exigió que Batistessa fuera sacado del sótano y trasladado a su habitación, y en las horas muertas le contaba historias de la selva. Un día Batistessa oyó hablar a los médicos y fue a contarle a Quiroga que la supuesta operación que le prometían era en realidad una simple y dolorosa postergación de la muerte. Quiroga avisó que salía a caminar, fue a una ferretería a comprar cianuro, regresó al hospital, mezcló el polvo en un vaso con whisky y se lo tragó.”

Decir la verdad.

En ética médica implica el deber moral de ser honesto con los pacientes sobre las condiciones de salud, los medicamentos, los procedimientos y los riesgos, y esto a menudo puede ser desagradable, pero generalmente es necesario.

¿Cómo decimos es verdad? ¿Cómo la planteamos? ¿Cómo empatizamos con los pacientes?

¿Cuál es el escenario de futuro que proyectamos al paciente y su familia?

Todo lo que comunicamos sobre la enfermedad y el escenario futuro debe ser verdadero. Ocultar implica una metáfora de lo horrendo, de lo inefable, lo que no se puede decir ni hablar. Es contra fáctico, pero podrían haberle informado mejor a Horacio Quiroga, ayudarlo a una mejor muerte o quizás a un último cuento que nos hubiese alegrado la vida.

¿Cómo cultivamos este tema? Una posibilidad es generar escenarios metafóricos a través de la investigación. El menú de metáforas para personas que viven con cáncer es un aporte de lingüistas que nos propone 17 escenarios metafóricos en contraposición a la metáfora habitual de la guerra contra el cáncer. (14)

Podemos elegir del menú una metáfora acorde a lo que percibimos en los pacientes. Vivir con cáncer puede ser una piedra en el zapato: usted va a tener todo el tiempo una piedra que le va a molestar, pero no le va a impedir andar. O un camino difícil, con obstáculos, pendientes, encrucijadas y desviaciones. O una montaña rusa: va tener momento de quimioterapia o quizás de cirugía, tener subidas y bajadas vertiginosas, pero siempre vamos a estar acá esperándolo para darle una mano.

Estas son metáforas posibles en la comunicación del cáncer. Contamos en la medicina cotidiana con muchas pruebas sobre el poder del lenguaje y la narrativa para

curar, pero también podemos dañar. (15) Las palabras y las metáforas son más propensas a perjudicar cuando no tenemos competencia narrativa, cuando decimos mal. Tuve la maldad de recopilar algunos maltratos verbales médicos, (16) centenares de frases terroríficas que decimos todos los médicos y lamentablemente me incluyo.

¿Cómo adquirimos competencia narrativa?

El primer paso es abordar el tema con humildad, reconocer que tenemos carencias en ese sentido, y suplirlas con el entrenamiento en lectura, escritura, talleres de reflexión grupal. Con un grupo de colegas en Julio del 2022 fundamos la Sociedad de Medicina Narrativa y tenemos la esperanza de que crezca como disciplina en los próximos años. (17)

### ¿Qué es la verdad y cuál es la fuente de legitimación de la práctica médica?

En todo el artículo hice referencia a la verdad, sin intentar definirla. Es una pregunta clave del pensamiento filosófico. Podemos recurrir a una de las definiciones de Aristóteles: *decir que lo que no es, es, y lo que es, no es, es mentira. Decir que lo que es, es, y lo que no es, no es, es verdad*. La verdad es una correspondencia entre lo que nosotros decimos y una realidad objetiva que conocemos. La concepción de la verdad ha tenido infinitud de cuestionamientos y abordajes. Una de las frases famosas de Nietzsche *no hay hechos, solo interpretaciones* acompaña a la síntesis que Darío Sztajnszrajber hace de su concepción: *¿Que es la verdad? la mentira más eficiente*. (18) La verdad es así una construcción cultural, temporal y relativa.

### A modo de reflexión final

No es fácil alcanzar una convicción firme sobre nuestro acceso a la verdad en las cuatro dimensiones planteadas con las limitaciones que he intentado señalar, a lo que se suma la gran complejidad filosófica del tema. Intentamos en la práctica de la consulta buscar la verdad y alcanzar así el escenario más sólido, pero transcurrimos por terrenos jabonosos, desde la incertidumbre en la interpretación de los síntomas, en las indicaciones, en la interpretación del discurso de los pacientes y en la elaboración de nuestra retórica médica. Esta fragilidad puede cuestionar si practicamos una medicina verdadera y valiosa.

Recurriré a la ayuda de otro filósofo contemporáneo, Fredriksen, (19) que en su artículo *Las enfermedades son invisibles*, nos explica que la medicina no es una ciencia positiva, basada en hechos inquestionables, sino una ciencia normativa, una práctica con valores. *Valores como el cuidado, la compasión y la solidaridad*

*orientan y legitiman la medicina, no la precisión o la verdad como tal.*

Paso a un último escenario metafórico, la medicina para Pérez Tamayo, que es la que intento habitar. (20) *La medicina es un espacio para el encuentro entre un ser que padece y otro que intenta aliviarlo*. Ese alivio proviene de una práctica con la mayor dimensión de verdad científica y técnica, basada en los valores de los cuidados, la compasión y la solidaridad que la legitiman.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Yalom I. Mirar al sol. Editorial Destino. 2021
2. Rembrandt . Lección de anatomía del Dr. Nicolaes Tulp. 1632. La Haya.
3. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021; 385:1451-1461.
4. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. Lancet. 2002; 360:2-3.
5. Rogers W, Hutchison K. Evidence-Based Medicine in Theory and Practice: Epistemological and Normative Issues. 851-872. En Schramme T, Edwards S. Handbook of the philosophy of medicine. Springer. 2017.
6. Cartwright N. A philosopher's view of the long road from RCTs to effectiveness. Lancet 2011; 377:1400-1401
7. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1988;2(8607):349-60
8. Sleight P. Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at- but don't believe them! Current Control Trial Cardiovasc Med. 2000 1(1): 25-27.
9. Upshur RE. If not evidence, then what? Or does medicine really need a base? J Eval Clin Pract. 2002;8:113-9.
10. Tajer C. Medicina de precisión o medicina personalizada en Cardiología. ¿Utopías o distopías? 31-42. En Doval H, Tajer C. Evidencias en Cardiología. Ediciones GEDIC. 2019
11. Antman E, Loscalzo J. Precision medicine in Cardiology. Nature Reviews Cardiology 2016;13: 591-602.
12. Lakoff F, Johnson M. Metáforas de la vida cotidiana. Ediciones Cátedra. 2005.
13. Forn J. Yo recordaré por ustedes. Emecé. 2021.
14. Semino E. A Metaphor menu for people living with cancer. Lancaster University
15. Coulehan J. Metaphor and Medicine: Narrative in Clinical Practice. Yale Journal of Biology and Medicine 2003;76; 87-95.
16. Tajer C. Maltratos verbales médicos. <https://www.intramed.net/contenido.asp?contenido=86545>
17. Página de la Sociedad Argentina de Medicina Narrativa. <https://socmedicinanarrativa.wixsite.com/site>
18. Sztajnszrajber D. La filosofía en 11 frases. Editorial Paidós. 2014.
19. Fredriksen S. Diseases are invisible. J Med Ethics: Medical Humanities 2002;28:71-73
20. Perez Tamayo R. Serendipia: ensayos sobre ciencia, medicina y otros sueños, Siglo XXI Editores. 1980

# ¿Es la evaluación de dinámica de fluidos la nueva etapa del diagnóstico por imágenes cardiovascular?

## *Is Fluid Dynamics Assessment the New Stage of Cardiovascular Imaging Diagnosis?*

OMAR PRIETO<sup>MTSAC, FACC, FASE</sup>, FEDERICO STARICCO

La ecocardiografía, así como las diferentes técnicas de diagnóstico por imágenes del corazón, ha evolucionado significativamente en las últimas décadas.

Los equipos de ultrasonido y sus *softwares* no dejan de sorprender tanto al ámbito médico como a la propia ingeniería biomédica.

Por mucho tiempo dedicamos nuestra atención al estudio de la estructura cardíaca y su impacto sobre las velocidades, presiones y gradientes. Pudimos llegar a evaluar la deformación miocárdica y predecir, precozmente, el compromiso de la función de bomba del ventrículo izquierdo. Una gran cantidad de trabajos científicos fue publicada correlacionando alteraciones anátomo-funcionales con escenarios clínicos.

Actualmente, tenemos la enorme posibilidad de evaluar la relación en sentido inverso. Es decir, qué sucede en nuestro corazón cuando se alteran las dinámicas de fluidos y la energía que esto genera. Si bien este tipo de evaluaciones se pueden realizar con resonancia 3D, ésta no siempre se encuentra disponible para la práctica de la rutina. Por otro lado, existen otros métodos similares de análisis de flujo intracardiaco, pero requieren el uso de contraste, son dependientes de ángulo o solo se pueden usar por medio de ultrasonografía transesofágica. (1)

Hasta hace un tiempo, la evaluación de la dinámica de fluidos con los ecógrafos convencionales se realizaba con la herramienta de Doppler espectral y color. Sin embargo, estos métodos presentan la limitación del análisis únicamente de la velocidad paralela a la dirección de haz de ultrasonido, los restantes componentes del complejo análisis de los flujos intracavitarios, no eran factibles de evaluar por esta modalidad. (1)

Ahora bien, para comprender este tipo de tecnología es conveniente realizar una revisión de algunos conceptos vinculados a la dinámica de fluidos, campos vectoriales y escalares.

Al momento de profundizar la evaluación de los flujos intracardiacos, por evaluación ecocardiográfica con transductor transtorácico, podemos incorporar un mapa vectorial del flujo sanguíneo y observar que dentro de la cavidad cardíaca recorre más de una dirección.

Como vemos en la Figura 1, la sangre al ingresar al ventrículo izquierdo y pasar por la válvula mitral

genera un anillo de vórtices en que, si los seleccionamos y analizamos en el plano bidimensional, veremos que algunos giran en sentido de las agujas del reloj y otros en el contrario. (1)

En el caso descrito, los vórtices giran en sentido antihorario en el espacio comprendido entre la valva posterior de la válvula mitral y la pared posterior del ventrículo izquierdo. Por otro lado, a nivel del tracto de salida y en mayor magnitud, se observan vórtices con giro en sentido horario.

Para comprender este fenómeno, nos parece adecuado, a continuación, definir algunos conceptos centrales:

**Vórtices:** magnitud física empleada en mecánica de fluidos útil para la cuantificación de la rotación, dado por un vector rotacional. (2)

**Dirección de rotación y velocidad angular:** si un objeto está rotando en dos dimensiones, es posible describir completamente la rotación con la velocidad angular. Una velocidad angular positiva indica que la rotación es en sentido contrario de las manecillas del reloj mientras un número negativo indica una rotación en el sentido de las manecillas del reloj. (2)

No obstante, para el flujo intracardiaco, la situación es un tanto más compleja. Necesitamos representar tanto la velocidad angular como la dirección en el espacio de tres dimensiones en el que el flujo sanguíneo está rotando. Para lograr esto, la rotación en tres dimensiones normalmente se describe usando un vector rotacional donde es representada tanto la magnitud como la dirección del vórtice. Para evaluar la dirección del vórtice, de manera sencilla, utilizamos la llamada “regla de la mano derecha”. ¿En qué consiste? Se doblan los dedos de la mano derecha en la dirección de la rotación y se extiende el dedo pulgar. El vector que representa esta rotación en tres dimensiones está, por definición, orientado en dirección de dicho dedo. (2)

Otro punto importante para tener en cuenta es cómo se genera un mapa de vectores de velocidad. Esta técnica deriva de la utilización de dos modos, que en los últimos años han sido de gran utilidad, dentro de la evaluación ecocardiográfica: el Doppler Color y la evaluación de la deformación del VI por *speckle tracking*. Como se mencionó anteriormente, el Doppler color solo nos provee la velocidad paralela a los ases del ultrasonido y, por otro lado, podemos obtener de las técnicas

de *speckle tracking*, las velocidades transversales del miocardio del VI. (3)

Es decir que la velocidad y la trayectoria de la sangre dentro del ventrículo izquierdo pueden ser representadas por medio de los vectores de la velocidad transversal del miocardio, como la velocidad longitudinal del flujo sanguíneo a través del modo color.

Otro punto para destacar, como se ve en la Figura 2 es que, teniendo la información de los vectores de velocidad de flujo, también se puede representar mediante un mapa de parametrización la magnitud y la dirección de los vórtices generados en un ciclo cardíaco mediante un mapa de color. (4) En dicho mapa, por convención, el color azul representa a los vórtices que giran a favor de las agujas del reloj, y el rojo a los que giran en forma contraria

Además, gracias a los vectores de velocidad de flujo, y los valores de densidad y viscosidad de la sangre, podemos representar un tercer mapa de la energía cinética que permite estudiar los mayores niveles de energía que se generan en el VI, representados en color rojo. En un paciente sano los mayores niveles de energía, directamente proporcional a la variación de velocidad, se encuentran en el tracto de salida del ventrículo izquierdo. En la miocardiopatía dilatada, el análisis de la energía cinética muestra que los niveles de energía más altos se encuentran lejos del tracto de salida del

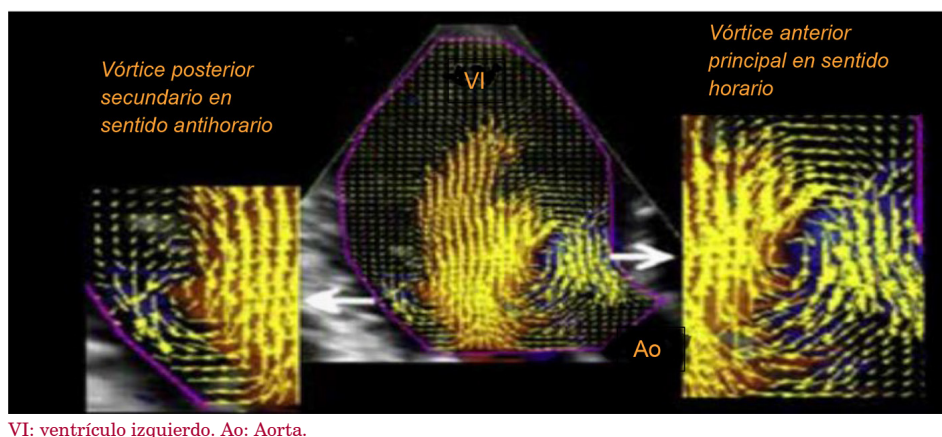
ventrículo izquierdo, al nivel del ápice ventricular. Entonces, al conocer la energía cinética, podemos evaluar la disipación de energía. Esta variable ha sido de gran utilidad para monitorear personas sanas y enfermas, y se demuestra que pacientes con miocardiopatías dilatadas presentaron menores valores de pérdida de energía en comparación con no enfermos Figura 3. (4)

Probablemente, donde más experiencia clínica se tiene con esta técnica es en el deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Un interesante trabajo presentado por el grupo de la Universidad de Padua encabezado y dirigido por el Dr. Donato Mele pudo mostrar las diferencias presentes en la dinámica de flujo intracavitario entre personas sanas y pacientes portadores de insuficiencia cardíaca. (5) El estudio reveló que eran reproducibles las diferencias presentes en los distintos parámetros de evaluación de dinámica de flujos intracavitarios. Por lo tanto, plantea un sostén científico relevante para considerar esta herramienta de alta utilidad.

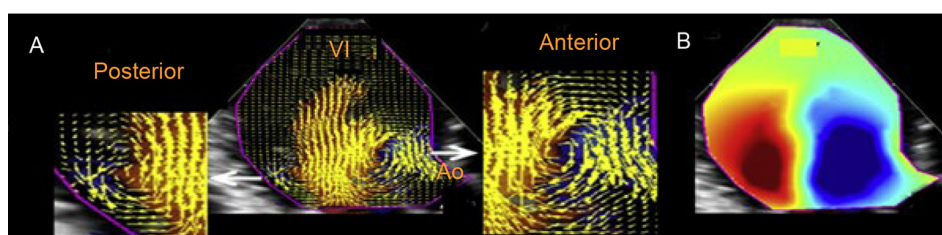
Los diversos escenarios clínicos en que la geometría anatómica puede afectarse es probable que impacten en la dinámica de los fluidos. Un ejemplo lo aportan la enfermedad coronaria y el infarto agudo de miocardio transmural: aquí se puede tener presente la extensión del infarto y la función sistólica del ventrículo izquierdo. En consecuencia, con estas variable, se ha podido

**Fig. 1.** Mapeo del campo de vectores, que destaca el diferente comportamiento rotacional de los vórtices anterior y posterior

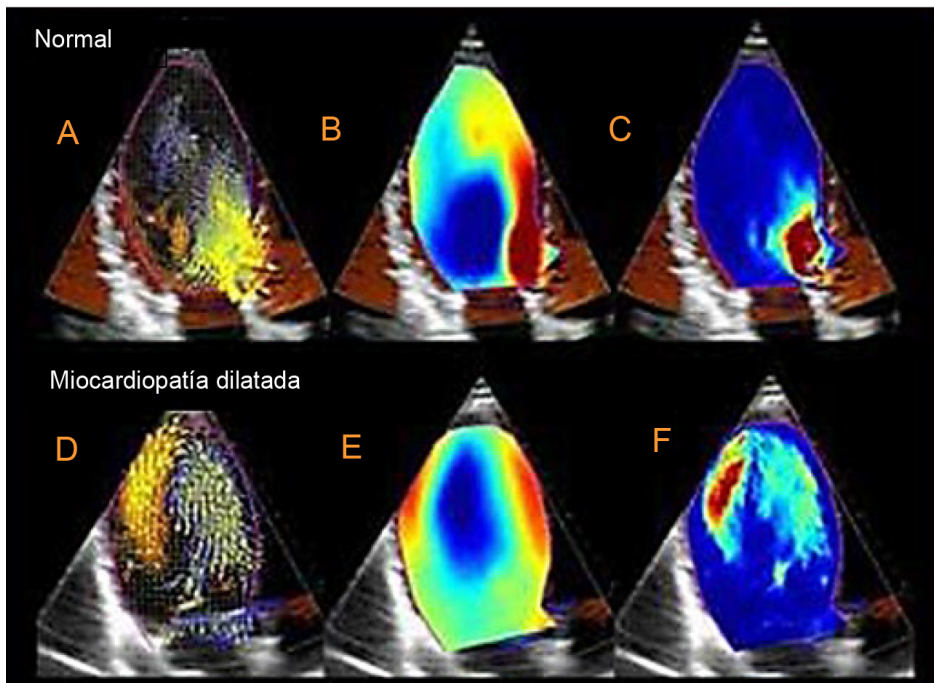


VI: ventrículo izquierdo. Ao: Aorta.

**Fig. 2.** A la izquierda (A), mapa del campo vectorial de vórtices generados en el VI. A la derecha (B), mapa de parametrización de la magnitud y dirección de los vórtices



VI: ventrículo izquierdo. Ao: Aorta.



**Fig. 3.** Los paneles A y D proporcionan un ejemplo de representación del mapa de datos de vector de velocidad de flujo, en el que un campo de vector de velocidad 2D se representa como vectores superpuestos en el CFM (Color Flow Mode) tradicional. Los paneles B y E muestran un mapa paramétrico de circulación, en el que los vórtices se representan como regiones compactas coloreadas en azul (la rotación del vórtice es en sentido horario) o rojo (La rotación del vórtice es en sentido antihorario). Los paneles C y F proporcionan representaciones de mapas de energía cinética

demostrar que existe relación entre la extensión del evento isquémico, la disfunción regional y la función sistólica del ventrículo izquierdo con la turbulencia intraventricular y la fluctuación y disipación de la energía cinética, fenómeno que marca una diferencia relevante en el análisis e interpretación de las consecuencias y complicaciones de estos eventos. (6)

La enfermedad valvular, así como el reemplazo valvular, también han sido evaluados con esta tecnología, y se han demostrado los cambios en el sentido de giro de los vórtices en las válvulas mecánicas bivalvas. Los parámetros de disipación de energía cinética son mayores en los pacientes portadores de reemplazo valvular en comparación con individuos sanos. (7)

La respuesta a la resincronización cardíaca (8) la miocardiopatía hipertrófica, (9-11) la fibrilación auricular (12) y la detección de trombos apicales (6) fueron, también, analizados mediante esta tecnología, que ofrece un giro innovador a la explicación anatomofisiológica de la patología cardiovascular.

Una vez más, la conjunción del avance de la tecnología con la cardiología permite demostrar que la labor en forma conjunta define un rumbo en donde el destino es optimizar el diagnóstico del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fiorencis A, Pepe M, Smarrazzo V, Martini M, Severino S, Pergola V, et al. Noninvasive Evaluation of Intraventricular Flow Dynamics by the HyperDoppler Technique: First Application to Normal Subjects, Athletes, and Patients with Heart Failure. *J Clin Med* 2022;11:2216. <https://doi.org/10.3390/jcm11082216>

2. Gettys WE, Keller FJ, Skove MJ. Física clásica y moderna. 1era Edición, Mc Graw Hill, Madrid, 1991.

3. Sperlongano S, D'Andrea A, Mele D, Russo V, Pergola V, Carbone A, et al. Left Ventricular Deformation and Vortex Analysis in Heart Failure: From Ultrasound Technique to Current Clinical Application. *Diagnostics* 2021;11:892. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11050892>

4. Mele D, Smarrazzo V, Pedrizzetti G, Capasso F, Pepe M, Severino S, et al. Intracardiac Flow Analysis: Techniques and Potential Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:319-32. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.10.018>

5. Svalbring E, Fredriksson A, Eriksson J, Dyverfeldt P, Ebbens T, Bolger AF, et al. Altered diastolic flow patterns and kinetic energy in subtle left ventricular remodeling and dysfunction detected by 4D flow MRI. *PLoS One* 2016;11:e0161391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161391>

6. Agati L, Cimino S, Tonti G, Cicogna F, Petronilli V, Pedrizzetti G. Quantitative analysis of intraventricular blood flow dynamics by echocardiographic particle image velocimetry in patients with acute myocardial infarction at different stages of left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1203-12. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu106>

7. Faludi R, Szulik M, D'hooge J, Herijgers P, Rademakers F, Pedrizzetti G, et al. Left ventricular flow patterns in healthy subjects and patients with prosthetic mitral valves: an in vivo study using echocardiographic particle image velocimetry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:1501-10. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.07.060>

8. Mele D, Nardoza M, Malagù M, Leonetti E, Fragale C, Rondinella A, et al. Left Ventricular Lead Position Guided by Parametric Strain Echocardiography Improves Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:1001-11. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.06.012>

9. Prinz C, Lehmann R, Brandao da Silva D, Jurczak B, Bitter T, Faber L, et al. Echocardiographic particle image velocimetry for the evaluation of diastolic function in hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. *Echocardiography* 2014;31:886-9. <https://doi.org/10.1111/echo.12487>

- 10.** Maragiannis D, Alvarez PA, Schutt RC, Chin K, Buergler JM, Little SH, et al. Vortex formation time index in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:1229-31. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.10.009>
- 11.** Ro R, Halpern D, Sahn JD, Homel P, Arabadjian M, Lopresto C, et al. Vector flow mapping in obstructive hypertrophic cardiomyopathy to assess the relationship of early systolic left ventricular flow and the mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1984-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.04.090>
- 12.** Park KH, Son JW, Park WJ, Lee SH, Kim U, Park JS, et al. Characterization of the left atrial vortex flow by two-dimensional transesophageal contrast echocardiography using particle image velocimetry. *Ultrasound Med Biol* 2013;39:62-71. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.013>

# Los vasos quilíferos. ¡Vete de aquí, sin hígado, caminante!

## Historical Analysis on the Evolution of Medical Ideas

JORGE C. TRAININI<sup>IMTSAC</sup>

En la antigüedad existió cierta referencia a los vasos quilíferos por parte de Herófilo de Calcedonia y Erasístrato de Ceos, ambos pertenecientes en el siglo III a.C., a la escuela de Alejandría. Hasta el Renacimiento el tema no fue mencionado. Los primeros en efectuar una vaga referencia fueron Gabriele Falloppia o Falloppio (1523-1562) de Módena, y Bartolomeo Eustacchio o Eustaquio (Roma, 1520-1574). Este último, a ultranza defensor de la medicina griega, en su obra *“De vena azygos”* describe el conducto torácico. También fue el que hizo la descripción de la válvula de la vena cava inferior en su desembocadura en el atrio derecho, la cual lleva su nombre.

A pesar de estos antecedentes, la presentación de los vasos quilíferos como un sistema, se debe a Gaspare Aselli o Asello de Cremona (1581-circa 1626). El 23 de julio de 1622, Aselli descubrió en el perro la existencia de los vasos quilíferos. El hallazgo fue totalmente incidental. Estudiando los nervios recurrentes, en presencia de sus amigos A. Tadino y S. Settala, comprobó en la vivisección del animal, quien hacía poco se había alimentado, unos cordones blanquecinos, que él supuso de inmediato que se trataba de un hallazgo novedoso. Al tratar de repetir la experiencia al otro día en otro animal, esta vez en ayunas, no pudo comprobar la existencia de los quilíferos. De inmediato se dio cuenta de la asociación del descubrimiento con el período postprandial. Por lo tanto, al reproducir la primera experiencia confirmó su presunción, llamándolos *“lacteos”*. Aselli, quien era profesor de la Universidad de Pavia, dejó un manuscrito sobre el tema que denominó *“Lectiones de Venis Lacteis”*, detallando además las válvulas venosas de los vasos quilíferos, a quienes denominó *“quartun vasorum genus”*. Esta investigación, fue publicada por sus amigos A. Tadino y S. Settala a la muerte de su autor. La misma, con el nombre de *“De lactibus, sive lactis venis, quarto vasorum mesaraicorum genere novo invento”* apareció en Milán en 1627, conteniendo las primeras láminas que fueron publicadas en color.

Sin embargo, Aselli, de acuerdo con la teoría de Galeno, pensó que la desembocadura de los quilíferos se producía en el hígado, siendo este hecho esencial para la hematopoyesis. Esta obra, aparecida un año anterior a la sensacional publicación *“De Motu Cordis”*, de William Harvey, originó críticas de este último (¿juzgó amenazada el genial inglés su teoría de la circulación sanguínea?) y de Gaspar Hoffmann, este último gran conocedor de Galeno y autor de *“Comment in Galen de Usu Partium”* (1625).

Posteriormente, Jean Riolo (1577-1657) confirmó la descripción de los quilíferos, pero también en animales. El descubrimiento en el hombre fue llevado a cabo por un apasionado de la anatomía, Fabrice de Peiresc (francés, 1580-1637) hacia 1634. En este mismo año, Johann Vesling (1598-1649), siendo afamado profesor en Padua, confirmó la experiencia anterior, pero sin dejar de repetir los errores de Galeno en cuanto al papel central del hígado. El holandés Nicolás Pieterz Tulp (1593-1678) fue también uno de los primeros en efectuar la descripción de los vasos quilíferos. Su figura fue inmortalizada por Rembrandt (holandés, 1606-1669) en su famoso cuadro *“La lección de anatomía del Doctor Tulp”*.

Con respecto al conducto torácico, el hallazgo le correspondió a Jean Pecquet, nacido en 1622 en Dieppe y fallecido en París en 1674, autor de *“Experimenta nova”* (1651). En 1647, sin estar aún recibido de médico, al efectuar una disección en el perro, por azar encontró la desembocadura del conducto torácico en la vena subclavia, lo cual lo llevó a seguir su recorrido y describir la cisterna que luego llevaría su nombre. En sus propias palabras: *“De un perro seccionado totalmente vivo, había sacado el corazón, para observar los latidos sobre una mesa. Sólo pensaba contar las sístoles y diástoles que los últimos esfuerzos de su espíritu le hacían producir, cuando observé una sustancia blanca como leche, que desde la vena cava ascendente caía en el pericardio, en el punto ya ocupado por el ventrículo derecho del corazón. Me di cuenta de que esta sustancia -que, por sabor, olor, color y consistencia, podía compararse a la leche o quilo que había visto salir de las venas lácteas- provenía de las ramas subclavias, en las que encontré, un poco por encima de las yugulares, los orificios por las que este líquido lechoso penetraba en la vena cava”*.

De esta forma, al demostrar el verdadero recorrido del quilo, se destronó al hígado como órgano fundamental de la hematopoyesis, hecho que fue saludado por el danés Thomas Bartholin (1616-1680) con un epitafio que rezaba: *“Detente aquí, caminante. Yace en esta tumba el que a tantos a la tumba llevó, el hígado, tan conocido en la historia, como desconocido por la naturaleza... coció tanto tiempo que, bajo el imperio de la sangre, fue al fin por sí mismo cocido. ¡Vete de aquí, sin hígado, caminante! y déjale a él su bilis, para que tú, sin bilis, puedas digerir bien y rogar por él”*. En el hombre, la descripción del conducto torácico fue llevada a cabo por el holandés Jan van Horne (1621-1770), la cual fue publicada con láminas.

## Autotrasplante cardíaco como estrategia de tratamiento de tumores malignos de corazón

Los tumores cardíacos primarios malignos, por lo general sarcomas, representan un subgrupo poco frecuente dentro de las masas cardíacas. Sin embargo, constituyen procesos de mal pronóstico, y el tratamiento quirúrgico es la alternativa terapéutica más favorable en términos de supervivencia.

La literatura sobre sarcomas cardíacos alojados en cavidades izquierdas pone de manifiesto que los pacientes son sometidos a reintervenciones por recurrencia local, en general relacionadas con resecciones incompletas, probablemente debidas a una exposición anatómica subóptima durante la cirugía, lo cual condiciona resecciones inadecuadas y reconstrucciones técnicamente dificultosas.

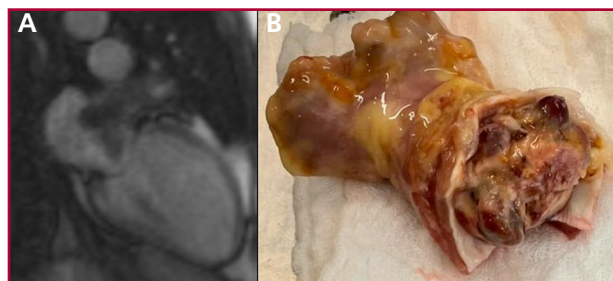
En ocasiones, para cumplir con los objetivos de una resección oncológica radical y facilitar la reconstrucción de las estructuras cardíacas resecadas, se debe recurrir al explante del corazón para resecar el tumor con adecuados márgenes y reconstruir las cavidades o estructuras involucradas, reimplantando finalmente el corazón tratado en la cirugía de banco (autotrasplante cardíaco).

Se presenta una paciente de 73 años, sexo femenino, sin antecedentes clínicos de relevancia que se internó por cuadro de disnea progresiva y anemia. En el algoritmo diagnóstico se objetivó en el ecocardiograma transtorácico: aurícula izquierda dilatada ocupada por masa heterogénea, no móvil con íntima relación al anillo mitral que ocupa por completo la orejuela izquierda de 4,8 cm × 2,8 cm, e insuficiencia mitral grave con jet central.

Para completar la evaluación de la masa se realizó una resonancia magnética cardíaca que evidenció el mencionado tumor con aspecto heterogéneo en secuencias potenciadas de T1 y T2, pre y post contraste, así como en las secuencias de perfusión y realce tardío. No se evidenció captación de contraste en el sector del tumor que protruye a la aurícula izquierda, lo que se interpretó como componente trombótico agregado (Figura 1). El mismo estudio evidenció ausencia de compromiso del pericardio y venas pulmonares. Se inició anticoagulación profiláctica y se realizó tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET-TC) de cuerpo entero para evaluación local y búsqueda de eventuales metástasis.

La PET evidenció masa hipermetabólica de 5,9 cm × 3,4 cm × 2,4 cm (SUV 8,5) en la ubicación ya conocida, lesiones focales hepáticas compatibles con hemostasis y ausencia de secundarismos.

Debido a la condición y características clínicas de la paciente, la estadificación de la enfermedad y su pronóstico sin resección, se decidió tratamiento quirúrgico. En virtud de la localización de la lesión a resecar, en íntimo contacto con el anillo mitral, la arteria circunfleja y el seno coronario, se infirió la posibilidad de que, para realizar una resección oncológica adecuada, se debiera



**Fig. 1.** A. Resonancia magnética nuclear: sarcoma de aurícula izquierda alojado en la orejuela. B. Pieza operatoria con resección completa de la lesión. Se evidencian márgenes de resección sobre tejido no comprometido por tumor

recurrir a explante del corazón y reconstrucción en banco (*ex situ*) con posterior autotrasplante.

En cirugía, se realizó esternotomía mediana, canulación de ambas cavas y aorta.

Se exploró el tumor ingresando a la aurícula izquierda por el surco interauricular, como habitualmente se realiza para un procedimiento sobre la válvula mitral. Se constató ausencia de compromiso de las venas pulmonares y crecimiento tumoral hasta la vecindad del anillo mitral.

Al tener en cuenta que la resección oncológica comprendería resecar el anillo y parte de la válvula mitral y ante la dificultad para definir, por el mencionado abordaje, el límite externo de la resección en relación con estructuras del surco auriculoventricular, se decidió explantar el corazón y se resecó el tumor en banco.

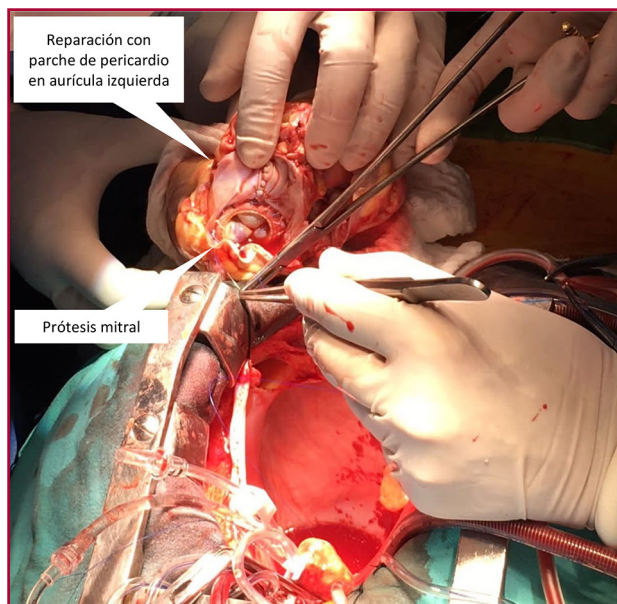
Se seccionaron las venas cavas, aorta y arteria pulmonar, y se extendió la atriotomía dejando un casquete que contenía las venas pulmonares. Se resecó el tumor *ex situ* (cirugía de banco), lo cual implicó resecar un sector del anillo mitral a nivel de P1 dejando expuestos los vasos del surco auriculoventricular y el miocardio ventricular. Se reconstruyó el anillo mitral y la aurícula izquierda con parche de pericardio bovino y se reemplazó la válvula mitral con prótesis biológica porcina # 25.

Se reimplantó el órgano con técnica de autotrasplante (Figura 2)

El tiempo de circulación extracorpórea fue de 232 minutos y el de clampeo de 175 min. El curso postoperatorio fue acorde a la envergadura del procedimiento, y se requirió inotrópicos por 72 hs. Entre otras intercorrientes la paciente presentó un episodio de aleteo auricular que se controló con amiodarona y registros subfebriles aislados con cultivos negativos.

La anatomía patológica informó sarcoma pleomórfico indiferenciado grado III, lo cual implica un nivel máximo de malignidad e indiferenciación.

La prevalencia de tumores cardíacos primarios en series de autopsia es del 0,02%; el 25% de ellos son malignos, de los cuales el 75% son sarcomas. (1) La mediana de supervivencia en las series publicadas oscila entre 9 y 33 meses. (2) La mayoría son clínicamente silentes hasta un estadio avanzado y, a menudo, se consideran irreseccables debido a la proximidad



**Fig. 2.** Autotrasplante cardíaco: se observa la aurícula izquierda reparada con pericardio bovino y prótesis mitral

a estructuras críticas. Sin embargo, las técnicas quirúrgicas y de imágenes han mejorado dando lugar a intervenciones más agresivas, que apuntar a lograr una resección microscópicamente negativa (R0), situación en la que existe un claro beneficio de supervivencia. (3)

El autotrasplante cardíaco es un procedimiento descripto hace años, para la resección de tumores de difícil abordaje o de manejo intraoperatorio complejo. (4)

Con el paso del tiempo, la técnica se reprodujo para el manejo de esta patología en múltiples pacientes (5), y mejoraron los resultados iniciales en términos de calidad de la resección oncológica y en supervivencia. (6)

Con adecuado entrenamiento quirúrgico la técnica es reproducible y debería considerarse una alternativa de valor en el arsenal terapéutico a fin de ofrecer oportunidades a pacientes con patología oncológica grave y mal pronóstico sin cirugía.

#### **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/Material suplementario).

**Ricardo G. Marenchino<sup>1</sup>, Edgar F. Montalvo<sup>1</sup>, Juan C. Climente<sup>1</sup>, Diego E. Pinto<sup>1</sup>, Alejandra Ferro<sup>2</sup>, María E. González<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Cardiovascular - Hospital Privado de Comunidad

<sup>2</sup>Servicio de Cardiología - Hospital Privado de Comunidad

<sup>3</sup>Servicio de Cuidados Intensivos - Hospital Privado de Comunidad

**Dirección para separatas:** Ricardo G. Marenchino - Córdoba 4545 CP: B7602CBM Mar del Plata - Provincia de Buenos Aires - Argentina - Tel: + 54223-4990000 - E-mail: rmarenchino@gmail.com

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, Markel G, Grossman Y, Yosepovich A, et al. Primary malignancies of the heart and pericardium. Clin Cardiol 2014;37:582-8. <https://doi.org/10.1002/clc.22295>
2. Chen TW, Loong HH, Srikanthan A. Primary cardiac sarcomas: a multinational retrospective review. Cancer Med 2019;8:104-10. <https://doi.org/10.1002/cam4.1897>
3. Putnam JB Jr, Sweeney MS, Colon R. Primary cardiac sarcomas. Ann Thorac Surg. 1991;51:906-10. [https://doi.org/10.1016/0003-4975\(91\)91003-E](https://doi.org/10.1016/0003-4975(91)91003-E)
4. Cooley D, Reardon M, Fraizer O, Angelini P. Human Cardiac Explantation and Autotransplantation: Application in a Patient with a Large Cardiac Pheochromocytoma. Tex Heart Inst J 1985;2:171-6.
5. Ranlawi B, Al-Jabbari O, Blau L, Davies M, Bruckner B, Blackmon S et al. Autotransplantation for the resection of complex left heart tumors. Ann Thorac Surg 2014;98:863-8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.04.125>
6. Hassan S, Witten J, Collier P, Tong M, Petterson G, Smedira N, et al. Outcomes after resection of primary cardiac sarcoma. JTCVS Open 2021;8:384-90. <https://doi.org/10.1016/j.jxjon.2021.08.038>

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:91-92.

<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20606>

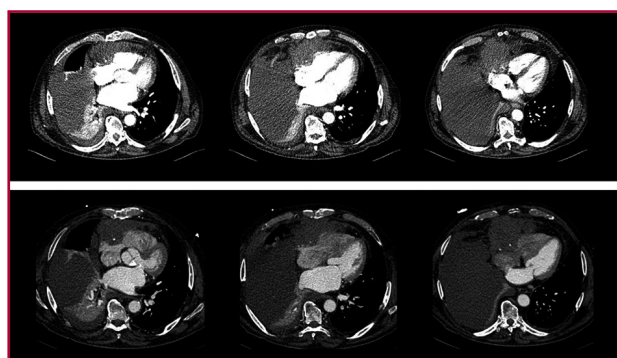
#### **Masa compresiva en el pericardio anterior: la dificultad del diagnóstico diferencial**

Presentamos el caso de un varón de 79 años, fumador, hipertenso, portador de diabetes tipo 2, con un síndrome coronario crónico con revascularización quirúrgica en 2009, y un adenocarcinoma de próstata en control por Urología mediante vigilancia activa. El paciente fue derivado a Urgencias por disnea de moderados esfuerzos de tres semanas de evolución y el hallazgo de un derrame pleural derecho en una radiografía de tórax. A su llegada, se encontraba hemodinámicamente estable (tensión arterial 153/93 mmHg, frecuencia cardíaca 99 lpm) y con una saturación de oxígeno a aire ambiente del 89%, pero sin taquipnea en reposo. En la exploración física destacaban una ingurgitación yugular hasta el tercio medio del músculo esternocleidomastoideo, la abolición del murmullo vesicular en la base pulmonar derecha, y edemas bilaterales con fovea hasta ambas rodillas.

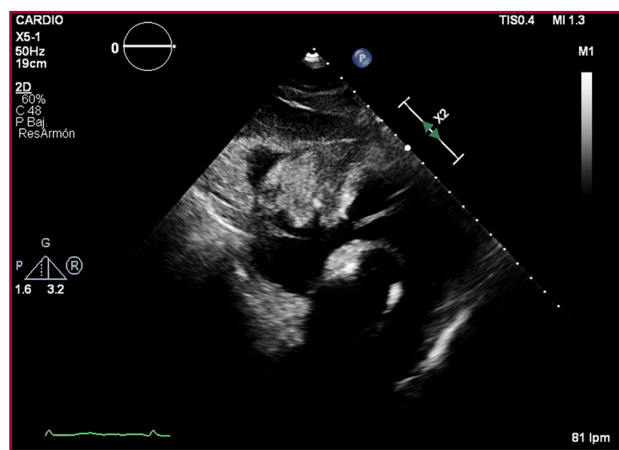
El electrocardiograma (ECG) mostraba ritmo sinusal, a 89 lpm con ondas T negativas de V1-V4, ya presentes en estudios previos. En la analítica se objetivó función renal normal (urea 31 mg/dL, creatinina 0,77 mg/dL, tasa de filtración glomerular 86 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con todos los iones en rango, proteína C reactiva 25,98 mg/L, lactato deshidrogenasa 950 U/L, creatinina kinasa 55 U/L, NT-proBNP 950 pg/mL, troponina T ultrasensible 25 ng/L, hemoglobina 11,2 g/dL, 335000 plaquetas, 11430 leucocitos, dímero D 4860 ng/mL. Para completar el diagnóstico, se realizó una tomografía computarizada (TC) no sincronizada en la que se describía una lesión hipodensa localizada

sobre las cavidades cardíacas derechas (Figura 1). Como primera posibilidad diagnóstica se planteó un hemopericardio por rotura cardíaca o dehiscencia del bypass, siendo probable también el diagnóstico de una neoplasia. Ante estos hallazgos, se solicitó valoración por Cardiología. En el ecocardiograma (ETT) se objetivó una masa sólida y heterogénea en el saco pericárdico anterior, con adherencias en las cavidades derechas y compresión del surco auriculoventricular derecho, que no captaba contraste ecocardiográfico (Figura 2). El cuadro no impresionaba una rotura cardíaca, no solo por los hallazgos ecocardiográficos, también porque no había presentado dolor torácico ni alteraciones sugestivas de isquemia aguda en el ECG, y se encontraba hemodinámicamente estable, lo que, a su vez, hacía poco probable la dehiscencia del bypass.

Dada la discordancia, se decidió realizar una TC



**Fig. 1.** Tomografía computarizada (TC). Arriba: TC no sincronizada, con una lesión hipodensa localizada sobre las cavidades cardíacas derechas y un derrame pleural derecho grave con atelectasias asociadas. Abajo: TC sincronizada, con una masa pre-cardíaca derecha de  $8,5 \times 10$  cm, que realza tras la administración de contraste. La masa ejerce efecto masa y posiblemente infiltra la aurícula derecha, se encuentra en contacto con dudosa infiltración del ventrículo derecho y contacta con la pared torácica anterior.



**Fig. 2.** Ecocardiograma transtorácico, acceso subcostal. Masa de aspecto sólido y heterogéneo en el saco pericárdico anterior que comprime el surco auriculoventricular y parece que se adhiere a la pared ventricular.

sincronizada para una mejor caracterización de la lesión, que mostró una masa pre-cardíaca derecha de  $8,5 \times 10$  cm, de aparente dependencia pericárdica y que mostraba realce tras la administración de contraste intravenoso (Figura 1). Estos hallazgos planteaban el diagnóstico diferencial con metástasis o una neoplasia pericárdica primaria.

El diagnóstico diferencial de las masas mediastínicas se basa principalmente en la localización de la masa, su composición y la edad del paciente. (1) Las diferentes técnicas radiológicas, incluyendo TC y resonancia magnética cardíaca (RMC) resultan de gran utilidad en el diagnóstico. Teniendo en cuenta la localización de la lesión, anterior al corazón y que llegaba a contactar con la pared torácica anterior, se planteó un amplio diagnóstico diferencial que incluía tanto las diferentes lesiones que se pueden presentar a nivel del mediastino anterior como las masas dependientes del tejido pericárdico.

Los timomas se presentan como una masa ovalada, homogénea, de contornos bien definidos en la TC, a diferencia de lo que ocurría en nuestro paciente. El bocio tiroideo y los teratomas suelen acompañarse de calcificaciones o áreas quísticas, (1,2) y teniendo en cuenta que los hallazgos de la TC de nuestro caso no mostraban calcificaciones, estas dos últimas entidades parecían poco probables. Los linfomas representan el 20% de los tumores mediastínicos en los adultos, y los linfomas de Hodgkin son el subtipo más frecuente. (1-3) Dentro de este último grupo, el linfoma B mediastínico de células grandes constituye una entidad independiente dentro de la clasificación de neoplasias linfoides malignas, con una frecuencia estimada en torno a un 2-3% de los linfomas no Hodgkin y entre un 6-10% de los linfomas de células B grandes. Este tumor suele presentarse como una masa mediastínica de expansión rápida y puede asociarse a derrame pleural y pericárdico. (4,5)

El paciente ingresó en planta de Cardiología para completar el estudio. Se realizó una toracocentesis guiada por ecografía del derrame pleural, y se obtuvo un líquido serohemático compatible con un exudado según los criterios de Light, que mostraba en el estudio citológico una extensión hipercelular de características compatibles con un proceso linfoproliferativo B. Para completar el estudio se practicó una biopsia de aguja gruesa de la masa mediastínica y se confirmó el diagnóstico de linfoma B de células grandes primario mediastínico. Finalmente se inició el primer ciclo del tratamiento quimioterápico con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina liposómica no pegilada, vincristina y prednisolona. Tras cuatro ciclos de tratamiento, presentó remisión parcial objetivada mediante TC, y tras completar los seis ciclos de quimioterapia, en la tomografía por emisión de positrones se observó una remisión metabólica completa. Durante el seguimiento el paciente ha presentado una buena situación clínica, y en el último control se decidió retirar el reservorio.

Este caso clínico ilustra la importancia de realizar un diagnóstico diferencial adecuado de las masas

mediastínicas, ya que algunas de estas tienen un tratamiento curativo, y la utilidad del diagnóstico multimodal de imagen para poder realizar una adecuada caracterización de algunas lesiones

#### 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/Material suplementario).

**Uxue Idiazabal Rodríguez<sup>1,✉</sup>, Adrián Costa Santos<sup>1</sup>,  
Lara Ruiz Gómez<sup>2,✉</sup>, Alain Laskibar Asua<sup>1,✉</sup>,  
Iván Cano González<sup>1,✉</sup>, Ana Ruiz Rodríguez<sup>1,✉</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Universitario Basurto: Servicio de Cardiología, planta de hospitalización. Osakidetza. Bilbao, España.

<sup>2</sup>Hospital Universitario Basurto: Servicio de Cardiología, sección de Imagen Cardíaca. Osakidetza. Bilbao, España.

**Dirección para separatas:** Uxue Idiazabal Rodríguez. Correo electrónico: uxue\_278@hotmail.com

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Prosch H, Röhrich S, Tekin ZN, Ebner L. The role of radiological imaging for masses in the prevascular mediastinum in clinical practice. *J Thorac Dis* 2020;12:7591-7. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-964>
2. Nakazono T, Yamaguchi K, Egashira R, Mizuguchi M, Irie H. Anterior mediastinal lesions: CT and MRI features and differential diagnosis. *Jpn J Radiol* 2021;39:101-17. <https://doi.org/10.1007/s11604-020-01031-2>
3. Pfau D, Smith DA, Beck R, Gilani KA, Gupta A, Caimi P. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A Review for Radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:W194-W210. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21225>
4. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol* 2019;185:25-41. <https://doi.org/10.1111/bjh.15778>
5. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PW. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:318-27. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.009>

*Rev Argent Cardiol* 2023;91:92-94.  
<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20603>

#### Endocarditis infecciosa de válvula tricúspide nativa

Al Director:

La endocarditis infecciosa derecha es poco habitual, pero con capacidad de ser mortal. Representa 5-10% de todos los casos. Está asociada la mayoría de las veces al uso de drogas intravenosas, se presenta con menor frecuencia en pacientes con acceso venoso, dispositivos intravasculares o cardiopatías congénitas de base, y excepcionalmente en pacientes no adictos ni con malformaciones cardíacas. (1)

Presentamos el caso de un paciente masculino de 58 años con hipertensión arterial y dislipidemia, y el antecedente de cirugía de reemplazo de la válvula aortica con prótesis mecánica por estenosis aortica en 2019.

Es ingresado a sala general por síndrome febril en estudio. Al examen físico cardiovascular no se detecta alteración en los ruidos cardíacos, ni signos de insuficiencia cardíaca congestiva. En el ECG: taquicardia sinusal y bloqueo aurículo ventricular de primer grado (PR 220 mseg).

En la analítica de ingreso se destacan: leucocitos  $31\,840/\text{mm}^3$  (neutrófilos 96%, linfocitos 1,7%), proteína C reactiva 58,9 mg/L (rango normal 0-5), procalcitonina 4,55 ng/mL (rango normal 0-0,1), bilirrubina total 1,33 mg/dL, indirecta 0,83 mg/dL, y directa 0,50 mg/dL.

Durante la internación se detecta en hemocultivos *Staphylococcus Aureus* metilicilino sensible. Por sospecha de endocarditis infecciosa se realiza ecocardiograma transesofágico, en donde no se detectan vegetaciones y la válvula mecánica es normofuncionante. Al cuarto día de antibióticos se toman nuevos hemocultivos, sin desarrollo de crecimiento bacteriano, y al décimo día se realiza nuevamente ecocardiograma transesofágico, sin observarse vegetaciones en válvulas cardíacas, razón por la cual se descarta endocarditis infecciosa. El paciente cumple 14 días de antibióticos endovenosos y posteriormente recibe el alta.

A la semana reingresa por fiebre y decaimiento general; se constata mayor prolongación del intervalo PR en el ECG, de 270 mseg (Figura 1A). En la analítica: leucocitos  $11\,870/\text{mm}^3$  (neutrófilos 87%, linfocitos 4,7%), proteína C reactiva 25,6 mg/L, procalcitonina 0,19 ng/mL, eritrosedimentación 32 mm/h. Se toman nuevos hemocultivos, donde se aísla *Staphylococcus Aureus* metilicilino sensible. Se realiza ecocardiografía transtorácica, que revela imagen con movilidad independiente a nivel de la válvula tricúspide, de 0,6 cm x 0,6 cm. Se corrobora en el ecocardiograma transesofágico (ETE) una vegetación de 0,9 cm por 0,6 cm a nivel de la valva septal, insuficiencia tricúspide leve y válvula protésica normofuncionante (Figura 2).

Se decide tratamiento conservador con cefazolina endovenosa por 6 semanas. El bloqueo AV de primer grado mejora a la quinta semana de antibiótico (Figura 1B). Se efectúa ecocardiograma transtorácico de control a la segunda y sexta semana de tratamiento, que no evidencia vegetación en la válvula tricúspide.

Por sospecha de afectación de la válvula protésica se realiza de forma ambulatoria tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) que



**Fig. 1. A.** ECG: PR prolongado (270 mseg). **B.** ECG: PR normal (200 mseg)

evidencia moderada captación difusa del radiotrazador en la topografía del reemplazo valvular aórtico, lo cual en ausencia de foco hipercaptante dominante y SUV max 3,5 sugiere ausencia de proceso infeccioso activo (Figura 3).

La endocarditis infecciosa derecha es usual en adictos a drogas de uso parenteral y malformaciones cardíacas; es una patología potencialmente grave, con una mortalidad que fluctúa entre el 23 y el 31 %. La endocarditis izquierda y derecha, simultánea, se presentan en un 13%, y la derecha por sí sola en un 10%. (1,2)

La endocarditis de la válvula tricúspide nativa aislada (EITNA) suele darse de forma espontánea, sin un precedente evidente de procedimientos dentales o quirúrgicos; sin embargo, la piel suele ser la puerta de entrada más frecuente (sobre todo en el caso de *S. Aureus*). En este caso clínico no se pudo identificar el factor predisponente. El agente infeccioso más

frecuentemente aislado es *Staphylococcus aureus* (70% de los casos), seguidos por *Streptococcus* y *Enterococcus*. (3)

En relación con la presentación clínica, constantemente aparece fiebre persistente ligada a fenómenos pulmonares, anemia y microhematuria (síndrome tricúspideo de Nandakumar y Raju). Además, se resalta la ausencia de estigmas periféricos de endocarditis y de soplos cardíacos destacables en la mayoría de los pacientes. (4)

Si la fiebre es prolongada (si permanece luego de 2 semanas de tratamiento antibiótico adecuado) suele asociarse a extensión perivalvular de la infección, a nuevas embolizaciones sépticas o a infección nosocomial sobreagregada. El cuadro clínico, la positividad en los hemocultivos y la ecocardiografía, son los instrumentos diagnósticos fundamentales en la EITNA. (4)

La utilidad de la PET/TC es relevantemente mayor en la endocarditis de válvula protésica que en la endocarditis infecciosa de válvula nativa, y es una excelente alternativa, en caso de estudios ecográficos negativos o dudosos. La integración de la PET/TC como una herramienta diagnóstica en la endocarditis, permite reclasificar al 76% de los pacientes con endocarditis infecciosa válvula protésica de “posible” a “definitiva” (5)

En lo referente al tratamiento, el 80 % de pacientes con EITNA consiguen ser tratados de manera exitosa con terapia médica. Sin embargo, se aconseja realizar cirugía en casos de infección no controlada o insuficiencia cardíaca derecha con insuficiencia tricúspidea refractaria al tratamiento. El tratamiento quirúrgico repara la disfunción valvular y elimina el foco infeccioso, razón por la cual su aporte es valioso para disminuir la mortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca (6)

En relación con el pronóstico con el tratamiento médico (antibiótico) se consigue una elevada tasa de éxito, la instauración de la insuficiencia cardíaca es infrecuente y solo el 25% de los casos precisan recambio valvular o cirugía. (1). La mortalidad en la EITNA es menor que la declarada para la endocarditis con condición predisponente. (6)

Este caso nos indica la necesidad de tener en cuenta la EITNA, su presentación clínica, tratamiento y pronóstico, así como la utilidad del PET/TC para confirmar la afectación valvular protésica.

#### **Declaración de conflicto de intereses**

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

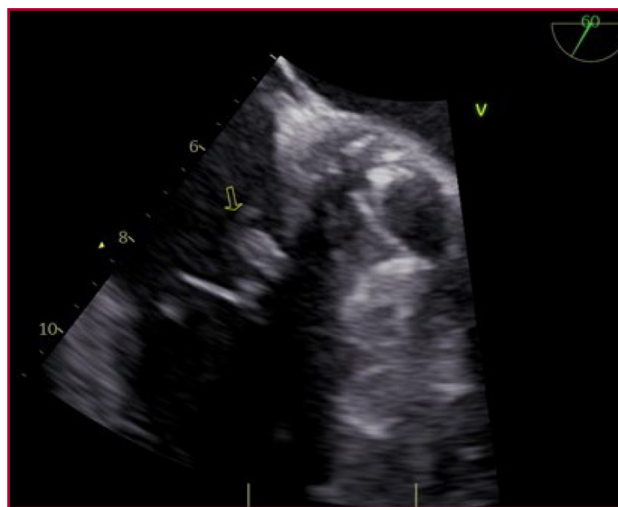
(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

#### **Consideraciones éticas**

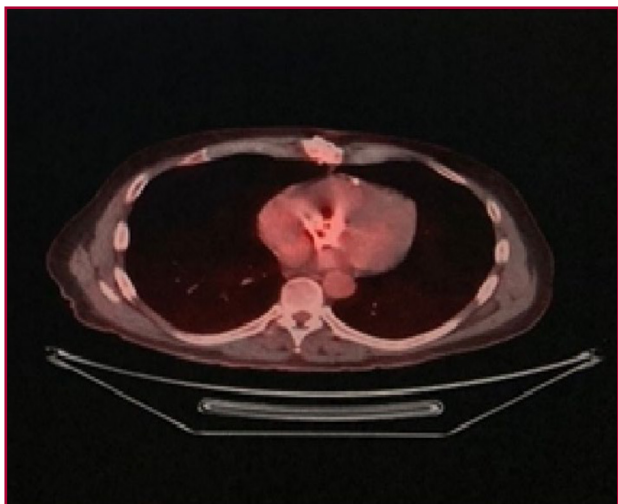
No aplican

**Mauricio Tituana<sup>1</sup>, Diana Tituana<sup>1</sup>,  
Ramiro Ayala<sup>1</sup>, Gabriel Quiroga<sup>1</sup>,  
Andrea Trevisán<sup>1</sup>, Luis Mantilla<sup>1</sup>**

*Dirección para separatas:* Servicio de Cardiología. Sanatorio Adventista del Plata, Entre Ríos, Argentina - E-mail: manu2792@hotmail.com



**Fig. 2.** ETE: Vista 60 se observa vegetación en valva septal tricuspídea



**Fig. 3.** PET/TC con flúor-18- desoxiglucosa: proyección transversa. Se aprecia captación difusa en la prótesis aórtica

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Zaldívar AÁ, Cardoso AA, Ramon RD. Endocarditis Infecciosa Derecha. Presentación de un caso. *Rev Cub Cardiol Cirug Cardio-vasc* 2019;25(4).
2. Pérez Domínguez JA, Aguilar Almaguer O, González Céspedes JC, Escandell Reyes A, Leyva Castro R, Rodríguez Peña MM. Complicaciones sistémicas en endocarditis infecciosa de válvula tricúspide. *Multimed* 2019;23:543-51.
3. Salamanca MA. Endocarditis tricuspídea secundaria a infección asociada a catéter venoso central. Reporte de dos casos. In *Anales de la Facultad de Medicina* 2020;81:330-32. UNMSM. Facultad de Medicina.
4. Alkan G, Emiroglu M, Sert A, Kartal A, Öc M. Endocarditis infecciosa de la válvula tricúspide asociada con meningitis aséptica: presentación infrecuente en una niña. *Arch Argent Pediatr* 2020:e22-e25.
5. Ladrón-de-Guevara H, Canelo L, Bitar H, Ramón Soto J. Imágenes en endocarditis infecciosa: No todo es ecocardiografía. *Rev Chil infectol*, 2021;38:260-70.
6. Álvarez F, Torrez J, Galleguillos G, Saavedra J. Endocarditis infecciosa cámaras derechas. Reporte de un caso. *Rev Chil Anest* 2021;50.

---

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:94-96.  
<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i1.20604>

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Síndrome de QT largo congénito: cómo evitar el sobrediagnóstico. Un reporte de la Clínica Mayo**  
Bains S, Neves R, Bos JM, Giudicessi JR, MacIntyre C, Ackerman MJ. Phenotypes of Overdiagnosed Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2023;81:477-86. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.036>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Discurso del acto académico 2023

Autoridades de: Academia Nacional de Medicina, Sociedad Argentina de Cardiología, Fundación Cardiológica Argentina, Revista Argentina de Cardiología, Colegas, familia, amigos.

Hoy, asumo la presidencia de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), enorme responsabilidad que confió a cabo satisfactoriamente.

Agradezco esta oportunidad, a todos los que me apoyaron para desempeñar esta difícil pero honorable tarea, y me propongo no defraudarlos.

Les contaré una breve historia sobre mis orígenes, que ayudará a que comprendan el honor y la alegría que me invaden al asumir este cargo.

Mis raíces son muy humildes. Mi abuelo, inmigrante sirio, empezó a obtener su sustento vendiendo “beines beinetas” y termino quemando basura en la quema de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires. Quizás por eso, mi abuelo, aun con su mala pronunciación, cantaba “la marchita”.

Mis padres, Zulema y Enrique, no tuvieron otra oportunidad que vivir en la casa tipo chorizo en el barrio de Boedo junto a mis abuelos. Ahí nació mi hermana Victoria, después el que suscribe; cada familia tenía solo una habitación.

Mi escolaridad se caracterizó por un pésimo comportamiento, con nula aplicación para el estudio. Con mis entrañables amigos de entonces, Tito, Rubén y veinte más, solo queríamos jugar a la pelota y como vivíamos a solo cinco cuadras del Club de San Lorenzo, ejercíamos con ansias la función de trapito cuando jugaba “El Ciclón”.

Actualmente, admiro el gran esfuerzo y la nutrida argumentación que esgrimía mi viejo, para lograr que mi actitud cambiara.

Mi padre clasificaba cartas en el correo Central, y después ingresó como cobrador de una empresa de cosméticos. Solía insistirme sobre concurrir al club San Lorenzo para realizar actividades diferentes y más productivas que a las que me dedicaba entonces. Finalmente, le hice caso y elegí judo, práctica que tenía la gran ventaja de poder aprender a pelear, lo cual ansiaba en esa época, especialmente ganarles a los más grandes.

En esa etapa, aparte de practicar judo conocí otros amigos –Napia, Ovich, Rafa, Beto, el Fasu, el Caru– y mágicamente empecé a estudiar, y logré pertenecer al cuadro de honor en la secundaria. Ingresé a la facultad de medicina y luego de graduarme, fui residente y jefe de residentes, en una institución que se localizaba

justo a la vuelta de este edificio, es más, dependía de la Academia Nacional de Medicina, la entrañable Fundación Pombo.

Mi tributo, por haber logrado mi carrera a mis viejos y a este país que da la posibilidad de formarse a las clases emergentes.

Empecé en la SAC hace mucho tiempo con el curso bianual de cardiología, y créanme, me asombró entonces ver esta estructura. En 2000 inicié mi participación en el Consejo de Hipertensión Arterial, (CAHTA) caracterizado en ese entonces por ser muy selectivo, lo cual no resultaba bueno para muchos. Nos propusimos cambiarlo por un consejo inclusivo, junto a Alejandro Delucchi, Olga Páez, Pablo Rodríguez, Marquitos Marín, Laura Brandani y Diego Fernández. Mientras era director del CAHTA, el Dr. Tajer me encargó un curso internacional para la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre manejo de hipertensión arterial en equipos de atención primaria. Con esta tarea aprendimos mucho sobre el tiempo y la calidad de la exposición en cursos virtuales, así como lograr la conexión internacional.

Posteriormente, recuerdo y agradezco la generosidad de Guillermo Fábregues, que me ofreció entrar como protesoro en la Mesa Directiva. Eran momentos económicamente álgidos para nuestra sociedad, pero en esos dos años trabajamos grupalmente para sanearla.

Siguió la propuesta de Miguel González y Ricardo Migliore para que coordinara el Área de Distritos y llevar a cabo una reforma. Realizamos “la regionalización” junto a Fabiana y Rodrigo, representada por jornadas en cada distrito rotativas, para que cada región creara su propio programa y lograra sustentarse individualmente; fue un éxito, hoy existen 10 jornadas.

Inmediatamente fui Coordinador de Áreas, durante un año, y antes de finalizar esta función, mi amigo Héctor Deschle me ofreció el cargo de Coordinador General del Congreso 2020, un enorme desafío.

Empezamos bien, y cuando apareció la COVID 19 nadie creía en esa gripecita, así que continuamos con el programa del Congreso. Lo terminamos entero para junio, pero debimos rehacerlo en su totalidad ya que debió ser transformado en virtual.

Luego, fui elegido vicepresidente primero, confiaron en mí los últimos doce expresidentes de la institución.

Todo el relato previo es en función de lo que deseo transmitirles: la SAC no limita a nadie, cada individuo –esta fue mi experiencia– puede conocer gente, cambiar

estructuras, aprender y a la vez divertirse. Los límites los tiene uno. La SAC es de los socios.

La intención principal de nuestro equipo es continuar e impulsar el Instituto Universitario como eje de la educación médica, fortalecer los consejos, columna vertebral de nuestra estructura, y los distritos, que hoy en día son 35, el último creado este año, el de Santa Fe. Hace unos años la participación de los distritos en el Congreso anual era del 9 %; es en la actualidad del 30%. El secretario técnico del Congreso desde hace 3 años es de los distritos, al igual que el director del curso insignia, PROSAC, que es oriundo de La Rioja.

La concepción y el lema que nos caracteriza es de una SAC inclusiva y de puertas abiertas.

Estamos creando un fondo para solventar investigación propia.

Es nuestra obsesión la mayor participación de profesionales jóvenes, proyectamos una SAC futura a 10 años.

También somos conscientes de que la relación con las sociedades de otros países y del nuestro es un ida y vuelta, por lo cual la propuesta es afianzar estas relaciones, pero estar atentos a la reciprocidad.

Otro objetivo pendiente es mejorar nuestras condiciones de trabajo interactuando con el colegio de Cardiólogos y dando apertura a las políticas de salud.

Además, debemos mejorar la parte administrativa haciéndola más eficiente y profesional.

Quiero mencionar de manera especial a mis cinco hijos Yamila, Federico, Emiliano, Sebastián y Julián por ser representantes del milagro de la vida. Cuando los vi por primera vez mi corazón no tenía límites, gracias por hacerme el aguante en esta profesión. También, por conocer a Olga, y haberme llevado con su insistencia a no decaer, por su sagacidad, así como por su apoyo incondicional y estar a mi lado para transitar este camino que me llevó a la presidencia.

Finalmente, quiero decir: **Muchas gracias**, espero tengamos un año espectacular, saludar a la comisión que se va, los voy a extrañar, especialmente a Héctor con el que trabajamos en la Mesa Directiva de 2016, 2021 y 2022 y de quien aprendí muchas cosas, al igual que de Alejandro Hershon el año anterior.

Me despido también de Verónica Wolberg y Héctor Santa María quienes participaron en forma excelente de nuestro proyecto.

Agradecer al personal de la Sociedad por su labor, y a Marina en particular por su eficacia y dedicación.

Gracias, y ojalá que ganemos el domingo.

**Dr. Claudio Majul**

Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología