



Archivos de Cardiología de México

Año 92, Vol. 92 • Núm. 3 • Julio - Septiembre 2022

International Journal listed in PubMed with Open Access



Disponible en:
www.archivosdecardiologia.com



PERMAYER MÉXICO
www.permayer.com



31 DE OCTUBRE | 1, 2 Y 3 DE NOVIEMBRE 2023

¡TE ESPERAMOS!
www.smcardiologia.org.mx



@sociedadmexicanadecardiologia
@smexcardiologia



CONGRESOS INCENTIVOS
Y CONVENCIONES
+52(55) 5171 1380 / 5582 1286



◀ TERCERA SESIÓN ESTATUTARIA 2022 ▶

221° SESIÓN CIENTÍFICA

29 Y 30 DE SEPTIEMBRE

CARDIOPATÍA Y GÉNERO



TIJUANA



www.smccardiologia.org.mx

📺 Evento presencial
y On Demand

¡Te esperamos!

SÍGUENOS EN NUESTRAS REDES SOCIALES



Archivos de Cardiología de México



@acmrevista



@acmrevista



Archivos de Cardiología de México

Disponible en:

www.archivosdecardiologia.com



Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

www.archivoscardiologia.com

VOLUMEN 92 - NÚMERO 3 / Julio-Septiembre 2022 – ISSN: 1405-9940

eISSN: 1665-1731

COMITÉ EDITORIAL

Ignacio Chávez[†]
Editor Fundador

Alfonso Buendía Hernández
(INC, CDMX, México)
Editor en jefe

Solange Gabriela Koretzky
(INC, CDMX, México)
Editora Ejecutiva

Cecilia Zazueta Mendizábal
(INC, CDMX, México)
Coeditora

Juan Verdejo París
(INC, CDMX, México)
Coeditor

Carlos Jerjes Sánchez
(Hospital Zambrano Hellion, NL, México)
Coeditor

Instituto Nacional de Cardiología

Jorge Gaspar Hernández
Director General

Gilberto Vargas Alarcón
Director de Investigación

Sociedad Mexicana de Cardiología

Jorge Eduardo Cossio Aranda
Presidente

Efraín Gaxiola López
Vicepresidente

Alexandra Arias Mendoza

Secretaria

Julio López Cuellar
Tesorero

CONSEJEROS

Rafael Moreno Sánchez
(INC, CDMX, México)

Jesús Antonio González Hermosillo
(INC, CDMX, México)

José Fernando Guadalajara Boo
(INC, CDMX, México)

Guillermo Fernández de la Reguera
(INC, CDMX, México)

Jesús Vargas Barrón
(INC, CDMX, México)

EDITORES ASOCIADOS (Nacional)

Sandra Antúnez Sánchez
(CMN 20 de Noviembre ISSSTE, CDMX, México)

Gabriela Borrero Sánchez
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Nilda Espinola Zavaleta
(INC, CDMX, México)

Karla Guadalupe Carvajal Aguilera
(INP, CDMX, México)

Verónica Guarnier Lans
(INC, CDMX, México)

María del Carmen Lacy Niebla
(INC, CDMX, México)

Aurora de la Peña
(INC, CDMX, México)

Aloha Meave González
(INC, CDMX, México)

Adriana Puente Barragán
(CMN 20 de Nov, CDMX, México)

María Eugenia Ruiz Esparza
(INC, CDMX, México)

Lilia Mercedes Sierra Galán
(Hospital ABC, CDMX, México)

Margarita Torres Tamayo
(INC, CDMX, México)

Zuñilma Yurith Vázquez Ortiz
(INCMNSZ, CDMX, México)

Clara Andrea Vázquez Antona
(INC, CDMX, México)

Arturo Abundes Velazco
(INC, CDMX, México)

Carlos Alberto Aguilar Salinas
(INCMNSZ, CDMX, México)

José Benito Álvarez Mosquera
(Hospital Español, CDMX, México)

Javier Eduardo Anaya Ayala
(INCMNSZ, CDMX, México)

Diego Araiza Garaygordobil
(INC, CDMX, México)

José Antonio Arias Godínez
(INC, CDMX, México)

Francisco Azar Manzur
(INC, CDMX, México)

Francisco Martín Baranda Tovar
(INC, CDMX, México)

Carlos Felipe Barrera
(Centro Hospitalario La Concepción, Coah., México)

Miguel Beltrán Gámez
(Hospital Ángeles, Tijuana, México)

Alejandro Cabello López
(CMN SXXI, IMSS, CDMX, México)

Juan Calderón Colmenero
(INC, CDMX, México)

Jorge Luis Cervantes Salazar
(INC, CDMX, México)

Felipe Gerardo Chio Deanda
(UMAE, IMSS, Monterrey)

Eduardo Chuquiere Valenzuela
(INC, CDMX, México)

Luis T. Córdova Alvelais
(Cardiología Clín., Saltillo, Coahuila, México)

José Luis Criales Cortes
(Grupo C.T. Scanner, CDMX, México)

Sergio Criales Vega
(INC, CDMX, México)

Erasmus de la Peña Almaguer
(Inst. Cardiovascular, Monterrey, México)

Jesús de Rubens Figueroa
(INP, CDMX, México)

Guering Eid Lidt
(INC, CDMX, México)

Luis Eng Ceceña
(Hosp. Fátima de Los Mochis, Sinaloa, México)

Julio Erdmenger Orellana
(HIM, CDMX, México)

Xavier Escudero Cañedo
(Médica Sur, CDMX, México)

Gerardo Gamba
(INCMNSZ, CDMX, México)

Edgar García
(INC, CDMX, México)

Gerardo de Jesús García Rivas
(ITESM, Monterrey, México)

Jaime F. García Guerra
(CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)

Antonio González Font
(Hospital MCPAL del Niño, Durango, México)

Sergio González Romero
(Hosp. Cardiovascular, Durango, México)

Rodrigo Gopar Nieto
(INC, CDMX, México)

Francisco Javier Guerrero Martínez
(Torre Médica Campestre II, Gto., México)

Milton E. Guevara Valdivia
(CM La Raza, CDMX, México)

Pedro Gutiérrez Fajardo
(Instituto Cardiovascular, Gdl, México)

José Enrique Hernández López
(Hospital Español, CDMX, México)

Hermes Ilarrazza Lomeli
(INC, CDMX, México)

Pedro Iturralde Torres
(INC, CDMX, México)

Raúl Izaguirre Ávila
(INC, CDMX, México)

Eric Kimura Hayama
(Grupo C.T. Scanner, CDMX, México)

Cristo Kusulas Zerón
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

José Luis Leyva Pons
(Hospital Central Dr. Morones Prieto, SLP, México)

Mauricio López Meneses
(INC, CDMX, México)

José Antonio Magaña Serrano
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Humberto J. Martínez Hernández
(INC, CDMX, México)

Arturo Martínez Sánchez
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Javier Molina Méndez
(INC, CDMX, México)

Juan Carlos Necochea Alva
(Hospital Ángeles, CDMX, México)

Marco Antonio Peña Duque
(INC, CDMX, México)

Tomas Pulido Zamudio
(INC, CDMX, México)

Alejandro Ricalde
(Centro Médico ABC, CDMX, México)

Gerardo Rodríguez Díez
(Centro Médico ABC, CDMX, México)

Eduardo Martín Rojas Pérez
(INC, CDMX, México)

Francisco J. Roldán Gómez
(INC, CDMX, México)

Eugenio Ruesga Zamora
(Hospital Ángeles, CDMX, México)

Juan Pablo Sandoval Jones
(INC, CDMX, México)

Luis Efrén Santos Martínez
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)

Enrique Vallejo Venegas
(ABC, CDMX, México)

EDITORES ASOCIADOS (Internacional)

Daniel Aguirre Nava
(Hosp. Roberto del Río, Santiago, Chile)
John Jairo Araujo
(Vall d'Hebron-Sant Pau, España)
Juan José Badimon
(Inst. Cardiovascular, New York, EUA)
Adrián Marco Baranchuk
(Queen's University, Ontario, Canada)

Jorge Catrip Torres
(USCL, California, EUA)
Wistremundo Dones
(Hosp. Humacao, Puerto Rico)
Pablo Martínez Amezcua
(Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, BA, E.E.U.U.)

Héctor Lucas Luciardi
(Hosp. Central de Salud, Argentina)
Ismael Guzmán Melgar
(Hospital Roosevelt, Guatemala)
Sauri Hernández Reséndiz
(INC, CDMX, México)
Daniel Piñeiro
(Hosp. Clínicas, Bs. Aires, Argentina)

Samuel Ramírez Marroquín
(Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala)
Juan Ramírez Taveras
(Corazones CIBAO, Rep. Dominicana)
Jorge Francisco Trejo
(Mayo Clinic, EUA)
Fernando Wyss
(Cardiosolutions, Guatemala)

CONSEJO CONSULTIVO

Fernando Alfonso
España

Mario Delmar
Estados Unidos

Valentín Fuster
Estados Unidos

José Jalife
Estados Unidos

Carlos Zabal Cerdeira
México

EQUIPO EDITORIAL

David Quintana Rangel

Lidia C. Camarena Mancebo

Teresa Ramírez Vidal

Vicente Romero Ferrer

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Alicia Manceira
(Hospital La Fe, España)
Adolfo Vera Delgado
(Sociedad Médica del Pacífico, Colombia)
Alfredo Ramírez
(Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile)
Antonio Bayés de Luna
(Hospital Quirónsalud, España)
Cándido Martín Luengo
(Hospital Universitario de Salamanca, España)
Carlos Macaya
(Hospital Clínico San Carlos, España)
Conrad Simpfendorfer
(Cleveland Clinic, EUA)
Eduardo Sosa
(Instituto del Corazón-InCor, Brasil)

Ernest García
(Emory Nuclear Cardiology R&D Laboratory, EUA)
Expedito E. Ribeiro da Silva
(Instituto del Corazón del Hc FMUSP, Brasil)
Félix Malpartida de Torres
(Servicio Andaluz de Salud, Málaga, España)
Francisco López Jiménez
(Mayo Clinic, EUA)
Francisco Navarro López
(Hospital Clínico, España)
Françoise Hidden Lucet
(Hôpital La PitiéSalpêtrière, Francia)
Ginés Sanz Romero
(Centro Nac. Invest. Cardiovasculares, España)
Horacio Faella
(Sanatorio Finochietto, Argentina)

Joelci Tonet
(Hôpital La PitiéSalpêtrière, Francia)
José Luis López Sendón
(Hospital Universitario La Paz, España)
José Luis Zamorano
(Hospital Clínico San Carlos, España)
Juan Antonio Muntaner
(Instituto de Cardiología Tucumán, Argentina)
Juan Carlos Kaski
(Hospital St. George's, España)
Julio E. Pérez
(Washington Univ. Sch. Med, St. Louis, EUA)
Leonardo Rodríguez
(Cleveland Clinic, EUA)
Leopoldo Pérez de Isla
(Hospital Clínico San Carlos, España)

Marcelo Di Carli
(Brigham and Women's Hospital, EUA)
Max Amor
(Clinique Louis Pasteur, Francia)
Miguel Ángel Gómez Sánchez
(Eborasalud, España)
Natesa Pandian
(Tufts Medical Center, EUA)
Paul Friedman
(Mayo Clinic, EUA)
Pedro Brugada
(Hospiten Estepona, Málaga, España)
Robert Frank
(Multicare Puyallup Int. Med. Clinic, Francia)
Sam Asirvatham
(Mayo Clinic, EUA)
Sergio Perrone
(Sanatorio de la Trinidad Mitre, Argentina)

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Victoria Chagoya Hazas
(Instituto de Fisiología Celular UNAM, CDMX, México)
Martha Franco Guevara
(INC, CDMX, México)
Emilia Patiño Bahena
(INC, CDMX, México)
Lydia Rodríguez Hernández
(Hospital Ángeles Pedregal, CDMX, México)
Marco Antonio Alcocer Gamba
(Hospital Ángeles, Querétaro, México)
Rodolfo Barragán García
(Hospital Médica Sur, CDMX, México)
Rafael Bojalil Parra
(INC, CDMX, México)

Jesús Canale Huerta
(Hospital CIMA, Hermosillo, Sonora, México)
Manuel de la Lita Romero
(CMN Siglo XXI, CDMX, México)
Mauro Echavarría Pinto
(Hospital Star Medica, Querétaro, México)
Emilio Exaire Murad
(Hospital Médica Sur, CDMX, México)
Adolfo García Sainz
(Instituto de Fisiología Celular UNAM, CDMX, México)
Jorge R. Gómez Flores
(INC, CDMX, México)
Valentín Herrera Alarcón
(INC, CDMX, México)

Enrique Hong Chon
(INP-CINVESTAV, CDMX, México)
Guillermo Llamas Esperón
(Hospital Cardiológica de Aguascalientes, México)
Luís Llorente Peter
(INCMNSZ, CDMX, México)
Jorge Luna Guerra
(Hospital Ángeles, Tijuana, México)
Pastor Luna Ortiz
(INC, CDMX, México)
Manuel Martínez Lavín
(INC, CDMX, México)
Jesús Martínez Reding
(INC, CDMX, México)

Carlos Martínez Sánchez
(INC, CDMX, México)
Jesús Martínez Sánchez
(Medica Sur, CDMX, México)
Santiago Nava Townsend
(INC, CDMX, México)
Gerardo Rodríguez Díez
(Centro Médico ABC, CDMX, México)
Erick Alexanderson Rosas
(INC, CDMX, México)
Guillermo Torre Amione
(CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)
Daniel Zavaleta López
(Consultas privadas, Tuxtla Gutiérrez, México)



Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

Archivos de Cardiología México, Continuación de Archivos Latinoamericanos de Cardiología y Hematología (1930), de Archivos del Instituto de Cardiología de México (1944). 1944 y 1961 por Instituto Nacional de Cardiología (registro 303757).

Indicador de trascendencia:
SCImago Journal Rank (SJR) = 149
Para comparar con otras revistas,
visite: www.scimagojr.com

Archivos de Cardiología de México
provides:

- Free full text articles – freely accessible online.
- Peer review by expert, practicing researchers.
- Worldwide visibility through PubMed/MEDLINE.

La revista está indexada o listada en/
This journal is indexed in:
PubMed/MEDLINE, Excerpta Medica/
EMBASE, EBSO, Biological
Abstracts/BIOSIS, Índice de Revistas
Mexicanas de Investigación Científica
y Tecnológica (CONACYT),
ISI-Master Journal List, MD Consult
(Elsevier), SJR SCIMAGO, SCOPUS,
Periódica (Índice de Revistas
Latino-americanas en Ciencias),
Latindex, Ulrich's International
Directory, Medigraphic (Literatura
Biomédica), SciELO-México.

La revista Archivos de Cardiología de México representa el órgano oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de los internos y becarios del instituto que es SIBIC-Internacional. Es una publicación que recibe manuscritos en idioma español e inglés que tiene todas las facilidades modernas de la vía de la electrónica para la recepción y aceptación de las investigaciones cardiovasculares clínica y experimental.

En los siguientes subtemas:

- Cirugía cardiovascular
- Hemodinámica y coronaria
- Cardiopatías congénitas en niños y adultos
- Hematología

En las siguientes categorías:

- Editoriales*
- Comentarios editoriales*
- Cartas Científicas
- Artículos opinión
- Artículos especiales*
- Artículos de investigación
- Artículos de revisión
- Carta al editor-replica*
- Imagen cardiológica

Solo por invitación*

Todos los artículos son evaluados por pares doble ciego por el comité editorial y no serán revisados entre los miembros de la misma institución. La mayor parte del espacio se destinará a trabajos originales, el resto a revisión de temas cardiológicos y a comunicaciones breves. Se publicarán en fascículos trimestrales tanto en forma impresa como en revista electrónica de acceso libre. Se reservará un lugar para noticias médicas.

La revista cuenta con un software Crosscheck que permite analizar cada documento comparándolo con todos los documentos que existen online para evaluar coincidencias. No se permitirán prácticas fraudulentas con particular como la falsificación de datos, duplicidades y el plagio.

Editor en Jefe Dr. Alfonso Buendía Hernández (Author ID: 7006079294)

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez, Departamento de Cardiología Pediátrica, Tlalpan, México

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7006079294>

Se aceptará el canje con revistas científicas del país o del extranjero.

Los giros o cheques deben enviarse a nombre de: Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Archivos de Cardiología de México (ISSN 1405-9940) is the official journal of the Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez," the Sociedad Mexicana de Cardiología (Mexican Society of Cardiology) and of the Sociedad de Internos y Becarios del Instituto Nacional de Cardiología (SIBIC-Internacional). All articles are evaluated by double blind peers by the editorial committee. It has been published without interruption since 1930. Formerly known as "Archivos Latinoamericanos de Cardiología y Hematología" it changed its name to "Archivos del Instituto Nacional de Cardiología de México," when the Instituto Nacional de Cardiología was constituted, in Mexico City in 1944.

Its name was changed again in 2001 to "Archivos de Cardiología de México," as it is currently known. It is published in quarterly fascicles, in print and with free electronic access. Most of the space will be allocated to original works, and the rest to the review of cardiological issues and brief communications. A place will also be reserved for medical news.

The journal has a Crosscheck software that allows for the analysis of each document by comparing it with already existing online texts, to detect any match. Fraudulent practices will not be allowed, particularly the falsification of data, duplicity and plagiarism.

ARCHIVOS DE CARDIOLOGÍA DE MÉXICO, Año 92, Vol. 92, Julio-Septiembre 2022, es una publicación trimestral con 4 números anuales editado y publicado por el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Departamento de Publicaciones, Juan Badiano, N° 1, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México, Tel.: +52 55 5573 2911 Ext. 23304, 23302 y 23305. Sitio web: <http://archivoscardiologia.com/>, correo electrónico: acmrevista@gmail.com, Editor Responsable: Dr. Alfonso Buendía Hernández.

Número de reserva de derecho al uso exclusivo N° 04-2021-080217164500-102 y número ISSN: 1405-9940, e-ISSN: 1665-1731, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 11844. Número de certificado de licitud de contenido: 8444, otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas "Secretaría de Gobernación". Editado por Permanyer México SA de CV. Impreso en México por Offset Santiago SA de CV, San Pedro Totoltepec, Manzana 4, Lote 2 y 3, Parque Industrial Exportec 1, 50200 Toluca de Lerdo, México.

Este número se terminó de imprimir el 15 de marzo de 2022 con un tiraje de 500 ejemplares, publicación periódica.

La reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de esta publicación se rige de acuerdo a la licencia Creative Commons (CC BY-NC-ND 4.0).

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – permanyer@permanyer.com

Permanyer México

Temístocles, 315

Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo – 11560 Ciudad de México

Tel.: +52 55 2728 5183 – mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

Edición impresa en México

ISSN: 1405-9940

Ref.: 6936AX213



Impreso en papel
totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Reproducciones con fines comerciales: Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo para fines comerciales.



Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de SIBIC-Internacional

www.archivoscardiologia.com

VOLUMEN 92 - NÚMERO 3 / Julio-Septiembre 2022 – ISSN: 1405-9940

eISSN: 1665-1731

SUMARIO

EDITORIAL

Charles Darwin. El enigma de sus malestares. ¿Acaso sufrió la enfermedad de Chagas?

299

Ma. del Carmen Lacy-Niebla

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Grosor de intima-media carotídea en pacientes con psoriasis con y sin síndrome metabólico

305

Ana L. Ramírez-Terán, María E. Vega-Memije, Margarita Torres-Tamayo y R. Martínez-Alvarado

Resultados clínicos y hemodinámicos y factores de riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a tromboendarterectomía pulmonar

312

Cristhian F. Ramírez-Ramos, Clara Saldarriaga-Giraldo, Manuela Yepes-Calderon, Gustavo Castilla-Agudelo, Mateo Aranzazu-Urbe, Santiago Saldarriaga-Betancur, Paulina Castro,

Alejandro Londoño, Hector Ortega, Jorge Zapata- Sanchez, Eliana- Cañas y Juan C. Rendón-Isaza

Trasplante cardíaco por amiloidosis. Manifestaciones clínicas e imagenológicas

320

Santiago Decotto, Eugenia Villanueva, Diego Pérez de Arenaza, Elsa M. Nucifora, María A. Aguirre, María L. Posadas-Martínez, Ricardo G. Marenchino y César A. Belziti

Creencias de enfermedad, creencias de medicación y adherencia al tratamiento en pacientes con hipertensión arterial

327

Jazmín Suárez-Argüello, Leticia Blanco-Castillo, José A. Perea-Rangel, Enrique Villarreal-Ríos, Emma R. Vargas-Daza, Liliana Galicia-Rodríguez y Lidia Martínez-González

Los polimorfismos rs4783961 y rs708272 del gen CETP son asociados con la enfermedad arterial coronaria y no con laestenosis tras el implante de un stent coronario

334

Gilberto Vargas-Alarcón, Oscar Pérez-Méndez, Rosalinda Posadas-Sánchez, Marco A. Peña-Duque, Marco A. Martínez-Ríos, Hilda Delgadillo-Rodríguez y José M. Frago

Primer choque apropiado del desfibrilador automático implantable en pacientes con cardiopatía chagásica

342

Luis G. García-Chamorro, Ezequiel J. Zaidel, Lara Gheco, Matías A. Oliva, Alejandro de-la-Vega, Agustín Orozco, Juan Armentano y Álvaro Sosa-Liprandi

Fibrilación auricular en población mexicana: Diferencias en presentación, comorbilidades y factores de riesgo entre hombres y mujeres

349

Humberto Rodríguez-Reyes, César I. Laguna-Muñoz, Carlos F. Gallegos-de Luna, Manuel O. de los Ríos-Ibarra, José L. Salas-Pacheco, José L. Leyva-Pons, Luz M. Muñoz-Gutiérrez,

Arturo Vargas-Hernández, Karla M. Rodríguez-Muñoz, Jaime Barragán-Luna, Marco A. Alcocer-Gamba, Jorge Cortez-Lawrenz y Julio Farjat-Ruiz

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Ablación de taquicardia ventricular asistida con ECMO. Primera experiencia en nuestra institución

358

Carla A. Losantos-Saavedra, Gabriela A. Bustillos-García, Jorge M. Catrío-Torres y Santiago Nava

Mecanismos moleculares de los efectos benéficos de la alicina sobre la enfermedad cardiovascular

362

Abraham S. Arellano-Buendía, Juan G. Juárez-Rojas, Fernando E. García-Arroyo, Laura G. Sánchez-Lozada y Horacio Osorio-Alonso

Relación entre la disbiosis de la microbiota oral y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

371

Paulina Hernández-Ruiz, Héctor González-Pacheco, Luis M. Amezcua-Guerra y Ma. Magdalena Aguirre-García

Miocardopatía hipertrófica. Propuesta de una nueva clasificación

377

Guillermo A. Llamas-Espérón y Guillermo Llamas-Delgado

Cardiología evolutiva e investigación experimental

390

Agustina Cano-Martínez, Ma. Esther Rubio-Ruiz y Verónica Guarnier-Lans

CARTAS CIENTÍFICAS

Miocardopatía hipertrófica, obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo y embarazo: reporte de caso y revisión

399

Ricardo Alves-Pinto, Tânia Proença, Miguel Martins-Carvalho, Paula Dias, Ana P. Machado y Filipe Macedo

De una asistencia biventricular mínimamente invasiva al implante de Heartware

402

Manuel Pérez-Guillén, Ana M. Bel-Minguez, Carlos Domínguez-Massa, Tomás Heredia-Cambra, Raquel López-Vilella y Salvador Torregrosa-Puerta

Una anomalía coronaria poco común como posible causa de taquicardia ventricular

405

Javier Cuevas-Pérez, Rodrigo Fernández, Yván R. Persia-Paulino y Luis Gutiérrez

Discordancia atrioventricular con tronco arterioso común

409

Leonardo Rivera-Rodríguez, Luis Muñoz-Castellanos, Juan Calderón-Colmenero, Alfonso Buendía-Hernández, Irma Miranda-Chávez y Emilia Patiño-Bahena

Choque cardiogénico como manifestación inicial de síndrome de takotsubo

412

María R. García-Arias, Jorge E. Reyes-Iovilla, Jorge I. García-Espinoza, Uriel Encarnación-Martínez, Rodrigo Gopar-Nieto y José L. Briseño-De la Cruz

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

Choque inapropiado en DAI por estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

415

José Pardo, Julián Sepúlveda y Gonzalo Lira

Hipertensión pulmonar arterial severa en una paciente de 34 años de edad

418

Darío A. Rueda, Rafael A. Aguirre, Horacio di Fonzo, Mariano E. Mazzei

CARTAS AL EDITOR

Oclusión percutánea de cinco fístulas arteriovenosas pulmonares en el mismo lóbulo pulmonar

420

Marco A. Ruiz-Ontiveros, Alejandro Flores-Arismendi y Antonio Salgado-Sandoval

Diferencias de sexo en la mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo

423

Gianella K. Bermeo-Suárez y Juan C. Roque-Quezada

Charles Darwin. El enigma de sus malestares. ¿Acaso sufrió la enfermedad de Chagas?

Charles Darwin. The enigma of his discomfort. Did he suffer from Chagas disease?

Ma. del Carmen Lacy-Niebla*

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Charles Robert Darwin es uno de los personajes cuyo trabajo ha trascendido en el desarrollo de la humanidad a lo largo de los últimos siglos. Hombre inteligente, inquieto, con una capacidad de sorprenderse fuera de lo común cuando se compara con otros hombres de todas las épocas, inquisitivo, innovador y capaz incluso de mostrar el lado oscuro del actuar humano en ciertas circunstancias.

Nació en Shrewsbury, Reino Unido, el 12 de febrero de 1809 y falleció a los 73 años de edad el 19 de abril de 1882. Su teoría de la evolución de las especies marcó un antes y un después en la historia del hombre y la ciencia. Resulta interesante saber que a lo largo de su vida padeció múltiples problemas de salud tanto física como mental. No hay un consenso acerca de cuáles fueron con precisión sus padecimientos, pero sí existe gran controversia acerca de ellos, ya que se reconoce un trasfondo mental muy importante, además de alteraciones orgánicas como gastrointestinales con constante flatulencia, náuseas y vómitos, dermatológicas, parasitológicas y, en forma sobresaliente, cardíacas. Sus múltiples alteraciones fueron intermitentes, algunas manifestadas desde muy joven, otras durante sus viajes alrededor del mundo, y las más significativas durante toda su vida de adulto. Durante los últimos 100 años ha sido materia de discusión la posibilidad de enfermedades como miocarditis por enfermedad de Chagas con insuficiencia cardíaca e isquemia

miocárdica en la última etapa de su vida; también trastorno bipolar, resistencia a la insulina, brucelosis, disautonomía, agorafobia, ataques de pánico, vértigo de Ménière, alergia a las palomas, lupus eritematoso, enfermedad adrenal y síndrome de vómitos cíclicos complicado con dermatitis atópica con sobreinfecciones por estafilococo, este último, padecimiento con carácter genético y con historia familiar. También se ha considerado el efecto secundario de algunas de las prescripciones que le fueron indicadas, como el arsénico (aunque esto ocurrió en su vida adolescente), mercurio, bismuto, carbonato de calcio y opio.

Para comprender sus extraños padecimientos, es importante conocer los antecedentes familiares y personales a lo largo de su vida.

Darwin introdujo por primera vez el concepto de «selección natural», que explica la evolución de las especies. Según este, los miembros jóvenes de cada especie compiten entre sí por los alimentos disponibles y también por lograr reproducirse y dejar su propia carga genética, permitiendo la sobrevivencia solo de los más fuertes, cuyas características genéticas prevalecen a lo largo del proceso evolutivo. Las conclusiones de Darwin son principalmente el resultado de una expedición científica alrededor del mundo en el barco de la marina inglesa HMS (*His/Her Majesty Ship*) Beagle.

Charles Darwin es considerado uno de los más grandes científicos de la Era Moderna junto tal vez a Isaac

Correspondencia:

*María del Carmen Lacy-Niebla

E-mail: maricarlacy@yahoo.com

Fecha de recepción: 23-03-2022

Fecha de aceptación: 06-04-2022

DOI: 10.24875/ACM.M22000083

Disponible en internet: 17-06-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):299-304

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Newton. Hasta la llegada de Darwin, se pensó que la vida era algo estático, que Dios había creado a todas las especies y que estas se habían mantenido inalterables a lo largo de toda la historia. Darwin fue en contra de esta creencia al demostrar que la evolución existe, que todos partimos de un antepasado común que se fue diferenciando en distintas especies en un proceso largo y lento, que dio lugar a toda la riqueza de seres vivos que hay en el mundo.

Darwin nació en el seno de una familia de científicos, en Shrewsbury, pueblo galés situado al norte y oeste de Londres. Su abuelo, Erasmo Darwin, fue médico y poeta, inventor y filósofo. Entre sus investigaciones está el efecto que la planta *Digitalis purpurea* produce sobre el músculo cardíaco en casos de insuficiencia cardíaca, aunque al parecer el crédito lo obtuvo William Whitering por haber publicado antes el trabajo que hicieron en conjunto, lo que produjo su enemistad. Erasmo nació en el año 1731 y falleció en 1802 y es muy probable que fuera tartamudo, como otros miembros de su familia. Su padre, Robert Waring Darwin, fue médico de gran prestigio y fama, de fuerte carácter, muy estricto con Charles, sin embargo siempre lo apoyó como su médico personal, financiero, proveedor económico y asesor de vida. Robert Darwin era un hombre muy alto, de enormes dimensiones, se dice que pesaba 150 kilogramos, y al parecer producía en Charles un efecto de impotencia, debilidad, codependencia e inseguridad que lo llevaron a una duplicidad de sentimientos: admiración, pero al mismo tiempo cierta aversión. Esta relación conflictiva entre Robert y su quinto hijo tal vez marcó el carácter que Charles desarrollaría a lo largo de su vida. Sus hermanas fueron Marianne, Caroline, Susan y Emily. Su hermano Erasmo Alvey, mayor que Charles, fue un sobresaliente estudiante de medicina, aunque enfermizo, y al parecer nunca la ejerció; le acompañó cuando su padre obligó a Charles a estudiar también medicina en Edimburgo, situación que le ocasionó a este último graves conflictos al no tolerar ver disecciones anatómicas y cirugías; en varias ocasiones presentó síncope, náuseas y vómitos recurrentes. Charles nunca mostró vocación por la medicina. Dos de sus hermanas se casaron también con médicos. Por otro lado, su abuelo materno, Josiah Wedgwood, famoso fabricante de porcelana inglesa de color azul y blanco, pertenecía a una de las familias más influyentes del Reino Unido; la madre de Charles, mujer frágil, enfermiza y menuda, pero muy amorosa y protectora, Sussanah Wedgwood, falleció a la edad de 52 años, cuando Charles tenía ocho años. Este quedó al cuidado de sus hermanas; Caroline, casi seis años

mayor que él, se dedicó a administrar el hogar de los Darwin. En la familia materna había varios casos de depresión, ideas suicidas, síndrome de vómito constante y alteraciones de conducta.

Como su paso por la Escuela de Medicina fue un fracaso, ingresó al *Christ's College of Cambridge*, en donde estudió teología, biología y matemáticas. Su profesor Stevens Henslow fue de gran influencia en el desarrollo de su vida. Ahí practicó las ciencias naturales y se aficionó a la caza; al parecer disfrutaba al ver cómo caían las aves al dispararles durante las sesiones de cacería. Se aficionó también a coleccionar escarabajos y otros animales, plantas y piedras. Creció hasta medir 1.80 metros de estatura, con pocos problemas importantes de salud en ese periodo de estudios.

En aquella época la Corona ofreció al profesor Henslow viajar como naturalista y compañero de alcurnia del capitán en el viaje del barco de la marina inglesa HMS Beagle para realizar una travesía que duraría dos a tres años. Henslow no podría realizar el viaje por cuestiones familiares, por lo que propuso a Charles Darwin, quien aceptó con gusto e inquietud. Después de convencer a su adusto padre y al propio capitán, finalmente estaba listo para la travesía. Su padre le aconsejó que únicamente llevase consigo trementina como medicamento en el botiquín, que le serviría para controlar problemas gastrointestinales, cefalea e inquietud. Robert Fitzroy era el enigmático capitán del Beagle, excelente marino, descendiente del rey Carlos II y sobrino del duque de Grafton, todo un personaje cuya relación con Darwin fue de respeto, admiración, rivalidad y autoritarismo. Después de una larga espera en la que Darwin sufrió periodos de ansiedad acompañados de vómito repetitivo, eccema en las manos y labios y de palpitaciones, finalmente zarpó en el HMS Beagle el día 27 de diciembre de 1831. Todas esas molestias hicieron pensar a Charles que padecía algún problema cardíaco; tenía entonces 22 años de edad. El viaje, que originalmente duraría dos a tres años, duró cinco. Durante la travesía, Charles dependía económicamente de su padre, quien solventó los gastos y extravagancias de su hijo, tal y como lo haría por el resto de su vida. El Beagle tenía 27.5 metros de eslora, 7.5 metros de manga, 3.8 metros de calado, 10 cañones cuando se preparaba para batalla, seis para viajes, 235 toneladas de carga y una tripulación de 120 hombres, que se redujeron a 65 más nueve supernumerarios. Era un bergantín clase Cherokee. Durante el viaje las aventuras de Darwin fueron indescriptibles, observó flora, fauna y formaciones geológicas que jamás había

visto, fósiles y rocas y todas sus observaciones sirvieron para desarrollar su teoría de la evolución. Cada vez que llegaban a algún puerto, Darwin descendía y hacía travesías y recorridos tanto a pie como a caballo que podían durar varios días o semanas.

El Beagle pasó por las Islas Canarias, en donde no pudieron desembarcar ya que había un informe de epidemia de cólera en Inglaterra; tardaron dos meses en atravesar el Atlántico para llegar a costas brasileñas y parar en Río de Janeiro. De ahí continuó al sur y desembarcó en Maldonado, desde donde reconocieron las costas de Uruguay y Argentina, La Pampa y Patagonia oriental. A fines de 1832 llegaron a Tierra del Fuego, donde permanecieron dos meses y medio efectuando observaciones geológicas, botánicas, zoológicas y antropológicas. El nombre de Tierra del Fuego se atribuye a la impresión que tuvieron de ella los primeros marineros europeos que exploraron sus costas; desde sus barcos divisaban sorprendentes y constantes fogatas. Así, fue nombrada «Tierra de Humos», nombre que Carlos I de España modificaría a «Tierra del Fuego».

Pasaron por el Estrecho de Magallanes y recorrieron el litoral chileno hasta llegar a Valparaíso, en donde realizaron varias expediciones por la zona centro de Chile, posteriormente recorrieron Chiloé, las islas Guaitecas y el Archipiélago de Chonos.

Visitaron las provincias de Osorno y Valdivia, y fueron testigos de un violento terremoto que levantó el fondo del océano 2.7 metros sobre el nivel del mar. Visitó bosques tropicales y otros hábitats nuevos donde observó muchas plantas y animales que nunca había visto. La gran diversidad de vida le impresionó.

También encontró rocas que contenían fósiles de conchas marinas en montañas muy por arriba del nivel del mar. Estas observaciones sugirieron que los continentes y océanos habían cambiado dramáticamente en el tiempo y que siguen cambiando.

Encontró fósiles de animales gigantes extintos, como el perezoso terrestre, y de otros que vivían en la actualidad pero a diferencia de estos, eran de gran tamaño, como capibaras, armadillos y guanacos. Esto era evidencia concluyente de que los organismos eran muy diferentes en el pasado. Sugería que los seres vivos cambian en el tiempo, al igual que la superficie de la Tierra.

De vuelta en la capital, en marzo de 1835, emprendió un breve viaje a Mendoza y luego se trasladó a los distritos mineros de Coquimbo, Huasco y Copiapó. En julio abandonó el puerto chileno de Caldera para recorrer las costas peruanas, ecuatorianas y las Islas

Galápagos, completando su expedición en octubre de 1836 después de visitar Tahití, Nueva Zelanda, Australia, Sudáfrica y nuevamente Sudamérica. Darwin regresó en octubre de 1836 a Inglaterra, donde redactó *El viaje de un naturalista alrededor del mundo*, publicado en 1839, y elaboró las conclusiones de sus observaciones científicas, dadas a conocer 20 años después.

Mientras permaneció en el barco, incluso sin estar en movimiento, Darwin sufrió de fuertes mareos, náuseas y vómitos que no cedían al pasar los días y que solía tratar con una receta a base de tapioca, vino y especias. Según relata, el vino le ayudaba en forma efectiva a disminuir los mareos y el vómito. Al transcurrir el viaje se sucedieron diversos episodios patológicos, en Brasil sufrió una herida en la rodilla con absceso que tardó tiempo en sanar, además se intoxicó aparentemente con algo que ingirió y le produjo fiebre, escalofríos y pesadillas. En Santa Fe, nuevamente fiebre; en Valparaíso intoxicación con vino verde absenta que se acompañó de fiebre y alteraciones digestivas que duró casi dos meses y que se trató con calomel (cloruro mercurioso), medicamento muy popular utilizado desde el siglo XVI como catártico, pero muy tóxico por el mercurio. Cuando estuvo en la Patagonia sufrió de fatiga, agotamiento y postración. Con frecuencia Darwin viajaba tierra adentro en varias expediciones y recorrió gran parte del territorio sudamericano montado a caballo, recorriendo incluso más de 700 kilómetros en un solo viaje. En Chile sufrió de cefaleas intensas con sensación de presión en la cabeza y el pecho. Cuando estuvo en Luján de Cuyo fue «atacado» por una vinchuca o gran escarabajo negro de la Pampas, un triatómino; dos semanas después tuvo escalofríos y malestares, pudiéndose tratar de una primoinfestación por *Tripanosoma cruzi*, según han planteado diversos investigadores en los últimos 100 años.

«We slept in the village of Luxan, which is a small place surrounded by gardens, and forms the most southern cultivated district in the Province of Mendoza; it is five leagues south of the capital. At night I experienced an attack (for it deserves no less a name) of the Benchuca, a species of Reduvius, the great black bug of the Pampas. It is most disgusting to feel soft wingless insects, about an inch long, crawling over one's body. Before suckling they are quite thin, but afterwards they become round and bloated with blood, and in this state are easily crushed. One which I caught at Iquique (for they are found in Chile and Peru) was very empty. When placed on a table, and thought surrounded by people, if a finger was presented, the bold insect would immediately protrude its sucker, make a charge, and if

allowed, draw blood. No pain was caused by the wound. It was curious to watch its body during the act of sucking, as in less than ten minutes it changed from being as flat as wafer to a globular form. This one of the officers, kept it fat during four whole months; but, after the first fortnight, it was quite ready to have another suck» (Fig. 1). Darwin retornó a Inglaterra en el Beagle (Fig. 2). Más allá de cierto cansancio, su salud parecía espléndida, hasta que poco tiempo después comenzó a manifestar cefaleas, caries y gingivitis, catarros, forúnculos en la piel y cuero cabelludo, palpitaciones, temblor, escotomas, mareos, artritis, dolores abdominales, náuseas, vómitos, flatulencia, sensación de muerte inminente, pérdida de la consciencia, desmayos, taquicardia, insomnio y *tinnitus*; ocasionalmente accesos de furia, otras veces estados depresivos y agotamiento a tal grado que se vio obligado a mantener un estado de invalidez y autorreclusión, es decir, poco después de regresar de su famoso viaje por los mares del sur, el naturalista inglés se recluyó en casa (casi por completo) durante el resto de su vida. Así, Darwin pasó más de treinta años afectado por un extraño trastorno que le persiguió hasta el final de sus días (Fig. 3). Esa fue la mayor parte de la vida de Charles Darwin hasta que murió con 73 años.

En 1839, Darwin se casó con su prima hermana Emma Wedgwood. Ya existía el antecedente de frecuentes casamientos entre familiares cercanos en su familia materna y en algunos casos en la familia paterna. La consanguinidad preocupó enormemente a Charles después de haber realizado investigaciones en plantas y animales (Fig. 4). Poco antes de la boda, Charles sufrió de migraña intensa que duró más de dos días y cedió al distraerse con un viaje en tren. Sin embargo en ese tiempo sufrió de palpitaciones constantes y molestas. Vivió en Londres apoyado económicamente por su padre además de la dote matrimonial. Finalmente se cambió a vivir al campo en una residencia en el Condado de Kent en donde permaneció recluido la mayor parte de su vida¹⁰. Sus amigos insistían que era hipocondriaco, y él mismo comentaba que la enfermedad le salvaba del goce de las distracciones y de las reuniones sociales y le había permitido sumergirse en sus pensamientos y escritos. «Cualquier cosa que me agite por completo me deja perplejo y provoca una violenta palpitación del corazón».

Caminaba tres kilómetros diarios, actividad a la que rara vez renunciaba. «Hacer ejercicio a veces me mejora». Comenzaba el día escribiendo a las 7 de la mañana, trabajaba en sus libros y artículos, meditaba y caminaba regularmente y terminaba el día a las 9 de

la noche. Emma tuvo 10 partos, siete de sus hijos llegaron a la adolescencia; Mary Eleonor falleció a los 23 días del nacimiento probablemente por una neumonía, Anne Elizabeth falleció a los 10 años de edad probablemente de tuberculosis y el último de sus hijos, Charles Waring, es muy probable que naciera con Síndrome de Down; según se refiere vivió menos de dos años y nunca aprendió a hablar ni caminar. Tres hijos nunca pudieron tener descendencia⁶. Tres de sus hijos fueron nombrados caballeros. Emma y sus hijos creían fervientemente en los síntomas y malestares que sufría Darwin y rechazaron siempre los señalamientos de los conocidos de que se trataba de hipocondría. Su casa se convirtió en su hogar y en su hospital (Fig. 4). No pasaban ni 20 minutos sin que tuviera síntomas gastrointestinales. En la noche la acidez, las regurgitaciones y las flatulencias lo obligan a sentarse y sentir así algo de alivio. Con estos síntomas es viable considerar la existencia de hernia diafragmática o esofagitis por reflujo, megaesófago, megacolon, colitis y otros posibles padecimientos. Edmund Smith atendió a Darwin en Hilkley House en los años 1856 y 1859, cuando este padeció intensa flebitis y linfangitis de miembro inferior a consecuencia de un traumatismo de tobillo.

Darwin efectuó por lo menos seis tratamientos de hidroterapia entre 1850 y 1864, con resultados pobres a mediano plazo. También intentó electroterapia sin resultados.

Charles Darwin falleció finalmente, después de haber padecido varios cuadros de *angor pectoris* y un síndrome coronario agudo por infarto de miocardio en el año de 1882. Darwin tuvo su primer ataque cardíaco en 1873, poco después de ser publicada la sexta edición de *El origen de las especies*. Sufrió de un episodio agudo de disnea con opresión precordial, diaforesis, palpitaciones y síncope. Dicho cuadro se repitió ocho años después y fue atendido por el Dr. Clark, uno de los médicos más importante de la época. El segundo episodio fue más grave, en 1881 y tuvo dolor torácico, palpitaciones y pérdida del conocimiento; fue tratado con nitrito de amilo. Lo llevaron a Londres, en donde mostró alguna mejoría, pero pocos meses después volvió a sufrir angina de pecho aun con mínimos esfuerzos. Fue atendido por el Dr. Allfrie y por el Dr. Moxon del Guy's Hospital. El 15 de abril de 1882 sufrió una arritmia grave y pérdida de conocimiento. Lo trataron con opio y whisky, pero falleció durante la tarde del 19 de abril. Sr. Arthur Keith pensó entonces que sufrió de una trombosis coronaria. Fue finalmente sepultado en la Abadía de Westminster el 26 de abril de 1882 frente a la tumba de Isaac Newton.

Establecer un diagnóstico preciso de los padecimientos que sufrió Darwin es prácticamente imposible; falleció en 1882, por lo que es muy difícil diagnosticar a alguien que murió hace 140 años⁷⁻⁹. La Abadía de Westminster se ha negado a varias solicitudes de exhumar los restos de Darwin para realizar análisis de PCR (reacción de cadenas de polimerasa) para encontrar ADN de *T. cruzi*, búsqueda de metales como el mercurio y arsénico, autopsiar los restos, identificar lesiones cardíacas, endocrinas y otros posibles padecimientos¹¹.

Se ha postulado que padeció ataques de pánico, agorafobia, bipolaridad y un trastorno psiquiátrico como causa de la mayoría de sus síntomas, sin embargo estos pueden estar también relacionados con disautonomía, que puede incluso estar asociada o no a miocardiopatía por enfermedad de Chagas, como suele manifestarse a lo largo de su evolución. La sensación de palpitaciones, fatigabilidad, y finalmente síndrome isquémico miocárdico son totalmente compatibles con la enfermedad de Chagas³. El haber sentido molestias gastrointestinales y palpitaciones incluso antes de su viaje en el Beagle no excluye esta posibilidad diagnóstica (Fig. 5).

Saul Adler, Ralph Colp y otros como Bean aseguran que Darwin padeció de enfermedad de Chagas, si bien otros lo han tratado de refutar^{1,2}. Saul Adler era un famoso parasitólogo judío nacido en Rusia en el año 1895, gran investigador de la leishmaniasis, y profesor de parasitología. En el aniversario número 100 de la publicación del *Origen de las especies* de Darwin, Adler lo tradujo al hebreo. Su trabajo se convirtió en uno de los libros más leídos en Israel. Fue experto en amibiasis, enfermedad de Chagas y leishmaniasis. Hoy en día sabemos que la isquemia miocárdica, con o sin lesiones coronarias epicárdicas (enfermedad microvascular) es una manifestación frecuente y grave de la enfermedad de Chagas. Las arritmias cardíacas y disautonomía forman parte importante de la enfermedad.

Hace unos años, dos médicos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Iowa, Thomas J. Barloon y Russell Noyes, recopilaron todas las pistas que pudieron de las más de 400 cartas, libros y diarios llenos de anotaciones de Darwin, y llegaron a la conclusión de que una buena parte de la patología de Darwin se debió probablemente a un trastorno de pánico, que tampoco excluye las patologías orgánicas que con seguridad tuvo. En el año 2009, el Dr. John Hayman sugirió que Darwin sufría del síndrome de vómito cíclico, con complicaciones secundarias como la dermatitis atópica,



Figura 1. *Triatoma infestans*.



Figura 2. Acuarela que muestra a Charles Darwin en el Beagle, revisando fósiles.

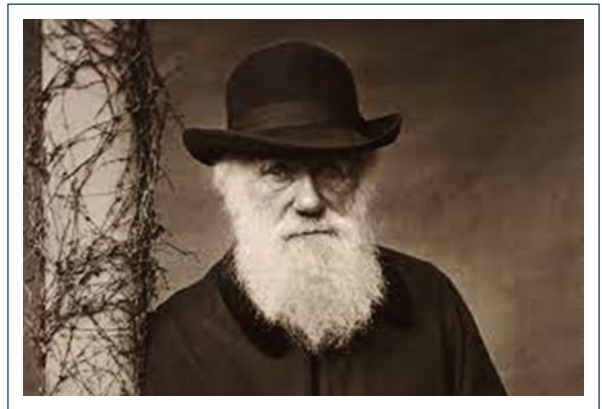


Figura 3. Charles Darwin.

heredada de una posible patología mitocondrial por mutación 6 ADN⁵.

El síndrome de vómitos cíclicos se caracteriza por episodios de vómitos intensos que no tienen causa aparente. Los episodios pueden durar horas o días y

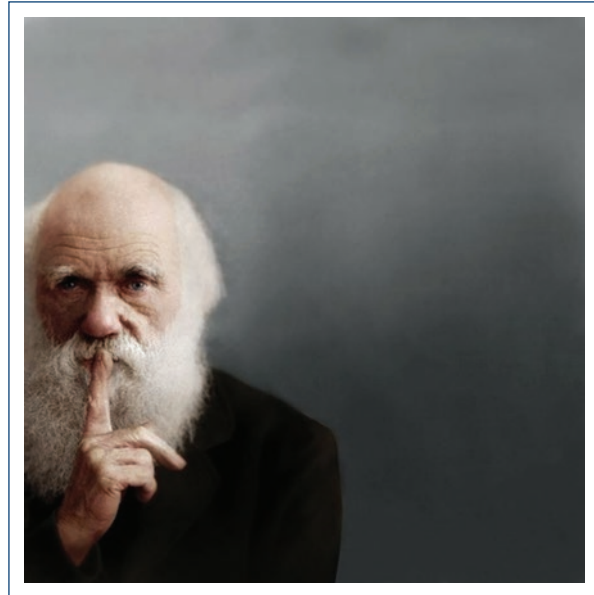


Figura 4. Charles Darwin.

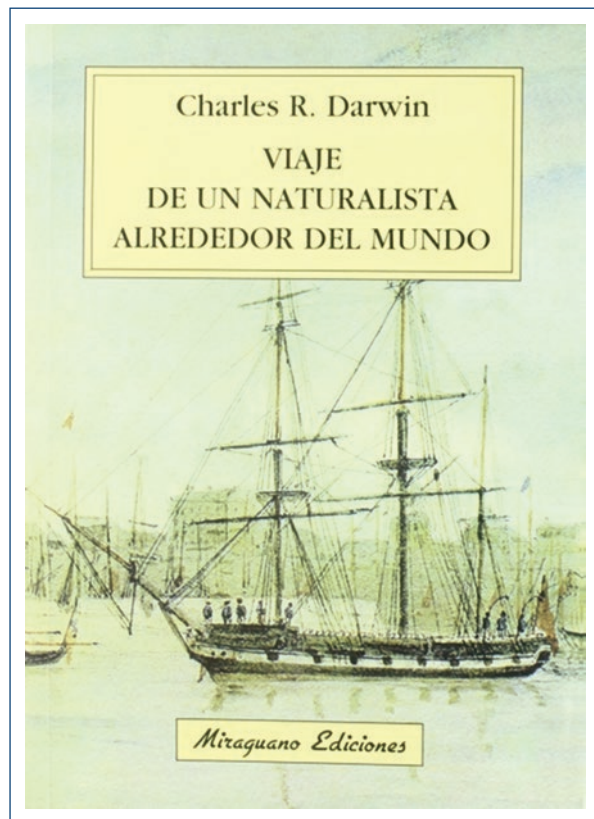


Figura 5. Publicación del viaje en el Beagle.

alternarse con periodos sin síntomas. Los episodios son similares, lo que significa que tienden a comenzar a la misma hora del día, duran el mismo tiempo y

ocurren con los mismos síntomas e intensidad. Ocurre en todos los grupos de edad, aunque a menudo comienza en niños de tres a siete años. Si bien es más común en niños, el número de casos diagnosticados en adultos está aumentando. Este síndrome es difícil de diagnosticar porque los vómitos son un síntoma presente en muchos trastornos. El tratamiento a menudo implica cambios en el estilo de vida para ayudar a evitar las situaciones que pueden desencadenar los episodios de vómito. Los medicamentos, incluidos los tratamientos contra las náuseas y contra la migraña, pueden ayudar a aliviar los síntomas.

William Brinton, el mejor gastroenterólogo de Inglaterra en la época, escribió: «Ni el corazón ni el cerebro están afectados». Henry Bence Jones (1813-1873), aristócrata con estudios en Cambridge, trabajó en el hospital Saint George y describió en 1848 la proteína que lleva su nombre, en un caso de mieloma; fue un gran químico, patólogo y un excelente clínico. Atendió a Darwin durante muchos años y le indicó variadas dietas, caminatas y equitación, actividades que lo mejoraron.

El «hombre más peligroso de Inglaterra», como fue llamado en su época, fue sin duda un hombre extraordinario, sin embargo su vida estuvo afectada por múltiples padecimientos, que incluso hoy en día nos ha sido imposible demostrar, incluyendo la enfermedad de Chagas-Mazza.

Cuarenta y cinco años de enfermedad y catorce libros, algunos de ellos de lo más importante que se haya publicado en el siglo XIX, escritos en medio de cefaleas, insomnio, dolor, náuseas, vómitos, mareos, temblor, palpitaciones y angustia, nos hacen pensar que sus padecimientos finalmente le permitieron ser quien fue.

Bibliografía

1. Berra TM, Alvarez G, Ceballos FC. Was the Darwin/Wedgwood dynasty adversely affected by consanguinity? Author Notes. *BioScience*. 2010;60(5):376-83.
2. Sarukhán J. Las musas de Darwin. Fondo de Cultura Económica; 2013.
3. Katz-Sidlow RJ. In the Darwin family tradition: another look at Charles Darwin's ill health. *J R Soc Med*. 1998;91(9):484-8.
4. Kohn LA. Charles Darwin's chronic ill health. *Bull Hist Med*. 1973;37:239-56.
5. Nesse R, William GC. Darwinian Medicine. *J R Soc Med*. 1996;89:475-6.
6. Milton R. Enfermedades y muerte de Charles Darwin. *Rev Med Urug*. 2016;32(2):123-30.
7. Woodruff AW. Darwin's health in relation to his voyage to South America. *Br Med J*. 1965;1(5437):745-50.
8. Bernstein RE. Darwin's illness: Chagas' disease resurgens. *J R Soc Med*. 1984;77(7):608-9.
9. Adler S. Darwin's illness. *Nature*. 1959;184:1102-4.
10. Bean WB. The illness of Charles Darwin. *Am J Med*. 1978;65(4):572-4.
11. Hayman JA. Charles Darwin's illness revisited. *BMJ*. 2009;339:b4968.

Carotid intima-media thickness in patients with psoriasis with and without metabolic syndrome

Grosor de intima-media carotídea en pacientes con psoriasis con y sin síndrome metabólico

Ana L. Ramírez-Terán¹, María E. Vega-Memije¹, Margarita Torres-Tamayo², and María R. Martínez-Alvarado^{2*}

¹Dermatology Service, Hospital General Dr. Manuel Gea González; ²Endocrinology Department, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Mexico City, Mexico

Abstract

Introduction: Patients with psoriasis have an increased prevalence of cardiovascular risk factors as well as cardiovascular disease. **Objective:** To determine if patients with psoriasis and metabolic syndrome (MS) have a higher frequency of subclinical atherosclerosis compared with those with psoriasis without MS. **Materials and Methods:** A cross-sectional study was conducted in patients with psoriasis; MS was defined according to ATP III criteria. Demographic, clinical, and anthropometric data were obtained. Blood chemistry, high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), and insulin were measure. Subclinical atherosclerosis was defined as high carotid intima-media thickness (CIMT) by Mode B ultrasound. **Results:** 92 patients with psoriasis were included, 67 (72.8%) with MS and 25 (27.2%) without MS. Subjects with psoriasis and MS had significantly higher weight, body mass index, waist circumference, systolic blood pressure, glucose, insulin, triglycerides, insulin resistance, hs-CRP, and lower level of high-density lipoprotein cholesterol, compared with subjects without MS. High CIMT was greater in patients with psoriasis and MS than in those without MS. Age and MS were independent predictors of increased CIMT after multiple linear regression analysis. **Conclusions:** MS is associated with greater inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis.

Keywords: Psoriasis. Carotid intima-media thickness. Metabolic syndrome. Subclinical atherosclerosis.

Resumen

Introducción: Los pacientes con psoriasis tienen prevalencia incrementada de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular. **Objetivo:** Determinar si los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico (SM) tienen mayor frecuencia de aterosclerosis subclínica comparados con pacientes con psoriasis y sin SM. **Material y Métodos:** Estudio transversal, en pacientes con psoriasis; SM fue definido con base en criterios ATP III. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos y antropométricos. Se realizó química sanguínea, proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs) e insulina. Aterosclerosis subclínica fue definida como grosor de íntima-media carotídeo (GIMC) elevado, medido por ultrasonido tipo B. **Resultados:** Se incluyeron 92 pacientes con psoriasis, 67 (72.8 %) con SM y 25 (27.2 %) sin SM. Los sujetos con psoriasis y SM tuvieron valores

Correspondence:

*María R. Martínez-Alvarado
E-mail: orssino@yahoo.com

Date of reception: 02-04-2021

Date of acceptance: 17-08-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000106

Available online: 09-09-2021

Arch Cardiol Mex (Eng). 2022;92(3):305-311

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permalyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

significativamente más elevados de peso, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, tensión arterial sistólica, glucosa, insulina, triglicéridos, resistencia a insulina, PCR-hs y menores niveles de colesterol de alta densidad, comparados con sujetos sin SM. El GIMC fue mayor en pacientes con psoriasis y SM. La edad y el SM fueron predictores independientes de mayor GIMC después de realizar múltiples análisis de regresión lineal. Conclusiones: Síndrome metabólico está asociado con mayor inflamación y aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis.

Palabras clave: Psoriasis. Grosor de íntima-media carotídea. Síndrome metabólico. Aterosclerosis subclínica.

Introduction

Psoriasis is a chronic inflammatory disease, immune-mediated disorder; the most common clinical presentation is in plaques. The estimated prevalence is 2% in Mexico¹. The etiology is unknown but scientific evidence involves immune, genetic, psychosomatic, environmental, and bacterial factors^{2,3}. Patients with psoriasis have a higher incidence of obesity, diabetes mellitus, cardiovascular disease and stroke, and those with severe grades have increased mortality risk, particularly younger patients^{4,5}. The presence of pro-inflammatory cytokines (TNF α and IL-6) and systemic inflammation associated with psoriasis increased immunological and metabolic changes as insulin resistance, causing endothelial dysfunction, atherosclerosis, and coronary artery disease⁶. In a previous study⁷, patients with psoriasis had a frequency of MS of 41.7% define by National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III criteria (NCEP ATP III), significantly increased than the control group without psoriasis (25.2%). Gisondi⁸ reported that patients with psoriasis had more cardiovascular risk factors and the Framingham 10-year risk was higher. Increased carotid intima-media thickness (CIMT) is a well-established marker of subclinical atherosclerosis and is predictive of subsequent cardiovascular events in asymptomatic subjects⁹. However, the presence of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis has not been studied in Mexican population. The objective of the study was to determine whether the presence of MS is associated with subclinical atherosclerosis evaluated with a noninvasive method as the CIMT, in patients with psoriasis.

Materials and methods

A cross-sectional study was conducted. Men and women, aged 18–74 years with clinical and/or histopathological diagnosis of psoriasis, regardless of the clinical variety were sequentially included from the Dermatology outpatient clinic of the General Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez, in Mexico City, from October 2015 to September 2016. Women with oral

contraceptive treatment were excluded as well as subjects with incomplete analysis results. The protocol was approved by the Ethics and Research Committees of General Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez. All participants signed voluntary informed consent before participation.

Collection data

Participants completed questionnaires to obtain information about demographics and clinical information (type of psoriasis, time of evolution, and treatment; the severity of the disease was calculated with the psoriasis area severity index [PASI])¹⁰. A physical examination was conducted to obtain anthropometric parameters: weight, height, and waist circumference, performed by trained personnel with standardized methods. Body mass index (BMI) calculated as weight (kg)/height(m²). Blood pressure was measured three times with a digital sphygmomanometer Welch Allyn®, after at least 5 min of rest, in sitting position. The average of the last two measurements was used for the analysis. Metabolic syndrome (MS) was defined by NCEP ATP III¹¹, by the presence of at least three or more components: increased waist circumference (>90 cm in men or >80 cm in women, modified with cutoff points for Asian population, which are the same cutting points used in the National Health Surveys of our country), hypertriglyceridemia (triglycerides $\geq$ 150 mg/dL), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (<40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women), hypertension (blood pressure $\geq$ 130/85 mmHg), and hyperglycemia (fasting levels of serum glucose $\geq$ 100 mg/dL). After a 12 h fast blood samples were obtained for measuring serum glucose, glycosylated hemoglobin, urea, creatinine, uric acid, total cholesterol, HDL-C, triglycerides; total, direct and indirect bilirubin, albumin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transferase, insulin, and high sensitive C-reactive protein. Low lipoprotein density cholesterol (LDL-C) was calculated. All samples were performed in a centralized laboratory with standardized methods and automated equipment

DXC 800 Beckman Coulter®. All patients underwent liver ultrasound to determine the presence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Hepatic steatosis was defined as an increase in the echogenicity of the hepatic parenchyma compared with neighboring structures such as the right kidney¹².

Subclinical atherosclerosis

CIMT is a marker of subclinical atherosclerosis. The study was performed with the patient in supine position with the extended neck using high-resolution ultrasound equipment in B mode (Sonosite MicroMaxx®), with a 13-6 MHz transducer. Measures of the intima-media common carotid artery (CCA) were obtained on the longitudinal plane in the distal wall of the carotid artery to 2 cm from the carotid bulb bifurcation. Between the arterial-intima lumen interface and the media-adventitia interface of the distal wall, five measurements were done in the right and left CCA (5 on each side). The CIMT was the average of all measurements, CIMT values greater than 75th percentile specific for age group and gender were considered high (hCIMT) and indicative of atherosclerosis subclinical¹³. Carotid plaque was defined by Mannheim consensus as a focal structure that encroaches into the lumen by at least 0.5 mm or 50% of the surrounding intima-media thickness value or that has a thickness >1.5 mm as measured from the media-adventitia interface to the intima-lumen interface. Measurements were obtained by a single trained physician without knowledge regarding the presence of MS. The intraobserver correlation coefficient was 0.96.

Statistical analysis

Continuous variables are reported as means $\pm$ (standard deviation) or median (lower-upper quartiles), and categorical variables as frequencies and percentages. Student's t-test was used to compare the CIMT and other variables between patients with and without MS; Chi-square test for compare frequency of hCIMT as well as coronary risk factors frequencies. Pearson's correlation coefficient was used to correlate variables and multiple linear regression analysis to predict the independent predictors of CIMT. The outcome variable was CIMT and the significant predictors in bivariate correlation (age, MS, glucose, PASI, and duration of psoriasis) were included in the model β Standardized coefficient of determination was calculated. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. We used SPSS statistical program version 15.

Results

92 patients with psoriasis were included, mean age was 52.6 ± 13.2 years, and 52.3% of them were women. Patients were divided with MS ($n = 67$, 72.8%) or without MS ($n = 25$, 27.2%). The most frequent clinical variety was in plaques (89.6%) and the most used treatment was topic steroids, the duration and severity were similar in both groups; the clinical and anthropometric data are shown in [table 1](#) and metabolic characteristics in [Table 2](#). The prevalence of MS components and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis was: diabetes 28.3%, hypertension 25%, obesity 45.7%, abdominal obesity 90.2%, hypoalphalipoproteinemia 76.1%, hypertriglyceridemia 58.7%, non-alcoholic fat liver 81.5%, insulin resistance 57.6%, and hypercholesteremic 15.2%. Underlying comorbidities in the study population were: acute myocardial infarction 14.1%, cerebrovascular event 3.3%, and hypothyroidism 14.1%. Medication reported by patients: metformin 24%, sulfonylurea 8.7%, insulin 5.4%, anti-hypertensive drugs 24%, statins 14.1%, and fibrates 10.9% (data not shown). The frequency of MS components is shown in [table 3](#). [Figure 1](#) shows the CIMT values of patients with and without MS. Subjects with MS had significantly higher average values of CIMT compared to those without MS (0.67 ± 0.12 mm vs. 0.60 ± 0.10 mm, $p = 0.01$), as well the maximum values (0.74 ± 0.14 mm vs. 0.65 ± 0.10 mm, $p = 0.005$). The prevalence of carotid plaque was higher in patients with MS psoriasis (44.7% vs. 24.0%, $p = 0.055$). Patients with psoriasis had a simple positive correlation with: age, MS, glucose, duration of the disease, and PASI with CIMT. However, only age and MS remained an independent predictor of CIMT after multiple linear regression analysis ([Table 4](#)).

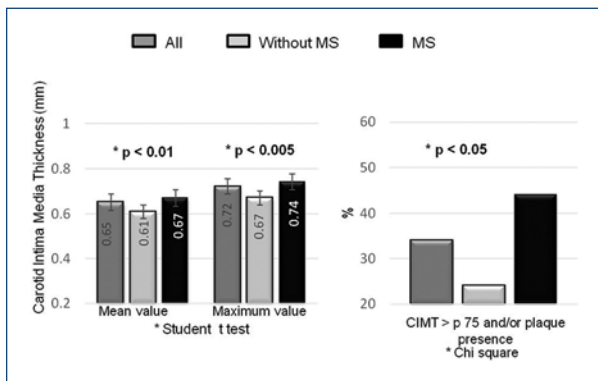
Discussion

In this cohort of patients with psoriasis, we found a high frequency of MS (72.8%) and CIMT elevated (39.1%) which was higher in patients with MS (44.7%). Multiple linear regression analysis revealed that age was the most important independent predictor of CIMT followed by MS in our population. Using the ATP III criteria for MS, the prevalence in Mexican adults over 20 years were 26.6% in 1993¹⁴, 36.8% in 2006¹⁵, and 45% according to the latest Mexican nutritional survey (ENSANUT 2012)¹⁶. In a previous study Espinoza et al. reported a prevalence of MS of 41.7% in patients with psoriasis and 20% in those without psoriasis⁷. The

Table 1. Clinical and anthropometric characteristics of patients with psoriasis, according to metabolic syndrome (ATP III)

Variable	All (n = 92)	Without MS (n = 25)	MS (n = 67)	p
Age (years)	52.6 ± 13.2	49.1 ± 13.2	54.2 ± 13.2	0.107
Sex F/M n (%)	49(53)/43(47)	16(32)/19(21)	33(67)/33(78)	0.23
Weight (kg)	76.5 ± 16.2	68.1 ± 14.8	79.6 ± 15.5	0.002
Height (cm)	158.5 ± 9.4	158.8 ± 8.9	158.4 ± 9.6	0.876
BMI (kg/m ²)	30.5 ± 5.4	27.0 ± 4.9	31.7 ± 5.0	<0.001
Waist (cm)	99.6 ± 13.6	89.9 ± 13.2	103.4 ± 11.8	<0.001
SBP (mmHg)	120.1 ± 14.3	115.5 ± 10.7	121.7 ± 15.1	0.033
DBP (mmHg)	72.0 ± 8.5	70.4 ± 6.2	72.4 ± 9.3	0.239
Psoet (months)	96 (36-240)	120(26-300)	90(36-195)	0.277
PASI	6.4 (3.5-9.7)	6(2.7-10.6)	6.7(3.6-9.8)	0.954
DM2 n (%)	29 (31.9)	2 (8)	27(41)	0.002
HTA n (%)	23 (22.2)	4 (16)	19 (28.4)	0.173
Obesity n (%)	42 (31)	6(24)	36 (39.1)	0.016
IR n (%)	53 (45.5)	5 (20)	48 (71)	<0.001
Non-alcoholic liver fat n (%)	75 (82.5)	21 (84)	54 (81)	0.483

Data are expressed as means ± SD. MS: metabolic syndrome, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, DM: diabetes mellitus 2, HTA: hypertension, Psoet: psoriasis evolution time, PASI: psoriasis area and severity index, IR: insulin resistance: HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance > 2.7. p value was calculated by Student t-test for independent samples or with Chi².

**Figure 1.** Mean and maximum values of CIMT and prevalence of plaque in subjects with psoriasis according to the metabolic syndrome.

difference in the prevalence of MS between that and our study is that we used as cutting points for abdominal obesity for the Asian population that is 80 cm for women and 90 cm for men, which are the same cutting points used in the National Health Surveys of our country. Meanwhile, Espinoza used 90 cm for women and

102 cm for man. The high prevalence of MS in our study population could be explained by higher age, the prevalence of obesity (98%), and psoriasis. This is the first study in Mexican population that reports a higher CIMT and a greater frequency of hCIMT in patients with psoriasis and MS compared with those without MS. Several cases and control studies¹⁷ had documented a significantly higher CIMT in subjects with psoriasis compared with the control group. Mongy *et al.*¹⁸ spotlight the association between subclinical atherosclerosis with psoriasis. They compared patients with psoriasis without cardiovascular risk factors, with healthy control. The first group had higher CIMT (0.90 ± 0.20 mm vs. 0.70 ± 0.10 mm, $p < 0.001$, respectively) as well higher prevalence of carotid plaque (27.8% vs. 14%, $p = 0.07$). This data supports the scientific evidence that suggests psoriasis is not only a skin inflammatory disease, but also a systemic inflammation illness that increases the risk of cardiovascular disease. Indeed, moderate or severe psoriasis is associated with a high prevalence of cardiovascular risk factors such as DM2, obesity, smoking, and MS¹⁹. On the other hand, Yiu *et al.*²⁰ also provide

Table 2. Metabolic characteristics of subjects with psoriasis, according to metabolic syndrome (ATP III)

Variable	All (n = 92)	Without MS (n = 25)	MS (n = 67)	p
Glucose (mg/dL)	116.2 ± 39.7	99.0 ± 25.9	122.4 ± 42.0	0.002
Insulin (mIU/mL)	10.05 (7.5–15.6)	7.5 (5.9–11.2)	12.2 (8.2–78)	<0.001
HOMA-IR	2.9 (1.9–4.3)	1.8 (1.3–2.7)	3.4 (2.2–5.3)	<0.001
Uric acid (mg/dL)	5.7 ± 1.3	5.5 ± 1.3	5.8 ± 1.3	0.356
ALT (IU/L)	31.2 ± 15.9	23.9 ± 7.7	33.7 ± 17.5	<0.001
AST (IU/L)	28.9 ± 13.2	24.1 ± 7.0	30.6 ± 14.5	0.006
GGT (IU/L)	25 (18–36)	17 (12–27.5)	27.5 (20–39.5)	0.267
hs-CRP (mg/dL)	0.23 (0.11–0.51)	0.13 (0.054–0.37)	0.26 (0.13–0.57)	0.031
TC (mg/dL)	186.4 ± 38.7	188.2 ± 38.1	185.6 ± 39.0	0.783
TG (mg/dL)	166 (123–210)	116 (87–150)	181 (145–228)	0.007
C-HDL (mg/dL)	41.2 ± 11.2	50.3 ± 12.3	37.7 ± 8.6	<0.001
C-LDL (mg/dL)	110.1 ± 34.4	113.2 ± 32.0	108.8 ± 35.2	0.584
C- No HDL (mg/dL)	142.8 ± 34.6	137.8 ± 34.6	147.9 ± 34.6	0.236
C-LDL/C-HDL	2.79 ± 0.9	2.3 ± 0.7	2.9 ± 0.9	0.005
CT/C-HDL	4.7 ± 1.2	3.8 ± 0.9	5.0 ± 1.1	<0.001
TG/C-HDL	4.7 ± 2.8	2.6 ± 1.4	5.5 ± 2.8	<0.001
HbA1c (%)	6.3 ± 1.5	5.9 ± 1.3	6.4 ± 1.5	0.122

Data are expressed as means ± SD. MS: metabolic syndrome. HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance. ALT: alanine transaminase. AST: aspartate aminotransferase. GGT: gamma-glutamyl transferase, hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein. TC: total cholesterol, TG: triglycerides C-HDL: high-density lipoproteins. C-LDL: low-density lipoproteins. TG: triglycerides, HbA1c: glycosylated hemoglobin. p value was calculated by Student t-test for or Mann–Whitney U-test.

Table 3. Frequency of metabolic syndrome components in subjects with psoriasis according ATP III

MS components n (%)	All (n = 92)	Without MS (n = 25)	MS (n = 67)	p
Abdominal obesity	80 (87)	16 (64)	64 (97)	<0.001
Hypoalphalipoproteinemia	70 (77)	8 (32)	62 (94)	<0.001
Fasting glucose >100 mg/dL or DM2	63 (69)	7 (28)	56 (85)	<0.001
Triglycerides > 150 mg/dL	57 (62)	7 (28)	50 (76)	<0.001
BP>130/90 mmHg or Hypertension	38 (42)	3 (12)	35 (53)	<0.001

Data are expressed as frequencies and (percentages). MS: metabolic syndrome, abdominal obesity: waist circumference men > 90 cm and women > 80 cm, hypoalphalipoproteinemia: C-HDL in women <50 mg/dL, men <40 mg/dL, DM 2: type 2 diabetes mellitus; BP: blood pressure, p value calculated by Chi².

evidence of a greater CIMT in subjects with psoriasis compared with healthy controls (0.73 ± 0.11 mm vs. 0.67 ± 0.08 mm, respectively, $p < 0.01$).

Table 4. Simple and multiple linear regression analyses factors associated with CIMT and clinical variables in patients with psoriasis

Variable	Simple linear regression		Multiple linear regression	
	Standardized β coefficients	p	Standardized β coefficients	p
Age	0.62	<0.001	0.56	<0.001
Metabolic syndrome	0.29	0.005	0.2	0.01
Fasting glucose	0.24	0.01	-0.13	0.88
Psoet	0.23	0.02	0.07	0.42
PASI	0.19	0.06	0.13	

PASI: psoriasis area and severity index, adjusted by LDL-C: low lipoprotein density cholesterol. CIMT: carotid intima media thickness. Psoet: psoriasis evolution time.

Patients with psoriasis have been also reported an increased prevalence of NAFLD²¹. Our study population had a higher frequency of NAFLD (87%), compared

with those reported by Romero (43%)²² and Roberts *et al.* 47%²³. Both are systemic inflammatory illnesses and they have been also associated with MS, insulin resistance, and increased cardiovascular risk²⁴. The NAFLD produces an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines; these molecules are implicated in the pathogenesis of psoriasis. Thus, their similar mechanisms could exacerbate alterations in the levels of inflammatory cytokines, leading to an increase in cardiovascular risk through the implication of obesity, MS and IR²⁵. Insulin resistance may be a major underpinning link between the two conditions due to its central role in both MS and NAFLD pathogenesis²⁶ and in addition, it is frequent in psoriasis patients²⁷. The increased prevalence of NAFLD probably could be explained by the higher frequency of obesity and IR in our population.

In the Nurse's Health Study²⁸ psoriasis was associated with an elevated risk of DM2, relative risks were 1.76 (95% CI: 1.48-2.09) and age-adjusted were 1.25 (95% CI: 1.05-1.49), respectively. Besides Armstrong *et al.*²⁹ reported in a meta-analysis an association between psoriasis and its severity with the prevalence of DM2: for mild psoriasis OR 1.53 (95% CI: 1.16-2.04) and for severe psoriasis OR of 1.97 (95% CI: 1.48-2.62). Furthermore, they could assess among the longitudinal studies for DM2 incident, OR of 1.27 (95% CI: 1.16-1.40). Furthermore, for every 10% increase in body surface area affected by psoriasis, there was an approximate 20% further increase in diabetes risk³⁰. Estimated from this data, there are an additional 125 650 new diagnoses of type 2 diabetes worldwide per year attributable to psoriasis. Espinoza *et al.*⁷ reported 30.1% of diabetes and 81% of abdominal obesity in its population; our study showed a similar frequency of DM (31.9%). Setty *et al.*³¹ reported an association between general obesity (BMI >30 kg/m²) and abdominal obesity with the risk of psoriasis, suggesting that obesity precedes this pathology; however, another study concluded that obesity is a consequence³², therefore is not clear whether obesity is a risk factor for or comorbidity of psoriasis. BMI is a risk factor mediating diabetes and psoriasis independently; hence, immune-mediated inflammatory process, metabolic biomarkers, and environmental factors could be the potential links between psoriasis and diabetes.

Dyslipidemia is a further risk factor, which is shared by NAFLD, psoriasis, and cardiovascular disease. Patients with psoriasis often have significantly higher cholesterol concentrations in the very-low density lipoprotein and high-density-lipoprotein fractions at the

onset of skin disease³³. Hypercholesterolemia has been associated with the increase in the incidence of psoriasis in women, primarily if the evolution of the disease is greater than 7 years³⁴. In our population, the frequency of C-LDL > 100 mg/dl was 57.6%. Although hypercholesterolemia is not a component of MS, it is a risk factor for the development of atherosclerosis. The subjects with MS compared with those without MS had a higher prevalence of hypoalphalipoproteinemia (94% vs. 32%) and hypertriglyceridemia (76% vs. 28%). Indeed atherogenic index was significantly higher in the MS group (Table 2). Espinoza *et al.*⁷ found a hypertension prevalence of 26.0%, in our study was similar (22.2%).

The strengths of this study include a relatively large sample size, of a prospective study with a well-characterized population who were recruited from the outpatient clinic of a tertiary hospital. The evaluation of CIMT was done direct measurement by a trained person with experience in subclinical atherosclerosis. Our study has limitations and the results should be interpreted with caution. The main is lack a control group match by sex, age, without MS, without psoriasis, and without immunosuppressant treatment. We do not have historical control of the patients evaluated in this study. The cross-sectional design of our study does not provide longitudinal follow-up of atherosclerosis. There are other risk factors associated with atherosclerosis as dietary habits and physical activity; these factors were not assessed. We cannot dismiss that the cause of fatty liver is due to genetic or metabolic diseases, drug consumption, environmental toxins, food, or infections, so this information should be taken with caution.

Conclusions

This is the first study in the Mexican population that documents a greater CIMT in patients with psoriasis who are carriers of MS, compared with those without MS. Elevated CIMT is a marker of subclinical atherosclerosis. Furthermore, it is alarming the frequency of metabolic disturbances and the components of MS in the population studied. Identification of MS components in these patients could be useful for offering cardiovascular primary prevention with an intensive treatment aimed to modify cardiovascular risk factors. All subjects studied are candidates for therapeutic, to improve the nutritional status, and to receive the appropriate treatment for psoriasis severity, obesity, diabetes, hypertension, and dyslipidemia.

Acknowledgments

The authors would like to thank Rodríguez-Medina Judith, Jasso-Arenas Juana, Barrera-Reyes Néstor Omar, Escobar-Hernández Nidia.

Funding

The authors declare have no commercial or financial relationship with any sponsor, or direct professional relationship with it.

Conflicts of Interest

The authors declare that have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Tirado A. Psoriasis. En: Saúl CA, Arellano I, Peniche A, editors. *Lecciones de Dermatología de Saúl*. 14th ed. México: Méndez Editores; 2011. p. 495-510.
2. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:S94-100.
3. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol*. 2008;159:S10-7.
4. Onumah N, Kircik LH. Psoriasis and its comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:S5-10.
5. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163:586-92.
6. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263-71.
7. Espinoza HC, Lacy NR, Soto LM, Kresch TN, Vega-Memije ME. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis. *Gac Med Mex*. 2014;150:311-6.
8. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:68-73.
9. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:e459-67.
10. Van de Kerkhof PC, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 4th ed. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2018. p. 142.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
12. Vallejo-López AB, Peñafiel-Pazmiño M, Cumba ML. Utilidad de la ecografía en la detección de esteatosis hepática. *Dom Cien*. 2017;3:684-701.
13. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler 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.
14. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, et al. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res*. 2004;35:76-81.
15. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, Ávila-Burgos J, et al. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the national health and nutrition survey 2006. *Salud Pública Mex*. 2010;52:S11-8.
16. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.
17. Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2017;12:e0181039.
18. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omram E, George S, Neseem N, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:661-6.
19. Hensler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:982-6.
20. Yiu KH, Yeung CK, Zhao CT, Chan JC, Siu CW, Tam S, et al. Prevalence and extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis. *J Intern Med*. 2013;273:273-82.
21. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between non-Alcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17:217.
22. Romero-Pérez D, Belinchon-Romero I, Bellot P, Francés R, Marco F, Ramos-Rincón JM. Nonalcoholic fatty liver disease puts patients with psoriasis at greater cardiovascular risk. *Australas J Dermatol*. 2019;60:e304-10.
23. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Battafarano DF, Brunt EM, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:293-300.
24. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: evolving paradigms. *World J Gastroenterol*. 2017;23:6571-92.
25. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Oliveira-Martín A. Psoriasis e hígado graso no alcohólico. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:506-14.
26. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:656-62.
27. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, Akin OK, Yalcin AA, Dveci O, et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010;49:642-6.
28. Li W, Han J, Hu FB, Curhan GC, Qureshi AA. Psoriasis and risk of Type 2 diabetes among women and men in the United States: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2012;132:291-8.
29. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013;149:84-91.
30. Wang H, Wang Z, Rani PL, Fu X, Yu W, Bao F, et al. Identification of PTPN22, ST6GAL1 and JAZF1 as psoriasis risk genes demonstrates shared pathogenesis between psoriasis and diabetes. *Exp Dermatol*. 2017;26:1112-7.
31. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: nurses' health study II. *Arch Intern Med*. 2007;167:1670-75.
32. Herron MD, Hinkley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen C, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141:1527-34.
33. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:614-21.
34. Wu S, Li WQ, Han J, Sun Q, Qureshi AA. Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:304-10.

Clinical and hemodynamic outcomes and mortality risk factors in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy

Resultados clínicos y hemodinámicos y factores de riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a tromboendarterectomía pulmonar

Cristhian F. Ramirez-Ramos^{1,2*}, Clara Saldarriaga-Giraldo^{2,3}, Manuela Yepes-Calderon³, Gustavo Castilla-Agudelo², Mateo Aranzazu-Urbe⁴, Santiago Saldarriaga-Betancur⁴, Paulina Castro⁵, Alejandro Londoño⁶, Hector Ortega⁶, Jorge Zapata- Sanchez⁷, Eliana- Cañas⁸, and Juan C. Rendon-Isaza⁷

¹Department of Interventional Cardiology and Hemodynamics and ²Department of Cardiology and Heart Failure, Universidad Pontificia Bolivariana, Clínica cardioVID; ³Universidad de Antioquia, Medellín; ⁴Department of Internal Medicine, Universidad Pontificia Bolivariana; ⁵Department of Anesthesiology, Universidad Pontificia Bolivariana; ⁶Department of Pulmonology and Pulmonary Hypertension Clinic, Clínica cardioVID; ⁷Cardiovascular Surgery Department, Universidad Pontificia Bolivariana, Clínica cardioVID; ⁸Epidemiology Department, Universidad Pontificia Bolivariana, Clínica cardioVID. Medellín, Colombia

Abstract

Background: Pulmonary thromboendarterectomy is the current treatment of choice in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The objective of the present study was to analyze the clinical and hemodynamic outcomes and the risk factors for mortality in a cardiovascular center in Colombia. **Methods:** Cohort study, conducted between 2001 and 2019. All operated patients were included in the study. Risk factors associated with mortality were established by means of a multivariate regression using the COX method and survival was established using the Kaplan–Meier method. $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** Seventy-three patients were operated. Median age was 51 years, 55% of females, 79% had functional Class III and IV. The mean pulmonary arterial pressure was 50 mmHg and 640 dyn.s.cm⁻⁵ for pulmonary vascular resistance (PVR). After the intervention, there was a decrease in mean pulmonary artery pressure ($p \leq 0.001$) and in PVR ($p = 0.357$); 21% had evidence of residual pulmonary hypertension. Only 8% and 6% continued with functional Class III and IV at 6 and 12 months, respectively. There were 15 deaths (19.1%; 12% at 30 days). The factors associated with mortality were the diastolic diameter of the right ventricle measured postoperatively (hazard ratio [HR] 10.88 95% confidence interval [CI] 1.97-62, $p = 0.007$), time of invasive mechanical ventilation (HR 1.06 95% CI 1.02-1.09 $p = 0.004$), and the presence of complications during the surgical procedure (HR 5.62 95% CI 1.94-16.22 $p = 0.001$). **Conclusions:** Pulmonary thromboendarterectomy is associated with excellent clinical and hemodynamic outcomes. The mortality risk factors found are not those usually described in the literature.

Keywords: Pulmonary hypertension. Pulmonary embolism. Pulmonary thromboendarterectomy.

Resumen

Antecedentes: La tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección actual en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. El objetivo del presente estudio fue analizar los resultados clínicos y hemodinámicos y los factores de riesgo de mortalidad en un centro cardiovascular de Colombia. **Métodos:** Estudio de cohorte entre 2001 y

Correspondence:

*Cristhian Ramirez

E-mail: cristhianramos1989@hotmail.com

Date of reception: 04-04-2021

Date of acceptance: 26-08-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000108

Available online: 17-06-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):312-319

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

2019. Se incluyeron todos los pacientes operados. Los factores de riesgo asociados a la mortalidad se establecieron mediante una regresión multivariante mediante el método COX y la supervivencia se estableció mediante el método de Kaplan-Meier. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. **Resultados:** se operaron 73 pacientes. La mediana de edad fue de 51 años, 55% mujeres, 79% tenían clase funcional III y IV. La presión arterial pulmonar media fue de 50 mmHg y 640 dyn.s.cm⁻⁵ para la resistencia vascular pulmonar. Después de la intervención, hubo una disminución en la presión arterial pulmonar media ($p \leq 0.001$) y en la resistencia vascular pulmonar ($p = 0.357$). El 21% tenía evidencia de hipertensión pulmonar residual. Solo el 8% y el 6% continuaron con clase funcional III y IV a los 6 y 12 meses respectivamente. Hubo 15 muertes (19.1%; 12% a los 30 días). Los factores asociados con la mortalidad fueron el diámetro diastólico del ventrículo derecho medido en el postoperatorio (HR 10.88 IC 95% 1.97-62, $p = 0.007$), el tiempo de ventilación mecánica invasiva (HR 1.06 IC 95% 1.02-1.09 $p = 0.004$) y el presencia de complicaciones durante el procedimiento quirúrgico (HR 5.62 IC 95% 1.94-16.22 $p = 0.001$). **Conclusiones:** La tromboendarterectomía pulmonar se asocia con excelentes resultados clínicos y hemodinámicos. Los factores de riesgo de mortalidad encontrados no son los habitualmente descritos en la literatura.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar. Embolia pulmonar. Tromboendarterectomía pulmonar.

Introduction

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is a rare yet underdiagnosed pulmonary vascular disease, which is a sequela of pulmonary thromboembolism¹ and corresponds to Group 4 of the classification of the World Health Organization².

Although many of the patients who survive a pulmonary embolism present improvement overtime with resolution of the thrombotic load, there is a small group that develops chronic thromboembolic pulmonary hypertension³ due to a different natural history where resolution is limited, with organization and recanalization of the thrombus¹. This is associated with changes in the small pulmonary arteries, which generates an increase in vascular resistance and pulmonary hypertension⁴.

From the epidemiological point of view, there are conflicting data regarding incidence and prevalence. However, recent reviews of hospital databases and clinical studies show that pulmonary hypertension occurs in 3.8-4% of patients who survive a pulmonary thromboembolism event^{3,5,6}. With the above, an incidence of 3-5 cases per 100,000 cases in the United States and Europe can be estimated, with less than one-third of the cases being diagnosed³. Increased pressure and pulmonary vascular resistance (PVR) can lead to the development of the right heart failure and premature mortality⁷.

In selected patients with disease that is susceptible to surgical management, this is the treatment of choice, given the high probability of cure that such management achieves. Data from the different surgical groups show that patients present immediate and sustained improvement in pulmonary hemodynamics. The studies

are consistent in the different series with improvement in PVR from values >800 dyn.s.cm⁻⁵ to less than 400 dyn.s.cm⁻⁵ 8-10. Overtime, not only a decrease in pulmonary resistance has been noted but also an improvement in functional class demonstrated by walking for 6 min¹¹. Data from Italy have shown similar results with sustained improvement in functional class in 97% of patients who were in the WHO functional Class III and IV before the procedure and reaching functional Class I in 74% at 4 years¹².

The objective of this study was to analyze the clinical, hemodynamic results, and the risk factors for mortality in a cardiovascular referral center in Colombia.

Materials and Methods

A retrospective cohort study was conducted between January 2001 and November 2019 of patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy in a cardiovascular care referral center. The patients were chosen for the procedure according to a multidisciplinary evaluation with the intervention of cardiovascular surgeons, cardiologists, specialists in heart failure, and pulmonologists from the pulmonary hypertension clinic, taking into account: functional class, accessibility of thrombotic lesions, hemodynamic status, and comorbidities. The pre-surgical evaluation including a detailed medical evaluation, with collection of clinical-demographic data, imaging studies (chest computed tomography, ventilation perfusion scan, echocardiography, and 6 min walk), and hemodynamic study. During the index hospitalization, data related to the surgical procedure and its complications, including mortality, were collected. Patient follow-up was carried out through visits between 1 and 6 months after the procedure, with clinical

evaluation, echocardiography, catheterization (at the discretion of the treating physician), and a 6 min walk. Subsequent follow-ups were carried out depending on the clinical condition of the patient, as well as aspects related to their health insurance system. A telephone contact was made with the patients for the present work to obtain data on the clinical condition as variables of interest until November 2019.

The data included in the analysis were demographic, clinical, hemodynamic (pre-surgical, postsurgical, and follow-up), echocardiographic variables, as well as the characteristics related to the procedure.

Primary outcome: mortality at 30 days and 6 months. Secondary outcomes: change in hemodynamics during follow-up; echocardiographic change in follow-up; complications of the procedure. It was defined to carry out an analysis of mortality before and after the year 2015, year during which pulmonary hypertension group received training at the University of San Diego.

Continuous variables are presented as mean with standard deviation (DS) or as median and interquartile range (IQR) according to their distribution. For the analysis of the change in clinical, echocardiographic, and hemodynamic parameters, the Wilcoxon test was used for non-parametric continuous variables and the Chi-square test for categorical measures, $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. A multivariate logistic regression analysis of COX was performed to establish factors associated with mortality. The survival curve was calculated using the Kaplan–Meier method, applying the log-rank test to assess differences. All analyzes were carried out using the SPSS version 22.0 statistical program.

The present study was approved by the Institutional Ethics Committee and the Universidad Pontificia Bolivariana.

Results

Over an 18-year period, 73 patients underwent pulmonary thromboendarterectomy. The median age was 51 years, 55% of the patients were women. About 93% of the population had a history of pulmonary thromboembolism and 32% a history of thrombophilia, with antiphospholipid syndrome the most important condition (23%). The most frequent presenting symptoms were dyspnea and fatigue; 20% presented syncopal episodes, with a time between the onset of symptoms and their diagnosis of 12 months. The majority of the patients had marked symptoms, 79% being in functional Class III and IV (Table 1). The initial echocardiogram

Table 1. Baseline and surgical characteristics of the population

Demographic and anthropometric	
Age, years [IQR]	51 [39-61]
Male, n (%)	33 (45)
BMI [IQR]	24.6 [22.05-27.15]
Medical record	
Pulmonary embolism, n (%)	68 (93)
Thrombophilia, n (%)	23 (32)
Collagen disease, n (%)	12 (16)
Symptoms	
Dyspnea, n (%)	72 (99)
Fatigue, n (%)	70 (96)
Edema, n (%)	29 (40)
Chest pain, n (%)	30 (41)
Hemoptysis, n (%)	4 (6)
Syncope, n (%)	14 (19)
Initial WHO functional class, n (%)	
– I	0 (0)
– II	15 (21)
– III	44 (60)
– IV	14 (19)
Symptom time at diagnosis, months [IQR]	12 [6-48]
Diagnostic time to surgery, months [IQR]	12 [4-48]
Symptom time to surgery, months [IQR]	24 [8-64]
Pre-operative	
Anticoagulation, n (%)	45 (60.8%)
– Warfarin	24 (32.4%)
– Rivaroxaban	11 (14.8)
– Apixaban	9 (12.1%)
– Dabigatran	1
Inferior vena cava filter, n (%)	50 (69)
Perfusion time, minutes [IQR]	292 [244-326]
Aortic clamp time, minutes [IQR]	120 [96-142]
Circulatory arrest time, minutes [IQR]	64 [42-75]
Additional surgeries, n (%)	17 (23.2%)
– Tricuspid plasty	7 (41.1%)
– ASD closure	4 (23.5%)
– Pulmonary artery plasty	2 (11.7%)
– Coronary artery bypass graft surgery	2 (11.7%)
Intraoperative complications, n (%)	8 (10.9%)
– Vascular injuries	7 (87.5%)
– Bronchial injuries	1 (12.5%)
Mechanical ventilation time, days [IQR]	2 [1-6]
Reperfusion edema, n (%)	31 (43)
Post-operative vasoactive support	
– Dobutamine, n (%)	39 (53)
– Norepinephrine, n (%)	32 (43)
– Nitric oxide, n (%)	25 (34)
– Vasopressin, n (%)	5 (6.8)
– Milrinone, n (%)	21 (29)
– Levosimendan, n (%)	4 (6)
– Nitroprusside, n (%)	3 (4)
Hospital stay	
– ICU, days [IQR]	6 [3-13]
– Hospitalization, days [IQR]	20 [14-29]

showed right ventricular dilation in 63%, with a median pulmonary artery pressure of 79 mmHg, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) of 16, and a quarter of the population had moderate-to-severe tricuspid regurgitation (Table 1 supplementary appendix). The mean pressure of the pulmonary artery was 50 mmHg in the right catheterization, with PVR of 640 dyn.s.cm⁻⁵ and systemic resistance of 1600 dyn.s.cm⁻⁵. About 46.5% of the population received specific treatment for pulmonary hypertension, sildenafil (n: 25; 34.2%), and bosentan (n: 11; 15%) being the most frequently used (14 in combination therapy and of these 6 received the sildenafil-bosentan combination). A little more than half were in anticoagulation management (60%), half were taking warfarin, and the remaining were direct anticoagulants (rivaroxaban and apixaban the most frequent). Before the procedure, two-thirds of the population received an inferior vena cava filter implant (Table 1).

Regarding of the surgical procedure, the median perfusion time was 292 min, the aortic clamp time was 120 min, and the circulatory arrest time was 64 min. Additional procedures were performed in 17 patients (23%), with tricuspid plasty and the correction of an atrial septal defect being the most frequent. Complications related to the procedure occurred in a minority of cases (10%), of which vascular lesions were the main ones; no patient died during the procedure (Table 1).

Half of the patients required inotropic support (n: 39; 53%) after the procedure and in a lesser percentage vasopressor support (n: 32; 43%). About 43% of the patients had reperfusion edema. The stay in the intensive care unit was 6 days, with a median of 2 days of mechanical ventilation and a total time of hospitalization of 20 days (Table 1).

When analyzing the echocardiographic behavior (Table 1 supplementary appendix), there are three moments in which the patients were evaluated: pre-surgery, immediately after the procedure during hospitalization and in outpatient follow-up. The parameters that showed variation were the diastolic diameter of the right ventricle, which decreased from 4.7 cm to 4.1 cm and finally 3.6 cm ($p \leq 0.001$). Of 63 patients with right ventricular dilation in the initial study, only 21 patients continued with dilatation criteria in follow-up; something similar was noted in the systolic pressure of the pulmonary artery, which decreased from 76 mmHg to 45 mmHg after surgery, statistically significant change ($p \leq 0.001$) and to 43 mmHg in the last available study. However, only 46 patients (63% of the total population) had an echocardiogram at follow-up, and of

these 25 patients had pressures > 40 mmHg, which corresponds to 54%. The TAPSE showed a decrease in the immediate post-operative period to return to its initial value in the follow-up (16 mm; $p = 0.002$). Of the 18 patients with moderate-to-severe tricuspid regurgitation, only three remained with this criterion in the postsurgical echocardiogram and five in the outpatient echocardiogram ($p = 0.004$). No other significant changes were noted at the echocardiographic level.

Regarding the hemodynamic parameters (Table 2) after the surgical intervention, there was a significant decrease in parameters such as pulmonary artery systolic pressure (change of 46%; $p = 0.008$), mean pulmonary artery pressure (change of 40%; $p \leq 0.001$), pulmonary artery diastolic pressure (43.8% change; $p \leq 0.001$), systemic vascular resistance (SVR) (42.8% change; $p \leq 0.005$), and PVR (79% change; $p = 0.357$); the cardiac index also increased (24% increase; $p = 0.003$). Only 22 patients had right catheterization during follow-up, since only those who remained symptomatic or had functional impairment were subjected to this study. Mean pulmonary pressures > 25 mmHg were found in 16 patients in this group, of which only seven had values >40 mmHg. When analyzing PVR, 13 had > 240 dyn.s.cm⁻⁵ (equivalent to > 3 Wood units), 4 had values > 500 dyn.s.cm⁻⁵ (equivalent to > 6.2 Wood units), and only 1 presented a value dyn.s.cm⁻⁵ (equivalent to > 12 Wood units). With these data, 21% of the patients had invasive evidence of residual pulmonary hypertension.

At discharge, 20.5% of the patients continued with the specific treatment for pulmonary hypertension, with sildenafil monotherapy being the strategy most used in these patients.

In the 6-month follow-up, there were four hospitalizations: two for cardiovascular causes (heart failure) and two non-cardiovascular (abdominal pain and infection of the surgical site).

The change in the clinical condition of the patients was evaluated by functional class and walking at 6 min at 6 and 12 months (data presented in Table 3). The baseline functional class of the patients was III and IV in 79% of the population; at 6 months, only 7% were in functional Class III and one patient reported a functional Class IV; 54% of the patients reported functional Class I and II. At 6 months, the patients increased their 6 min walk by 15% (approximately 70 m), something that was statistically significant ($p = 0.04$).

Regarding mortality, there were 14 events (19.17%) in the study period (Fig. 1 and table 4). Most of these (n: 9; 12.32%) occurred at 30 days (Fig. 2), septic shock

Table 2. Hemodynamic variables

Parameter	Initial, (n = 72*)	Post-operative, (n = 68*)	Follow-up, (n = 22)	p
RAP mmHg	10 [6-16]	8 [4-10]	6 [3-8]	0.29
PASP mmHg	87 [80-100]	47 [36-57]	43 [32-53]	0.008
PADP mmHg	32 [25-39]	18 [15-23]	18 [12-21]	< 0.001
mPAP mmHg	50 [44-59]	30 [22-35]	33 [27-40]	< 0.001
PVR dyn.seg.cm ⁻⁵	640 [12-876]	136 [94-305]	352 [186-473]	0.357
SVR dyn.seg.cm ⁻⁵	1600 [1264-1865]	916 [694-1161]	1452 [955-1689]	0.005
Wedge mmHg	13 [9-16]	14 [12-28]	11 [7-14]	0.14
CI, L/min/m ²	2.4 [2.0-2.7]	3.2 [2.6-3.7]	3.2 [2.8-3.2]	0.003

*Variables presented as median [IQR]. P value obtained from the Wilcoxon test for non-parametric continuous variables and X2 for categorical variables. PASP: pulmonary artery diastolic pressure; PADP: pulmonary artery systolic pressure; mPAP: mean pulmonary artery pressure; RAP: right atrial pressure; CI: cardiac index; SVR: systemic vascular resistance; PVR: pulmonary vascular resistance.

Table 3. Clinical variables

Variable n (%)	Initial, (n = 72*)	6 months, (n = 45*)	12 months, (n = 25)	p
Class functional				0.34
I	0 (0)	23 (32)	19 (26)	
II	15 (21)	16 (22)	2 (3)	
III	44 (60)	5 (7)	4 (6)	
IV	14 (19)	1 (1)	0 (0)	
6 min walk distance, mts [IQR]	407 [321-493]	475 [420-565]	432 [366-484]	0.04

*Variables presented as n (%) or median [IQR]. P value obtained from the Wilcoxon test for non-parametric continuous variables and Chi-square X2 for categorical variables.

Table 4. Aspects related to mortality

Deaths n (%)	14 (19.17%)
30-day mortality, n (%)	9 (12.32%)
Septic shock	6
Ventilator-associated pneumonia	3
Nosocomial pneumonia	1
Intestinal necrosis	1
Cardiogenic shock	3
Mortality at 6 months, n (%)	5 (6.85%)

being the main cause followed by cardiogenic etiology. The deaths during the first 6 months were 5; of these three due to pulmonary infectious complications and in two of these events, the cause could not be established. An analysis was performed in two periods: between 2001 and 2014 and 2015 until 2019. In the first

period, 18 procedures were performed with 6 deaths (33%). In the second period, 55 procedures were performed with eight deaths for a mortality rate of 14.54% with a tendency to a better result in patients operated in survival at 6 months, however, without differences statistically neither at 30 days nor at 6 months (Fig. 3).

To establish the risk factors for mortality in our population, a multivariate logistic regression analysis of COX was performed. Demographic, clinical, surgical, and echocardiographic hemodynamic parameters were included (Table 2 supplementary appendix). The factors found associated with mortality were the diastolic diameter of the right ventricle measured postoperatively (hazard ratio [HR] 10.88 95% confidence interval [CI] 1.97-62, p = 0.007), time of invasive mechanical ventilation (HR 1.06 95% CI 1.02-1.09, p = 0.004), and the presence of complications during the surgical

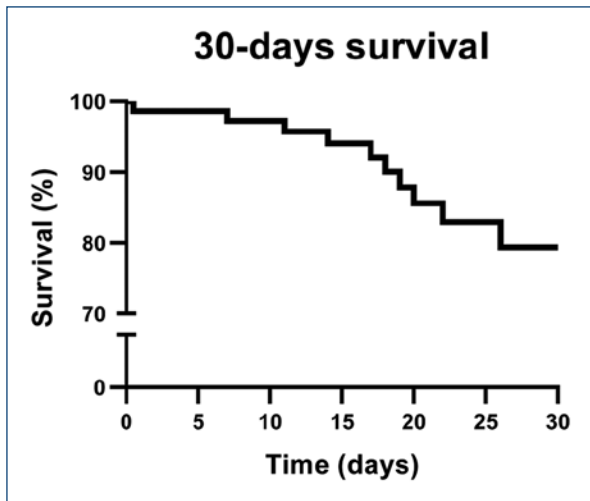


Figure 1. Survival curves (Kaplan–Meier) at 30 days.

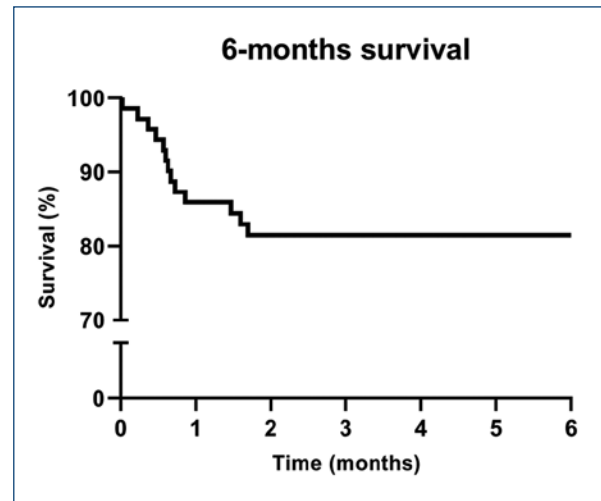


Figure 2. Survival curves (Kaplan–Meier) at 6-month mortality.

procedure (HR 5.62 95% CI 1.94-16.22, $p = 0.001$). None of the other variables included in the model presented a significant association. An exploratory analysis of survival was performed using the Kaplan–Meier method at both 30 days and 6 months for PVR and surgical times. No differences were found according to PVR, nevertheless, it clear that visually, there seems to be a trend toward better survival in patients with PVR $<1000 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$ (Figure 1 of the supplementary appendix) and neither according to the surgical times (Figures 2, 3, and 4 of the supplementary appendix).

Discussion

Although the exact prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension is unknown, it is believed that 4-5% of patients who present with an episode of pulmonary embolism develop it. Pulmonary thromboendarterectomy remains the management strategy of choice in patients with pulmonary hypertension associated with chronic thromboembolic disease due to the results, it has shown in recent years (low mortality rate, complications, and high possibility of cure)¹³.

This study presents the clinical and hemodynamic results associated with the surgical management of thromboembolic pulmonary hypertension over a period of 18 years; previous reports in Colombia have included a small number of patients¹⁴.

Regarding the baseline characteristics of the population, these accord with those of the group of patients

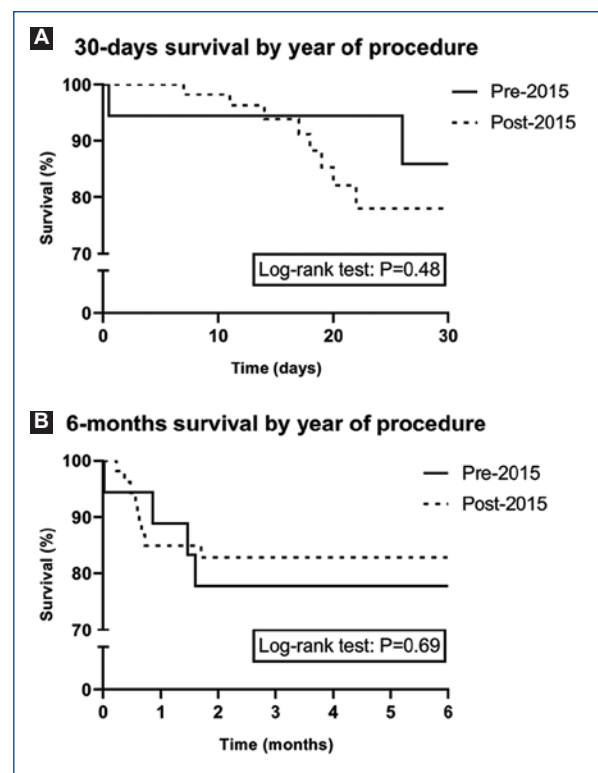


Figure 3. Survival curve of stratified patients before and after 2015. **A:** 30-day survival. **B:** 6-month survival. The difference between curves was evaluated by the log-rank test.

published by two of the largest registries in the United States¹⁵ and Europe⁸. The history of thrombophilia is in a medium range in relation to the different series, coinciding with the antiphospholipid syndrome being the

main alteration^{16,17}. Most of the patients (79%) presented severe and limiting symptoms measured in their baseline functional class (III and IV) something that is also similar to those documented in large centers^{8,15}. An important and higher proportion than that reported presented chest pain in our population^{8,18}. The time from the onset of symptoms to diagnosis is similar to that reported (12 months), not being the case for the times from diagnosis to surgery (78 days vs. 12 months) and from the onset of symptoms to the surgical procedure (24 months vs. 17 months)^{8,15,16}, surely something related to the Colombian health-care system. The stay in the intensive care unit was shorter than that reported (6 vs. 14) with similar days of mechanical ventilation (2 on average)^{8,15}. Among the complications after the procedure, a higher frequency of reperfusion edema was found compared to other studies^{8,16} (43% vs. 9.6-20%), something that did not increase the need for ventilatory support or stay in the unit intensive care, nor was it a risk factor for mortality in the population.

Regarding the technical aspects of the procedure, the median time of perfusion as for aortic clamp was like the data of large series^{8,15}, not being the case for the time of circulatory arrest, since in our series is double that reported (35 min for the California University in San Diego and the European vs. record 64 min in our cohort). Although this parameter has been related to transient neurological dysfunction, memory alterations, and focal motor deficits in some studies^{19,20}, these abnormalities were not found in the population studied. Complications occurred during surgery in eight patients, most of them arterial injuries, but none died as a cause of these; this parameter was one of the risk factors for death found, something that can be explained by an indirect relationship since these patients required a longer time of ventilatory support and stay in the intensive care unit, which increases the possibility of nosocomial or care-related infections, the main cause of death in the present study.

The hemodynamic and follow-up data found were similar to those reported worldwide with a remarkable improvement immediately after surgery, which in the long term translates into an improvement in dyspnea parameterized by functional class as well as an increase in the 6 min walk distance^{8,10,15,21,22} and the echocardiographic parameters (right ventricular diameter, significant tricuspid regurgitation), reinforcing the benefit of surgical management. The rate of residual pulmonary hypertension (21%) was similar to that reported by the San Diego group (16%).

The reported in-hospital mortality varies worldwide from 4.4 to 16%^{8,10,15} and is related to aspects such as the experience of the surgical group. In the California University in San Diego, mortality for the first 200 procedures was 17%, which decreased to 8.8% in the next 500 patients in 4 years, reaching the current reported rate of 2.2%¹⁵. Global mortality was 19.17% and in-hospital at 20 days 12.32%, what agrees with the aforementioned. In the analyzes carried out for the 2 time periods, in the first 18 procedures, mortality was 30% (2001-2014), decreasing to 14.54% in the following 55 interventions (2015-2019), something that reinforces the observations of improvement in mortality with the increase in the number of patients, procedures, and the experience of the surgical group. The main cause of death was infectious complications, which again denotes the safety of the intervention.

The risk factors for mortality in our population were the diameter of the right ventricle after surgery, the time of mechanical ventilation, and the presence of complications; these last findings are surely related to the fact that the main cause of death was septic shock, due to ventilator-associated pneumonia. No relationship or association was found with parameters related to higher mortality previously described, such as PVR before the procedure, the 6 min walk distance, and the functional class of the patients^{8,15,23}.

The present study has several limitations: the first is that the retrospective nature allows that biases cannot be completely ruled out during the study process. They are data from a single center. Patient follow-up by the medical group was low, with few data from studies such as echocardiography, 6 min walk distance, paraclinical tests such as natriuretic peptides, and right catheterization at 12 months. However, due to the health insurance model in Colombia, it is something that researchers cannot control.

Conclusions

Pulmonary thromboendarterectomy is the medical management of choice in patients with pulmonary hypertension in Group 4, due to the clinical and hemodynamic results and its safety.

In our population, the results obtained in a center with high volume and cardiovascular complexity was similar to those reported worldwide, with mortality that is decreasing as the number of cases increased. This should be considered the first treatment option in candidate patients in our setting.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

None to disclose.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

Supplementary Data

Supplementary data are available at Archivos de Cardiología de México online (<https://www.archivoscardiologia.com>). These data are provided by the corresponding author and published online for the benefit of the reader. The contents of supplementary data are the sole responsibility of the authors.

References

- Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;81:1735-43.
- Sahay S. Evaluation and classification of pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Dis*. 2019;11:S1789-99.
- Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev*. 2017;26:160121.
- Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR, Thomas de Montpréville V, Boulate D, Paul JF, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44:1275-88.
- Tapson VF, Platt DM, Xia F, Teal SA, de la Orden M, Divers CH, et al. Monitoring for pulmonary hypertension following pulmonary embolism: the INFORM study. *Am J Med*. 2016;129:978-85.e2.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004;350:2257-64.
- Elwing JM, Vaidya A, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an update. *Clin Chest Med*. 2018;39:605-20.
- Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:702-10.
- Rahnavardi M, Yan TD, Cao C, Vallely MP, Bannon PG, Wilson MK. Pulmonary thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;17:435-45.
- Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122-7.
- Freed DH, Thomson BM, Tsui SS, Dunning JJ, Sheares KK, Pepke-Zaba J, et al. Functional and haemodynamic outcome 1 year after pulmonary thromboendarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34:525-9.
- Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, Klersy C, Ansaldo E, Niniano R, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:419-24.
- Madani MM. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pulmonary thromboendarterectomy. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2016;12:213-8.
- Figueredo Moreno A, Gómez Núñez JC, Pizarro Gómez CE, Murcia Tovar AS, Poveda Díaz AM, Ramírez Sarmiento AL, et al. Impacto de tres años de experiencia en tromboendarterectomía pulmonar. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:305-12.
- Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:97-103.
- López Gude MJ, Pérez de la Sota E, Forteza Gil A, Centeno Rodríguez J, Eixerés A, Velázquez MT, et al. Pulmonary thromboendarterectomy in 106 patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:502-8.
- Coronel ML, Chamorro N, Blanco I, Amado V, Del Pozo R, Pomar JL, et al. Medical and surgical management for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a single center experience. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:521-7.
- Poch DS, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: detection, medical and surgical treatment approach, and current outcomes. *Heart Fail Rev*. 2016;21:309-22.
- Reich DL, Uysal S, Sliwinski M, Ergin MA, Kahn RA, Konstadt SN, et al. Neuropsychologic outcome after deep hypothermic circulatory arrest in adults. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;117:156-63.
- Hagl C, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, McCullough JN, Spielvogel D, et al. Neurologic outcome after ascending aorta-aortic arch operations: effect of brain protection technique in high-risk patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121:1107-21.
- Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;14:274-82.
- Matsuda H, Ogino H, Minatoya K, Sasaki H, Nakanishi N, Kyotani S, et al. Long-term recovery of exercise ability after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:1338-43.
- Korkmaz A, Ozlu T, Ozsü S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb*. 2012;18:281-8.

Trasplante cardíaco por amiloidosis. Manifestaciones clínicas e imagenológicas

Heart transplantation in amyloidosis. Clinical and imaging manifestations

Santiago Decotto^{1*}, Eugenia Villanueva¹, Diego Pérez de Arenaza¹, Elsa M. Nucífora², María A. Aguirre³, María L. Posadas-Martínez³, Ricardo G. Marechino^{4,5} y César A. Belziti^{1,5}

¹Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires; ²Servicio de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires; ³Servicio de Clínica, Área de Investigación en Medicina Interna, Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica, CONICET, Instituto Universitario del Hospital Italiano; ⁴Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Italiano de Buenos Aires; ⁵Equipo de Trasplante Cardíaco de Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas e imagenológicas de los pacientes con trasplante cardíaco por amiloidosis en una institución de la comunidad. **Método:** Serie de casos descriptiva de pacientes consecutivos receptores de trasplante cardíaco con amiloidosis en un centro médico. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de amiloidosis con compromiso cardíaco receptores de trasplante cardíaco en el periodo de noviembre de 2008 a febrero de 2021. **Resultados:** Se incluyeron 16 pacientes con una edad media de 59.9 años (± 10.2) y el 81.25 % ($n = 13$) eran de sexo masculino. Según el tipo de amiloidosis, 12 pacientes recibieron el trasplante por amiloidosis por cadenas livianas (AL) y 4 por amiloidosis por transtiretina (ATTR). Las formas más frecuentes de presentación clínica fueron sobrecarga izquierda (50 %) y shock cardiogénico (32 %). La mitad recibieron el trasplante estando en lista de emergencia. La fracción de eyección promedio previa al trasplante fue del 43% (± 16). Presentaron disfunción del ventrículo derecho 14 de los 16 pacientes. El hallazgo más común en la resonancia magnética cardíaca fue el patrón de realce tardío de gadolinio subendocárdico difuso, con anulación del pool sanguíneo. La realización del trasplante cardíaco permitió a la mitad de los pacientes con amiloidosis AL ($n = 6$) la posibilidad de recibir trasplante de médula ósea en un segundo tiempo. **Conclusiones:** En la actualidad, el trasplante cardíaco se ha convertido en una opción para pacientes con insuficiencia cardíaca por amiloidosis, tanto AL como ATTR. En los pacientes con amiloidosis AL incluso puede permitir en un segundo tiempo el trasplante de médula ósea.

Palabras clave: Amiloidosis. Trasplante cardíaco. Insuficiencia cardíaca.

Abstract

Objective: To describe the clinical and imaging characteristics of heart transplantation patients due to amyloidosis in a community institution. **Method:** Descriptive case series of consecutive heart transplantation patients with amyloidosis in a medical center. All patients with diagnosis of amyloidosis with cardiac compromise receiving heart transplantation, performed in the period November 2008 to February 2021, were included in the analysis. **Results:** A total of 16 patients were included. The mean age was 59.9 years (± 10.2). 81.25% ($n = 13$) were male. According to the type of amyloidosis, 12 patients were

Correspondencia:

*Santiago Decotto

E-mail: santiago.decotto@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 03-06-2021

Fecha de aceptación: 28-08-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000191

Disponible en internet: 06-10-2021

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):320-326

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

transplanted for AL amyloidosis and 4 for ATTR amyloidosis. The most frequent clinical presentations were left overload (50%) and cardiogenic shock (32%). The mean ejection fraction prior to transplantation was 43% (± 16), 14 of the 16 patients had right ventricular dysfunction. The most common finding on cardiac magnetic resonance was the diffuse subendocardial late gadolinium enhancement pattern, with cancellation of the blood pool. The heart transplantation gave 6 patients the chance to receive a bone marrow transplantation afterwards. Conclusions: Heart transplantation has become an option for patients with heart failure due to AL and ATTR amyloidosis. In patients with AL amyloidosis, it might even allow bone marrow transplantation in a second stage.

Keywords: Amyloidosis. Heart transplantation. Heart failure.

Introducción

La amiloidosis sistémica es una patología producida por el depósito de proteínas amiloides anormales en diferentes tejidos. La evidencia de compromiso cardíaco en la amiloidosis conduce a una miocardiopatía infiltrativa de tipo restrictiva y desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) progresiva. Existen varios subtipos de amiloidosis. Las dos que con mayor frecuencia afectan al tejido cardíaco son la amiloidosis por cadenas livianas (AL) y la amiloidosis por transtiretina (ATTR). Estas variantes tienen diferente pronóstico y responden a diferentes estrategias terapéuticas. En general, ambos tipos se caracterizan por la escasa respuesta y tolerancia a las terapias convencionales para la IC¹.

En la amiloidosis AL, la proteína amiloidogénica es producida por células plasmáticas monoclonales aberrantes. Distintos esquemas de quimioterapia supresora de la producción de cadenas livianas pueden prolongar la sobrevida de estos pacientes. El trasplante de médula ósea, en los pacientes elegibles, es el tratamiento que hasta el momento se asocia con una mayor sobrevida de los pacientes. Debido al retraso en el diagnóstico y a la rápida progresión de la enfermedad, solo el 30% de los pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL son elegibles para trasplante autólogo de médula ósea en el momento del diagnóstico. El compromiso cardíaco es una limitante para las terapéuticas descritas y define el pronóstico de la patología, siendo la causa de más del 90% de la mortalidad de estos pacientes. En una serie europea con 341 pacientes con compromiso cardíaco por amiloidosis AL, la sobrevida media fue de 7.1 meses². En general, la secuencia de tratamiento utilizada en los pacientes con compromiso cardíaco es la siguiente: supresión con agentes quimioterápicos, trasplante cardiaco y en tercera instancia nueva terapia supresora con agentes quimioterápicos seguida de trasplante de médula ósea³.

En la amiloidosis ATTR, la proteína anormal es producida por el hígado y existen dos variantes de la enfermedad: la variante genética o heredada (ATTRv) y la senil o «salvaje» (*wild type*, ATTRwt). Se desconoce su verdadera incidencia y se cree que está infradiagnosticada. Los estudios de autopsias en pacientes mayores de 80 años han demostrado la presencia de depósitos amiloides de transtiretina en el 25% de los casos y en más del 32% de los pacientes mayores de 75 años con diagnóstico de IC con fracción de eyección conservada⁴. Aunque con una mayor expectativa de vida que los pacientes con amiloidosis AL, estos también presentan mal pronóstico a corto o mediano plazo, con mala calidad de vida y una alta tasa de reinternamientos. La sobrevida media reportada en una cohorte de 360 pacientes con ATTRwt fue de 3.5 años⁵. Si bien en el último tiempo ha habido grandes avances en lo que respecta a fármacos con capacidad para modificar el curso de la enfermedad, aún existe incertidumbre sobre su efectividad⁶.

Hasta hace poco tiempo, el trasplante cardiaco no se consideraba una opción en esta patología por considerarla una enfermedad sistémica y con resultados poco alentadores. En la actualidad este concepto se ha modificado y la presencia de amiloidosis ha dejado de ser una contraindicación para el trasplante cardiaco. Sin embargo, son pocos los centros que admiten en lista de trasplante a estos pacientes. Para lograr este objetivo es necesario contar con un equipo multidisciplinario con amplia experiencia en el manejo de esta patología, para la que es crucial el trabajo conjunto de distintas especialidades y disciplinas, como cardiología (especialmente la sección de IC), cirugía cardiovascular, hematología, nefrología y hepatología¹.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas e imagenológicas de pacientes con amiloidosis cardíaca receptores de trasplante cardiaco.

Método

Se trata de una serie de casos de pacientes consecutivos receptores de trasplante cardíaco con amiloidosis en un hospital universitario de alta complejidad. En el análisis se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de amiloidosis y desarrollo de IC refractaria al tratamiento médico, receptores de trasplante cardíaco en el periodo de noviembre de 2008 a febrero de 2021. Todos fueron evaluados previamente al trasplante por un equipo multidisciplinario compuesto por expertos en amiloidosis. Algunos pacientes no fueron elegibles para tratamiento específico de la enfermedad de base y por ello ingresaron en lista de urgencia para trasplante cardíaco, constituyendo este la primera línea de tratamiento. Otros pacientes (tanto con AL como con ATTR) debieron ingresar en lista de espera a pesar de haber recibido algún tratamiento específico contra la producción o estabilización de la fibrilla amiloide. Todos los pacientes fueron evaluados con respecto al compromiso orgánico extracardiaco en la valoración pretrasplante para determinar su pronóstico.

La información clínica e imagenológica de los pacientes incluidos en el análisis fue recolectada de forma retrospectiva a través de la historia clínica electrónica.

Con respecto a los métodos estadísticos utilizados, se describen las variables categóricas con porcentaje y su frecuencia absoluta. Se evaluó la distribución de todas las variables numéricas continuas con el test de Shapiro-Wilk, tomando como distribución normal un valor > 0.05 . Para aquellas variables con distribución normal o gaussiana se utilizó la media $\pm$ desvío estándar, y para aquellas con distribución anormal, la mediana con sus correspondientes rangos intercuartílicos (RIC). Para el análisis se utilizó el *software* IBM SPSS Statistics versión 21.

Resultados

En el análisis se incluyeron 16 pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca receptores de trasplante cardíaco. La media de edad en el momento del diagnóstico del compromiso cardíaco por amiloidosis fue de 58.5 años (± 10.1) y en el momento del trasplante fue de 59.9 años (± 10.2). El 81.25 % ($n = 13$) eran de sexo masculino. En cuanto al compromiso de otros órganos, tres pacientes presentaban compromiso renal, un paciente compromiso del sistema nervioso periférico y otro compromiso intestinal. Únicamente un

paciente de la serie recibió trasplante combinado (cardíaco y renal) por afectación de ambos órganos y decisión interdisciplinaria. Uno de los pacientes había recibido un trasplante renal debido a poliquistosis previamente al trasplante cardíaco.

Según el tipo de amiloidosis, la prevalencia de AL fue del 75% ($n = 12$) y la de ATTR fue del 25% ($n = 4$). Los pacientes con AL eran más jóvenes, tres eran mujeres y predominó el compromiso por cadenas livianas lambda por sobre las kappa (8 vs. 4). Los pacientes con ATTR fueron más añosos y todos eran hombres. En los cuatro pacientes se llevó a cabo el test de secuenciación genética, que resultó positivo en dos de ellos.

Las formas más frecuentes de presentación clínica fueron sobrecarga izquierda (50%) y *shock* cardiogénico (32%). Otras formas menos frecuentes de presentación fueron sobrecarga derecha (12.5%) y edema agudo de pulmón (6.25%). La mitad de los pacientes recibieron el trasplante estando en lista de emergencia, es decir, con requerimientos de asistencia respiratoria mecánica o bien algún dispositivo de asistencia ventricular. La otra mitad recibió el trasplante estando en lista de urgencia, es decir, con requerimientos de inotrópicos intravenosos durante la internación.

En lo que respecta a las características en los estudios complementarios pretrasplante, los hallazgos más frecuentes en los electrocardiogramas basales fueron patrón de pseudoinfarto en dos tercios de los pacientes y fibrilación auricular en más de un tercio; solo se observó microvoltaje en cinco de ellos. En la [tabla 1](#) se presenta el resumen de las características clínicas, electrocardiográficas y de laboratorio de todos los pacientes de la serie según el tipo de amiloidosis.

La fracción de eyección ventricular izquierda media previa al trasplante fue del 43% (± 16). En seis pacientes se calculó el valor de *strain* longitudinal global, siendo el promedio de $-8.8 (\pm 3.1)$, y se observó gradiente apical-basal en todos los pacientes. Se halló disfunción sistólica del ventrículo derecho en el 87% de los pacientes. En 11 pacientes se realizó resonancia magnética cardíaca y el hallazgo más común fue el patrón de realce tardío de gadolinio subendocárdico difuso (con compromiso de los 17 segmentos) y anulación del *pool* sanguíneo. Por otro lado, los cuatro pacientes con amiloidosis ATTR presentaron en el centellograma óseo con pirofosfato un *score* visual a los 60/90 minutos de 3 y un índice corazón/contralateral > 1.5 (media: 2 ± 0.3). En cinco de los pacientes con amiloidosis AL se

Tabla 1. Hallazgos clínicos, electrocardiográficos y de laboratorio en pacientes receptores de trasplante cardiaco con amiloidosis en el periodo de noviembre de 2008 a febrero de 2021

	Global (n = 16)	AL (n = 12)	ATTR (n = 4)
Edad (años)	59.9 (± 10.2)	56.6 (± 9.4)	69.7 (± 5.1)
Antecedente de FA	43.7% (n = 7)	41.6% (n = 5)	50% (n = 2)
Antecedente de ACV	25% (n = 4)	25% (n = 3)	25% (n = 1)
Antecedente de coronariopatía	12.5% (n = 2)	-	50% (n = 2)
Presentación clínica			
Sobrecarga izquierda	50% (n = 8)	58.5% (n = 7)	25% (n = 1)
Shock cardiogénico	31.5% (n = 5)	16.6% (n = 2)	75% (n = 3)
Sobrecarga derecha	12.5% (n = 2)	16.6% (n = 2)	0
Edema agudo de pulmón	6.25% (n = 1)	8.3% (n = 1)	0
Electrocardiograma			
Patrón pseudoinfarto	68.75% (n = 11)	66% (n = 8)	75% (n = 3)
Microvoltaje	31.25% (n = 5)	41.6% (n = 5)	0
FA/flutter	37.5% (n = 6)	33.3% (n = 4)	50% (n = 2)
Laboratorio			
Creatinina basal (mg/dl)	1.29 (± 0.4)	1.28 (± 0.5)	1.34 (± 0.8)
proBNP al ingreso en lista (ng/dl)	6520 (4748-9675)	6520 (4566-9895)	6087 (4817-8505)
Troponina ultrasensible (ng/dl)	104.9 (± 60)	95.5 (± 64)	130 (± 58)
Proteinuria orina (%)	68.75 (n = 11)	83.3 (n = 10)	25 (n = 1)
Cadenas kappa (mg/l)	-	20 (8.95-29.5)	-
Cadenas lambda (mg/l)	-	178.5 (42-367)	-

ACV: accidente cerebrovascular; AL: amiloidosis por cadenas livianas; ATTR: amiloidosis por transtiretina; FA: fibrilación auricular; proBNP: propéptido natriurético tipo B.

realizó dicho estudio y en todos el *score* visual fue de 1 y la media del índice corazón/contralateral fue de 1.39 (± 0.7); en ninguno se halló un resultado > 1.5 (valor considerado positivo). En la [tabla 2](#) se resumen las características de los estudios de multiimagen cardiovasculares de todos los pacientes según el tipo de amiloidosis.

A todos los pacientes se les realizaron mediciones por cateterismo derecho previas al trasplante. El índice cardiaco fue en promedio de 1.7 ml/min/m² (RIC: 1.4-2). En la [tabla 3](#) se resumen los valores del cateterismo derecho de todos los pacientes de la serie según el tipo de amiloidosis.

La mortalidad global en el posoperatorio inmediato fue del 19%. De los tres pacientes que fallecieron, dos pacientes tenían amiloidosis AL y uno amiloidosis ATTR. Las causas fueron disfunción biventricular, sepsis e isquemia arterial de miembros inferiores secundaria al requerimiento de un balón de contrapulsación intraaórtico.

Por último, cabe destacar que haber recibido el trasplante cardiaco permitió a la mitad (n = 6) de los pacientes con amiloidosis AL de esta serie someterse posteriormente a un trasplante de médula ósea.

Discusión

Durante mucho tiempo, la amiloidosis cardiaca se consideró una contraindicación para el trasplante cardiaco en los pacientes con IC refractaria, por tratarse de una enfermedad sistémica^{7,8}. De esta manera, la gran mayoría evolucionaba irremediamente al desarrollo de IC terminal con muy mal pronóstico a corto plazo. En la actualidad, con los avances en el campo de la quimioterapia y del trasplante de médula ósea, en el caso de amiloidosis AL, y el mayor conocimiento fisiopatológico y de la genética en el caso de la ATTR, el paradigma se ha modificado y en varias series internacionales se han demostrado resultados alentadores asociados al trasplante cardiaco⁸⁻¹¹. Aquellos centros que cuentan con un equipo multidisciplinario de expertos en la patología y gran experiencia en trasplante cardiaco son capaces de llevarlo a cabo, modificando así el curso de la enfermedad. Sin embargo, aún son numerosas las dificultades para obtener buenos resultados en estos pacientes; entre ellas, el compromiso de otros órganos, como el riñón o el tracto gastrointestinal (sobre todo en la AL), la edad avanzada de los pacientes (sobre todo en la ATTR) y la referencia tardía

Tabla 2. Hallazgos en estudios multiimagen cardiovasculares en pacientes receptores de trasplante cardíaco con amiloidosis en el periodo de noviembre de 2008 a febrero de 2021

	Global (n = 16)	AL (n = 12)	ATTR (n = 4)
Ecocardiograma			
FEVI pretrasplante (%)	43 (± 16)	46.4 (± 16.5)	33.7 (± 12.2)
Espesor septal (cm)	1.75 (± 0.4)	1.6 (± 0.2)	2.1 (± 0.6)
Relación E/e' lateral	19.2 (± 10.2)	19.4 (± 10.6)	18.6 (± 10.9)
TAPSE (mm)	13.8 (± 3.8)	13.6 (± 4.4)	14.5 (± 2)
Volumen AI indexado a superficie corporal (ml/m ²)	51.2 (14.7)	45.9 (± 12.9)	64.4 (± 10.7)
Compromiso VD (%)	87.5 (n = 14)	83 (n = 10)	100 (n = 4)
Derrame pericárdico (%)	43.7 (n = 7)	41 (n = 5)	50 (n = 2)
Resonancia magnética (n = 11)		(n = 8)	(n = 3)
FEVI (%)	47.2 (± 14.9)	53.1 (± 11.3)	31.6 (± 12.8)
VFD VI (ml)	139 (± 59)	116 (± 41)	187 (± 68)
VFS VI (ml)	59 (± 57)	52 (± 19)	133 (± 75)
Segmentos con RTG	16.4 (± 1.2)	16.7 (± 0.7)	15.6 (± 2.3)

AI: aurícula izquierda; AL: amiloidosis por cadenas livianas; ATTR: amiloidosis por transtiretina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; VFD: volumen de fin de diástole; VFS: volumen de fin de sístole; VI: ventrículo izquierdo; RTG: realce tardío de gadolinio; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo.

Tabla 3. Características en los cateterismos derechos previos al trasplante cardíaco en pacientes con amiloidosis en el periodo de noviembre de 2008 a febrero de 2021

	Global (n = 16)	AL (n = 12)	ATTR (n = 4)
Perfil hemodinámico previo al trasplante			
Aurícula derecha (mmHg)	12 (9.5-17)	11 (8-15)	17 (13.5-20)
Presión sistólica pulmonar (mmHg)	45 (32.5-53)	45 (31.5-52)	48 (38-53)
Presión diastólica pulmonar (mmHg)	23 (17-29.5)	21.5 (16.5-24)	32 (24.5-33)
Presión media pulmonar (mmHg)	31 (22-36)	30.5 (21.5-33)	37.5 (29-39.5)
Índice cardíaco (ml/min/m ²)	1.7 (1.4-2)	1.8 (1.4-2)	1.6 (1.4-2)
Presión capilar (mmHg)	20 (14-22)	19 (13-22)	21.5 (18-25)
Resistencias vasculares sistémicas (dinas.s/cm ⁻⁵)	1649 (1312-1819)	1649 (1190-1765)	1708 (1454-1983)
Resistencias vasculares pulmonares (dinas.s/cm ⁻⁵)	333 (262-339)	336 (262-373)	293 (261-328)

AL: amiloidosis por cadenas livianas; ATTR: amiloidosis por transtiretina.
Los resultados se expresan como medianas y sus respectivos rangos intercuartiles.

al especialista. Otro inconveniente es la elevada mortalidad en lista de espera reportada en estos pacientes, que en algunas series es cercana al 40%⁸.

En este trabajo se describen las principales características clínicas e imagenológicas de los

pacientes con amiloidosis receptores de trasplante cardíaco. Esta información resulta relevante para conocer el estado clínico con que se presentan los pacientes con amiloidosis en el momento del trasplante.

En primer lugar, llama la atención el promedio de edad alto al recibir el trasplante. Es importante recalcar que la media de edad al diagnosticar el compromiso cardiaco por amiloidosis fue prácticamente la misma que al recibir el trasplante. Esto puede dar idea de la derivación tardía al especialista en la patología, probablemente por retardo en el diagnóstico y desconocimiento de la evolución de la enfermedad. Otro dato que apoya la referencia tardía es que un alto porcentaje de los pacientes (32%) se presentó clínicamente con *shock* cardiogénico e ingresaron en lista de emergencia de trasplante cardiaco. Además, los valores del cateterismo derecho mostraron índices que se corresponden con un bajo volumen minuto. Los datos expuestos son indicativos de un compromiso cardiaco avanzado.

Cabe destacar, además, que al tratarse de una miocardiopatía de tipo restrictivo, los pacientes presentan IC refractaria con valores de fracción de eyección del ventrículo izquierdo superiores a los que se observan en otras miocardiopatías avanzadas. La disfunción diastólica en el contexto de un gran componente infiltrativo, que genera restricción del llenado ventricular, tiene un papel fisiopatológico fundamental en este grupo. Esta característica particular también puede ser motivo del contacto tardío con el especialista en IC y el consecuente retardo en el ingreso a lista de trasplante.

Existen características ecocardiográficas comunes en estos pacientes que deberían suscitar la sospecha diagnóstica de la patología y así mejorar los tiempos de derivación al especialista. Entre ellas se encuentran el compromiso de las cavidades derechas, el aumento del espesor septal de gran cuantía y los volúmenes biauriculares aumentados. En tanto, el *strain* longitudinal global es otra herramienta que debe tenerse en cuenta ante la sospecha para el diagnóstico temprano de amiloidosis cardiaca. Si bien presenta limitaciones, como la presencia de mala ventana acústica en algunos pacientes y las variaciones interobservador, la descripción de un valor disminuido con gradiente apical-basal tiene una alta especificidad diagnóstica. En nuestra serie, todos los pacientes en que se realizó este estudio presentaron las características mencionadas.

La resonancia magnética con imágenes tardías de gadolinio demostró ser una herramienta útil y confiable para el correcto diagnóstico de estos pacientes. En este análisis, todos los pacientes que fueron sometidos a dicho estudio presentaron hallazgos concordantes. Aunque no se han descrito en este trabajo, las novedosas técnicas de T1 *mapping* y cuantificación del volumen extracelular son sumamente útiles y presentan un alto grado de especificidad diagnóstica¹². Las

mediciones del tiempo de T1 nativo cobran mayor relevancia en los pacientes con disfunción renal y contraindicación de utilización de contraste. El centellograma óseo con pirofosfato también ha demostrado ser fundamental para confirmar el diagnóstico de amiloidosis ATTR. Todos los pacientes con esta variante presentaron hallazgos similares. Si bien en esta serie todos los pacientes con amiloidosis AL que se realizaron dicho estudio tuvieron valores considerados negativos, se han descrito falsos positivos en este grupo. Consideramos que la solicitud de estos dos estudios de forma temprana en los pacientes en que se sospecha la patología es indispensable para un diagnóstico precoz.

Son necesarios un seguimiento más largo y un mayor número de pacientes para realizar análisis de mortalidad postrasplante o hacer comparaciones con pacientes con la misma patología que no ingresaron en lista de trasplante cardiaco. Sin embargo, el análisis de los datos aportados en esta serie nos permite conocer las características clínicas de un grupo de pacientes no habituales candidatos a trasplante cardiaco en nuestra región. Uno de los aspectos más relevantes que deben analizarse se encuentra en el grupo de pacientes con amiloidosis de tipo AL. En estos, seis de los 12 receptores de trasplante cardiaco pudieron, en segunda instancia, someterse a trasplante de médula ósea, logrando así la posibilidad de mejorar considerablemente el pronóstico de la patología, objetivo que hubiese sido imposible con el grado de compromiso cardiaco previo.

Si bien la amiloidosis es una enfermedad sistémica y compleja que requiere un manejo multidisciplinario, el compromiso cardiaco marca el pronóstico de estos pacientes. Este reporte permite sentar las bases para su mejor conocimiento, para interpretar el estado de los pacientes que llegan a lista de trasplante y para comprender que el trasplante cardiaco es una opción a considerar fuertemente en este grupo de pacientes.

Conclusiones

El trasplante cardiaco es actualmente una opción terapéutica válida en los pacientes con amiloidosis cardiaca. La descripción de las características clínicas e imagenológicas de los pacientes de esta serie permite un mayor conocimiento sobre el estado en que estos ingresan a lista de trasplante cardiaco. La información brindada es útil para tomar conciencia sobre la importancia del diagnóstico y la derivación temprana al especialista, para así mejorar los resultados de estos pacientes.

Financiamiento

El presente trabajo no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2017;22:317-27.

2. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood.* 2013;121:3420-7.
3. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1323-41.
4. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2017;135:1357-77.
5. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1014-20.
6. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142:e7-22.
7. Chih S, McDonald M, Dipchand A, Kim D, Ducharme A, Kaan A, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Cardiac Transplant Network position statement on heart transplantation: patient eligibility, selection, and post-transplantation care. *Can J Cardiol.* 2020;36:335-56.
8. Gray Gilstrap L, Niehaus E, Malhotra R, Ton VK, Watts J, Seldin DC, et al. Predictors of survival to orthotopic heart transplant in patients with light chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:149-56.
9. Maurer MS, Raina A, Hesdorffer C, Bijou R, Colombo P, Deng M, et al. Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure. *Transplantation.* 2007;83:539-45.
10. Kpodonu J, Massad MG, Caines A, Geha AS. Outcome of heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1763-5.
11. Davis MK, Kale P, Liedtke M, Schrier S, Arai S, Wheeler M, et al. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. *Am J Transplant.* 2015;15:650-8.
12. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol.* 2018;33:571-9.

Creencias de enfermedad, creencias de medicación y adherencia al tratamiento en pacientes con hipertensión arterial

Disease belief, medication belief and adherence to treatment in patients with high blood pressure

Jazmín Suárez-Argüello^{1,2}, Leticia Blanco-Castillo³, José A. Perea-Rangel⁴, Enrique Villarreal-Ríos^{1*}, Emma R. Vargas-Daza¹, Liliana Galicia-Rodríguez¹ y Lidia Martínez-González¹

¹Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud Querétaro, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ²Residencia de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 9 Querétaro, IMSS; ³Servicio de Educación e Investigación, Unidad de Medicina Familiar No. 9 Querétaro, IMSS; ⁴Unidad de Medicina Familiar No. 11 Querétaro, IMSS. Querétaro, México

Resumen

Objetivo: Comparar las creencias de enfermedad y las creencias de medicación con la adherencia al tratamiento en pacientes con hipertensión arterial. **Método:** Diseño transversal comparativo en población hipertensa sin diabetes mellitus, grupo de 137 pacientes adherentes y grupo de 129 pacientes no adherentes. Se evaluaron las creencias de la enfermedad y las creencias de la medicación. El análisis estadístico incluyó prueba de ji al cuadrado, razón de momios e intervalo de confianza para razón de momios. **Resultados:** En el grupo de pacientes adherentes, el 71.5% tienen creencias adecuadas de la enfermedad, y en el grupo de pacientes no adherentes el 43.4% también tienen creencias adecuadas de la enfermedad ($p = 0.000$). Cuando se agrupan las creencias de la enfermedad y las creencias sobre la medicación existe una asociación con la adherencia al tratamiento en los pacientes hipertensos. **Conclusiones:** Existe asociación entre las creencias de la enfermedad y las creencias de la medicación con la adherencia al tratamiento antihipertensivo.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Adherencia. Percepción. Creencias.

Abstract

Objective: Compare disease beliefs and medication beliefs with adherence to treatment in patients with hypertension without diabetes mellitus. **Method:** Comparative transverse design in hypertensive population, a group of 137 adherent patients and a group of 129 non-adherent patients. The beliefs of the disease and beliefs about the medication were evaluated. The statistical analysis included chi squared, odds ratio and confidence interval for odds ratio. **Results:** In the group of adherent patients, 71.5% have an adequate belief of the disease and in the group of non-adherent patients, 43.4% also have an adequate belief of the disease ($p = 0.000$). When the belief of the disease and beliefs about the medication are grouped, there is an association with adherence to treatment in hypertensive patients. **Conclusions:** There is an association between beliefs about the disease and medication with adherence to antihypertensive treatment.

Keywords: Arterial hypertension. Adherence. Perception. Beliefs.

Correspondencia:

*Enrique Villarreal-Ríos

E-mail: enriquevillarrealrios@gmail.com

Fecha de recepción: 19-01-2021

Fecha de aceptación: 31-08-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000026

Disponible en internet: 04-10-2021

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):327-333

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La hipertensión arterial es un síndrome de etiología múltiple, con daño vascular sistémico y de alta morbilidad¹⁻⁷. El control impacta en la prevención de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares^{5,8}. En torno al control, la decisión terapéutica es importante, pero la adherencia a lo prescrito es indispensable^{2,9,10}. La adherencia es multifactorial; en relación al paciente, las creencias sobre lo prescrito y la concepción de la enfermedad determinan la adherencia. Las formas de medir la adherencia son variadas¹¹⁻¹⁷.

El modelo de creencias en salud ha generado posturas encontradas y como producto de esta discusión se creó el *Illness Perception Questionnaire* (IPQ), en el que se propone que la información disponible aporta una visión general que determina las estrategias para enfrentar la enfermedad^{18,19}.

De igual forma, las creencias en torno al tratamiento son parte de los modelos mentales. En ellos existe una visión personal en torno a los beneficios y las consecuencias negativas de tomar fármacos. El instrumento *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) valora las creencias y las preocupaciones sobre la medicación^{2,5,9,14,20,21}.

En este contexto, el objetivo de este artículo es comparar las creencias de la enfermedad y las creencias de la medicación en pacientes con hipertensión arterial con y sin adherencia al tratamiento.

Método

Se realizó un estudio transversal comparativo en pacientes hipertensos en una Unidad Médica de la ciudad de Querétaro, México, pertenecientes a una Institución de Seguridad Social, previa autorización del Comité de Ética.

Se incluyeron en el estudio pacientes adultos de 20 años y más (adoptando como referencia la edad propuesta en la Encuesta Nacional de Salud para estudiar la hipertensión), con 1 año o más en tratamiento farmacológico antihipertensivo (asumiendo que este lapso de tiempo es suficiente para establecer conductas y generar posturas en torno al tema), que supieran leer y escribir, y que firmaran el consentimiento informado. Fueron excluidos los pacientes hipertensos con diabetes *mellitus*, otra endocrinopatía, enfermedad renal crónica (estadio 3a o superior), enfermedad oncológica o enfermedad reumatológica, y los pacientes con

discapacidad que les impidiera el llenado del instrumento. No hubo pacientes eliminados²².

Se integraron dos grupos: uno con adherencia y otro sin adherencia al tratamiento farmacológico. Esta se determinó con el test de Morisky-Green¹⁷ validado en su versión en español por Val Jiménez, et al.²³ (alfa de Cronbach de 0.75). El test de Morisky-Green incluye cuatro preguntas con opción de respuesta dicotómica (sí y no), y se consideró adherencia cuando la respuesta a las cuatro preguntas fue «no».

El tamaño de muestra se calculó con la fórmula de porcentajes para dos poblaciones, con un nivel de confianza del 95% ($Z\alpha = 1.64$), un poder de la prueba del 80% ($Z\beta = 0.84$), una prevalencia de creencia adecuada de la enfermedad en el grupo de pacientes adherentes del 65% ($p_1 = 0.65$) y una prevalencia de creencia adecuada de la enfermedad en el grupo de pacientes no adherentes del 50% ($p_2 = 0.50$). El total del tamaño de muestra calculado correspondió a 130 por grupo; sin embargo, se trabajó con 137 pacientes con adherencia al tratamiento y 129 pacientes sin adherencia al tratamiento.

La técnica muestral fue no probabilística por cuota, empleando como marco muestral el listado de pacientes presentes en la sala de espera de la unidad médica el día en que se recabó la información.

Se estudiaron variables sociodemográficas, edad (en años), sexo (determinado por las características sexuales secundarias) y escolaridad (grado escolar máximo alcanzado en el sistema educativo nacional). También se estudió el tiempo de evolución de la hipertensión (en años). Esta información se obtuvo mediante interrogatorio directo al paciente.

Para evaluar las creencias de la enfermedad se empleó el *Brief Illness Perception Questionnaire* (BIPQ) validado para población mexicana (alfa de Cronbach 0.67)¹³. Las creencias sobre la medicación se determinaron empleando el BMQ (alfa de Cronbach 0.70).²⁰

Las variables creencias de la enfermedad y creencias de la medicación se integraron en una variable de tres categorías. Cuando el paciente presentó creencias adecuadas de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación se integró en la primera categoría; cuando presentó una de esas características y la otra no, se integró a la segunda categoría; y cuando el paciente presentó creencias inadecuadas de la enfermedad y creencias de daño de la medicación se integró a la tercera categoría. Es decir:

– Categoría 1: creencias adecuadas de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación.

- Categoría 2:
 - Creencias adecuadas de la enfermedad y creencias de daño de la medicación.
 - Creencias inadecuadas de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación.
 - Categoría 3: creencias inadecuadas de la enfermedad y creencias de daño de la medicación.
- En un segundo momento, la categoría 2 se eliminó y la variable quedó integrada con dos categorías:
- Categoría 1: creencias adecuadas de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación.
 - Categoría 3: creencias inadecuadas de la enfermedad y creencias de daño de la medicación.

A la categoría 1 se añadió la categoría 10 años o más de evolución de la hipertensión arterial, y a la categoría 3 se añadió la categoría menos de 10 años de evolución de la hipertensión arterial.

Para comparar la edad en los grupos con y sin adherencia se empleó la prueba t para poblaciones independientes; el sexo y la escolaridad se compararon con la prueba de ji al cuadrado y razón de momios; la variable tiempo de evolución de la hipertensión no presentó distribución normal y fue comparada con la prueba de Mann-Whitney.

Para comparar las creencias de la enfermedad y las creencias sobre la medicación en pacientes con adherencia y sin adherencia al tratamiento se utilizó la prueba de ji al cuadrado.

La comparación de las creencias de la enfermedad y las creencias sobre la medicación en los pacientes con adherencia y los pacientes sin adherencia al tratamiento se realizó con la prueba de ji al cuadrado, razón de momios e intervalos de confianza para la razón de momios; estas mismas pruebas se utilizaron cuando las variables creencias de la enfermedad y creencias sobre la medicación se agruparon con la variable tiempo de evolución de la hipertensión arterial.

Se eligieron los días de la semana para asistir a la Unidad Médica, al llegar se identificaron en la sala de espera los pacientes con 20 años o más, se acudió a ellos y se les interrogó sobre el antecedente personal de hipertensión. Ante una respuesta positiva se les informó del proyecto de investigación y se les invitó a participar. Cuando el paciente aceptó, se le invitó a pasar al consultorio para firmar el consentimiento informado y realizar la entrevista. Este procedimiento se repitió hasta completar el tamaño de la muestra de pacientes con y sin adherencia al tratamiento farmacológico antihipertensivo.

Resultados

Características sociodemográficas

La edad en el grupo con adherencia al tratamiento fue de 55.94 ± 13.97 años y en el grupo sin adherencia fue de 54.44 ± 12.00 años ($p = 0.350$).

En ambos grupos predominó el sexo femenino: un 64.2% en el grupo con adherencia y un 62.0% en el grupo sin adherencia ($p = 0.708$).

En cuanto a la escolaridad, en el grupo con adherencia, el 48.2% tenían preparatoria o más, y en el grupo sin adherencia el 52.7% tenía esta misma característica ($p = 0.459$).

Tiempo de evolución de la hipertensión arterial

El tiempo de evolución de la hipertensión arterial en el grupo con adherencia fue de 14.72 años ± 12.01 y en el grupo sin adherencia fue de 9.36 ± 7.81 años ($p = 0.001$).

Comparación de las creencias de la enfermedad con la adherencia al tratamiento

Se encontró asociación entre la adherencia al tratamiento antihipertensivo y las creencias de la enfermedad ($p = 0.000$). En el grupo con adherencia, el 71.5% tenía creencias adecuadas de la enfermedad, y en el grupo sin adherencia el 43.4% también tenía creencias adecuadas de la enfermedad. En la [tabla 1](#) se presenta el comportamiento según el grupo.

Comparación de las creencias sobre la medicación con la adherencia al tratamiento

No se encontró asociación entre la adherencia al tratamiento antihipertensivo y las creencias sobre la medicación ($p = 0.322$). En la [tabla 2](#) se presenta el comportamiento según el grupo.

Creencias de la enfermedad y creencias de la medicación (politómica) comparadas con la adherencia

Cuando las variables creencias de la enfermedad y creencias de la medicación se agruparon en una sola variable de tres categorías, se encontró asociación con

Tabla 1. Comparación de las creencias de la enfermedad con la adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipertensión arterial

Creencias de la enfermedad	Tratamiento antihipertensivo		χ^2	p	Razón de momios	IC 95%	
	Adherencia (n = 137)	No adherencia (n = 129)				Inferior	Superior
Adecuada	71.5%	43.4%	21.55	0.000	3.27	1.96	5.44
Inadecuada	28.5%	56.6%					

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 2. Comparación de las creencias de la medicación con la adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipertensión arterial

Creencias de la medicación	Tratamiento antihipertensivo		χ^2	p	Razón de momios	IC 95%	
	Adherencia (n = 137)	No adherencia (n = 129)				Inferior	Superior
Beneficio	73.0%	67.4%	0.98	0.322	1.30	0.77	2.10
Daño	23.0%	32.6%					

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

la adherencia al tratamiento ($p = 0.000$). En el grupo de pacientes con adherencia, el 50.4% tenía adecuadas creencias de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación, y en el grupo sin adherencia el 26.4% tenía adecuadas creencias de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación. En la [tabla 3](#) se presenta el resto de la información.

Creencias de la enfermedad y creencias de la medicación (dicotómica) comparadas con la adherencia

Cuando las variables creencias de la enfermedad y creencias de la medicación se agruparon en una sola variable de dos categorías (categoría 1: creencias adecuadas de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación; y categoría 3: creencias inadecuadas de la enfermedad y creencias de daño de la medicación), se encontró que existía asociación con la adherencia al tratamiento. En el grupo con adherencia, el 89.6% tenían creencias adecuadas de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación, y en el grupo que no tenía adherencia el porcentaje fue del 63.0%; estadísticamente, estos valores fueron diferentes ($p = 0.000$). Lo señalado significa que por cada 5.07 pacientes que presentaron adherencia al tratamiento antihipertensivo, creencias adecuadas de la

enfermedad y creencias de beneficio de la medicación, hubo 1 paciente que no tenía adherencia al tratamiento pero tenía creencias adecuadas de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación. En la [tabla 4](#) se presenta esta información.

Creencias adecuadas de la enfermedad, creencias de beneficio de la medicación y evolución de la hipertensión arterial de 10 años o más comparadas con la adherencia

Cuando las variables creencias de la enfermedad, creencias de la medicación y tiempo de evolución de la hipertensión se agruparon en una sola variable de dos categorías (adecuadas creencias de la enfermedad, creencias de beneficio de la medicación y 10 o más años de evolución de la hipertensión arterial; e inadecuadas creencias de la enfermedad, creencias de daño de la medicación y menos de 10 años de evolución de la hipertensión arterial) se encontró asociación con la adherencia al tratamiento. En el grupo con adherencia, el 88.6% tenía adecuadas creencias de la enfermedad, creencias de beneficio de la medicación y 10 años o más de evolución de la hipertensión, mientras que en el grupo que no tenía adherencia el porcentaje fue del 42.3%; valores estadísticamente

Tabla 3. Agrupación en tres categorías de las variables creencias de la enfermedad y creencias de la medicación, y comparación con la adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipertensión arterial

Agrupación	Tratamiento antihipertensivo		χ^2	p
	Adherencia (n = 137)	No adherencia (n = 129)		
Creencias adecuadas de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación	50.4%	26.4%	18.47	0.000
Creencias adecuadas de la enfermedad y creencias de daño de la medicación o Creencias inadecuadas de la enfermedad y creencias de beneficio de la medicación	43.8%	58.1%		
Creencias inadecuadas de la enfermedad y Creencias de daño de la medicación	5.8%	15.5%		

Tabla 4. Creencias adecuadas de enfermedad y creencias de beneficio de la medicación, comparadas con la adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipertensión arterial

Condición	Tratamiento antihipertensivo		χ^2	p	Razón de momios	IC 95%	
	Adherencia (n = 77)	No adherencia (n = 54)				Inferior	Superior
Creencias adecuadas de la enfermedad y Creencias de beneficio de la medicación	89.6%	63.0%	13.41	0.000	5.07	2.02	12.69
Creencias inadecuadas de la enfermedad y Creencias de daño de la medicación	10.4%	37.0%					

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

diferentes ($p = 0.000$). En la [tabla 5](#) se presenta el resto de la información.

Discusión

La realidad evidencia que el control del paciente hipertenso no es el adecuado²⁴, condición que se traduce en un escenario catastrófico para los servicios de salud, porque significa un fracaso a pesar del avance tecnológico y de la amplia gama farmacológica disponible; y para el paciente, por el deterioro de las condiciones clínicas en el corto, mediano y largo plazo. Ante este escenario, la conducta adherente del paciente a lo prescrito es una posibilidad, y en este tenor, las creencias que se tienen en torno a la enfermedad y la medicación. En ello radica la importancia de este artículo, porque en él se aborda la relación de las creencias con la adherencia al tratamiento.

Se podría considerar que la selección de la muestra es una limitante del estudio, asumiendo que se trata de pacientes que acuden al servicio de salud a demandar tratamiento antihipertensivo. Ante este escenario, sería contradictorio plantear que alguien que demanda atención médica no se apegue a la prescripción, pero esto es una realidad no solo en el caso de la hipertensión arterial¹⁶, pues incluso en eventos agudos el tratamiento es suspendido unilateralmente por el paciente al desaparecer la sintomatología; ejemplo de ello son los procesos infecciosos agudos en los cuales no se terminan los esquemas propuestos²⁵.

Hablar de percepciones y creencias en torno a la salud es complejo. Es una perspectiva cualitativa que involucra los aspectos subjetivos de la introyección del paciente, pero en la actualidad existen instrumentos que facilitan el abordaje^{13,20}. En este escenario, los instrumentos empleados tienen por referencia el «Modelo de

Tabla 5. Creencias adecuadas de la enfermedad, creencias de beneficio de la medicación y 10 años o más de hipertensión arterial, comparadas con la adherencia al tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipertensión arterial

Condición	Tratamiento antihipertensivo		χ^2	p	Razón de momios	IC 95%	
	Adherencia (n = 44)	No adherencia (n = 26)				Inferior	Superior
Creencias adecuadas de la enfermedad y Creencias de beneficio de la medicación y 10 años o más con hipertensión arterial	88.6%	42.3%	17.18	0.000	10.63	3.16	35.78
Creencias inadecuadas de la enfermedad y Creencias de daño de la medicación y 9 años o menos con hipertensión arterial	11.4%	57.7%					

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

creencias en salud», que integra teorías cognitivas y conductuales con el fin de explicar la opinión en torno a los medicamentos y, por lo tanto, las decisiones en la adherencia al tratamiento, y el «Modelo de autorregulación», que se enfoca en los procesos paralelos cognitivo y emocional del individuo para afrontar, evaluar y percibir la enfermedad, propuesta que invita a incorporar al proceso salud-enfermedad lo complejo de la conducta humana y el papel que le corresponde, y sugerir con ello que el abordaje médico no debe contemplar exclusivamente el aspecto orgánico del enfermo¹⁸.

Es verdad que las creencias en torno a la enfermedad y la medicación se modifican a lo largo del tiempo. Es un proceso histórico socialmente determinado, y desde ese punto de vista los resultados presentados en este artículo podrían ser cuestionados en otro momento del tiempo, pero pueden aplicar para el aquí y el ahora, en aras de identificar áreas de oportunidad para promover la mejora en la adherencia.

En este estudio se encontró una alta probabilidad de asociación entre las creencias de la enfermedad y la adherencia, pero esta tendencia no fue clara cuando se analizaron las creencias de la medicación. Estos resultados pueden sugerir que el paciente cuenta con información de la enfermedad que ha procesado y ha incorporado a su marco conceptual, pero le falta información farmacológica o desconfía de la disponible. Este planteamiento, evidentemente, es una hipótesis que debe ser comprobada antes de afirmar lo señalado, lo cual será tema de otra investigación.

Las creencias del individuo en torno a los procesos de la vida no se dan de manera aislada, sino que mantienen una relación estrecha, independientemente de que se tengan opiniones diferentes; planteamiento que en este artículo se hace evidente cuando las creencias en torno a la enfermedad y las creencias en torno a la medicación presentan distintos resultados al relacionarlas con la adherencia. Es en este momento cuando el análisis conjunto de las creencias de la enfermedad y las creencias de la medicación adquiere relevancia, por ser un análisis más específico de la relación que hay entre creencias y adherencia.

En una enfermedad crónica, como la hipertensión arterial, el tiempo de evolución se asocia con mayor probabilidad de exposición a información, que al incorporar al esquema de valores, ajustado por la experiencia vivida, puede moldear las creencias del individuo y en consecuencia modificar la adherencia. Esa tendencia se sugiere en esta investigación, pero hay que ser cauto en la interpretación, pues el diseño realizado no permite hablar de causalidad al ser un diseño transversal analítico que busca asociación. Desde esta perspectiva se puede plantear que existe una alta probabilidad de encontrar asociación entre la adherencia al tratamiento antihipertensivo y las creencias adecuadas de la enfermedad, las creencias de beneficio de la medicación y tener 10 años o más con hipertensión arterial. Si este resultado se ubica en el contexto del modelo de creencias en salud^{18,20} se podría apoyar

la hipótesis, pero definitivamente será necesario realizar un diseño de causalidad para asegurarlo.

Conclusiones

Se puede señalar que existe una alta probabilidad de asociación de la adherencia al tratamiento antihipertensivo con las creencias adecuadas de la enfermedad y las creencias de beneficio de la medicación en los pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Financiamiento

Este trabajo no recibió apoyo financiero para su realización.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses de los autores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison-Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13-e115.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Comments on the 2013 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: a report of task force of the clinical practice guidelines committee of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:842-7.
- Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino 2016. ENSANUT 2016. México: Instituto Nacional de Salud Pública. Disponible en: http://promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas/1/doctos_2016/ensanut_mc_2016-310oct.pdf.
- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-030-SSA2-2017: Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica, 2017. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5480159&fecha=19/04/2017.
- Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el primer nivel de atención, 2014. Disponible en: http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/076-GCP_HipertArterial1NA/HIPERTENSION_EVR_CENETEC.pdf.
- James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults. Report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC8). *JAMA*. 2014;311:507-20.
- Salgado F, Sanz J, Pacheco R. Riesgo cardiovascular. *Medicine*. 2017;12:2477-84.
- Radovanovic C, Alfonso L, Dalva de Barros M, Silva S. Arterial hypertension and other risk factors associated with cardiovascular diseases among adults. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2014;22:547-53.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691-705.
- Yap AF, Thirumoorthy T, Kwan YH. Systematic review of the barriers affecting medication adherence in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16:1093-101.
- Shope JT. Patient education and counseling. En: DiMatteo MR, Di Nicola DD, editores. *Achieving Patient Compliance. The psychology of the medical practitioner's role*. Elmsford, New York: Pergamon Press; 1982. p. 51.
- Martin L, Grau J, Espinosa A. Conceptual framework for evaluating and improving adherence to medical treatment in chronic diseases. *Rev Cubana Salud Pública*. 2014;40:225-38.
- Bazan G, Osorio M, Miranda A, Alcántara O, Uribe G. Validación del cuestionario breve sobre la percepción de la enfermedad (BIPQ) en hipertensos. *Rev Psicol*. 2013;15:78-91.
- Nguyen TM, La Caze A, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77:427-45.
- Náfrádi L, Galimberti E, Nakamoto K, Schulz PJ. Intentional and unintentional medication non-adherence in hypertension: the role of health literacy, empowerment and medication beliefs. *J Public Health Res*. 2016;5:762.
- Maldonado-Reyes FJ, Vázquez-Martínez VH, Loera-Morales J, Ortega-Padrón M. Prevalencia de adherencia terapéutica en pacientes hipertensos con el uso del cuestionario Martín-Bayarre-Grau. *Aten Fam*. 2016;32:48-52.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
- Quiceno JM, Vinaccia S. Percepción de enfermedad: una aproximación a partir del Illness Perception Questionnaire. *Psicología desde el Caribe*. 2010;25:56-83. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/213/21315106004.pdf>.
- Moreno San Pedro E, Roales-Nieto JG. El modelo de creencias de salud: revisión teórica, consideración crítica y propuesta alternativa. I: Hacia un análisis funcional de las creencias en salud. *Revista Internacional de Psicología y Terapia Psicológica*. 2003;3:91-109.
- Beléndez-Vázquez, M, Hernández-Mijares, A, Horne, R, Weinman, J. Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire. *Int J Clin Health Psychol*. 2007;7:767-79.
- Holmes EA, Hughes DA, Morrison VL. Predicting adherence to medications using healthy psychology theories: a systematic review of 20 years of empirical research. *Value Health*. 2014;17:863-76.
- Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2018. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. México, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Disponible en: https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf.
- Val Jiménez A., Amorós G., Martínez P., Fernández ML., León M. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test Morisky y Green. *Aten Primaria*, 1992; 10:769-70.
- Ortiz Marrón H, Vaamonde Martín R, Zorrilla Torrás J, Arrieta Blanco B, Casado López F, Medrano A. Prevalencia, grado de control y tratamiento de la hipertensión arterial en la población de 30 a 74 años de la Comunidad de Madrid: Estudio PREDIMERC. *Rev Esp Salud Pública*. 2011;85:329-38.
- Ballester Vidal MR, Alarcón LR, Mansilla Ortuño J, Tello Nieves G, De la Ossa Moreno M, Párraga Martínez I. Cumplimiento del tratamiento antihipertensivo en niños en atención primaria. *Rev Clin Med Fam*. 2014;7:32-8.

The rs4783961 and rs708272 genetic variants of the CETP gene are associated with coronary artery disease, but not with restenosis after coronary stenting

Los polimorfismos rs4783961 y rs708272 del gen CETP son asociados con la enfermedad arterial coronaria y no con la restenosis tras el implante de un stent coronario

Gilberto Vargas-Alarcón¹, Oscar Pérez-Méndez¹, Rosalinda Posadas-Sánchez², Marco A. Peña-Duque³, Marco A. Martínez-Ríos³, Hilda Delgadillo-Rodríguez³, and José M. Fragoso^{1*}

¹Department of Molecular Biology; ²Department of Endocrinology; ³Interventional Cardiology. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

Abstract

Objective: We evaluated whether cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene polymorphisms are associated with the presence of coronary artery disease (CAD) and/or restenosis in patients with coronary stent. **Methods:** Two polymorphisms of the CETP gene [–971 A/G (rs4783961), and Taq1B A/G (rs708272)] were genotyped by 5' exonuclease TaqMan assays in 219 patients with CAD (66 patients with restenosis and 153 without restenosis) and 607 control individuals. **Results:** The distribution of polymorphisms was similar in patients with and without restenosis. However, when the whole group of patients (with and without restenosis) was compared to healthy controls, under dominant model, the G allele of the Taq1B A/G polymorphism was associated with increased risk of CAD (odds ratio [OR] = 1.48, $p_{C_{Dom}} = 0.032$). In the same way, under co-dominant, dominant, and additive models, the A allele of the –971 A/G polymorphisms was associated with an increased risk of developing CAD (OR = 2.03, $p_{C_{Co-dom}} = 0.022$, OR = 1.83, $p_{C_{Dom}} = 0.008$, and OR = 1.39, $p_{C_{Add}} = 0.011$, respectively). In addition, the linkage disequilibrium showed that the “AG” haplotype was associated with increased risk of developing CAD (OR = 1.28, $p = 0.03$). **Conclusion:** This study demonstrates that CETP Taq1B A/G and CETP –971 A/G polymorphisms are associated with an increased risk of developing CAD, but no association with restenosis was observed.

Keywords: Genetics. High-density lipoprotein cholesterol. Coronary artery disease.

Resumen

Objetivo: Evaluamos si los polimorfismos del gen CETP están asociados con la presencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) y/o restenosis en pacientes con stent coronario. **Métodos:** En este estudio se genotiparon dos polimorfismos del gen CETP [–971 A/G (rs4783961) y Taq1B A/G (rs708272)] mediante ensayos de 5' exonucleasa TaqMan en 219 pacientes con EAC (66 pacientes con restenosis y 153 sin restenosis), y 607 individuos de control. **Resultados:** La distribución de polimorfismos fue similar en pacientes con y sin restenosis. Sin embargo, cuando se comparó todo el grupo de pacientes (con y sin restenosis) con controles sanos, bajo el modelo dominante el alelo G del polimorfismo Taq1B A/G se asocia con un

Correspondence:

*José M. Fragoso

E-mail: mfragoso1275@yahoo.com.mx

Date of reception: 27-01-2021

Date of acceptance: 01-09-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000039

Available online: 30-09-2021

Arch Cardiol Mex (Eng). 2022;92(3):334-341

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

mayor riesgo de EAC ($OR = 1.48$, $pC_{Dom} = 0.032$). De la misma manera, bajo los modelos co-dominante, dominante y aditivo, el alelo A de los polimorfismos -971 A/G se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EAC ($OR = 2.03$, $pC_{Co-dom} = 0.022$, $OR = 1.83$, $pC_{Dom} = 0.008$ y $OR = 1.39$, $pC_{Add} = 0.011$, respectivamente). Adicionalmente, el desequilibrio de ligamiento mostró que el haplotipo "AG" se asocia con un mayor riesgo de desarrollar EAC ($OR = 1.28$, $p = 0.03$). **Conclusión:** En resumen, este estudio demuestra que los polimorfismos *CETP* $Taq1B$ A/G y *CETP* -971 A/G están asociados con un mayor riesgo de desarrollar CAD, pero no se observó asociación con restenosis.

Palabras clave: Genética. Colesterol lipoproteínas de alta densidad. Enfermedad arterial coronaria.

Introduction

Coronary artery disease (CAD) is a complex, multifactorial disease, influenced by pathophysiologic conditions as well as by genetic and environmental factors. Currently, the treatment strategy for this disease is the intracoronary stent. However, data in the literature has shown that after intracoronary stent placement between 12 to 32% of the patients develop restenosis¹⁻⁴. The restenosis is the arterial wall's healing response to mechanical injury and comprises two main processes, one is the neointimal hyperplasia that involves the smooth muscle migration/proliferation, extracellular matrix deposition, and vessel remodeling and the other is the vessel remodeling²⁻⁴.

Data in the literature, it has been suggested that the higher concentration of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol has an important role anti-atherogenic in the development of the atherosclerotic plaque⁵⁻⁷. In addition, the evidences indicate that the risk of restenosis following a vascular intervention is inversely related to HDL cholesterol (HDL-C)⁸⁻¹⁰. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) is an exchange protein, transporting cholesterol from HDL particles to apoB-containing lipoproteins (low-density lipoproteins [LDL] and very LDL) to replace it with triglycerides⁵⁻⁷. Nonetheless, changes in activity and concentrations of this protein impair reverse cholesterol transport and promote the atherosclerotic process¹¹, strongly suggesting that this protein may be an important pro-restenotic factor.

The CETP protein is encoded by *CETP* gene, which is located in chromosome 16q23-24. In addition, several studies have been associated two single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *CETP* gene, one in the promoter region [position -971 A/G (rs4783961)] and other in intron 1 named *Taq1B* [position A5454-G (rs708272)], with an increased activity of CETP protein¹², and with risk of developing CAD, myocardial infarction, and dyslipidemia¹²⁻¹⁶.

Considering the prominent role of this gene in the concentrations and remodeling of HDL-C, the aim of the study was to establish the role of the *CETP* -971 A/G and *CETP* $Taq1B$ A/G polymorphisms in the

susceptibility to developing restenosis after coronary stent placement in the Mexican population.

Materials and Methods

Study population

This case-control study was carried out in the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez. The sample size was calculated for matched cases and controls with OpenEpi software (<http://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.html>). The study included 826 Mexican Mestizos individuals (219 patients with CAD and 607 healthy controls matched by age and gender). The patients with CAD were underwent coronary stent implantation at our institution during the period between October 2008 and October 2014. After 6 months went to follow-up, coronary angiography because of symptoms of ischemia documented in a myocardial perfusion imaging test. Basal and procedure coronary angiographies were analyzed for angiographic predictors of restenosis, and follow-up angiography was performed to screen for binary restenosis. Using a $>50\%$ stenosis at follow-up (50% reduction in the luminal diameter of the stenosis compared with the coronary angiography findings immediately following angioplasty) as the criterion to define restenosis, there were 66 patients with restenosis (30%) and 153 without restenosis (70%). Moreover, we included 607 healthy controls without a family history of CAD with negative calcium score, indicative of absence of subclinical atherosclerosis coming from the Genetics of Atherosclerosis Disease Mexican study previously described by Rosalinda-Posadas et al.¹⁷. The exclusion criteria included the use anti-dyslipidemic, antihypertensive, and antidiabetic drugs at the time of the study. Both groups (patients with CAD and healthy controls) were considered Mexican mestizos and ethnically matched according to ancestry informative markers using the ADMIXTURE software. This study was conducted according to the

principals of the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics and Research commission of Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez. Written informed consent was obtained from all individuals enrolled in the study.

Laboratory analysis

Cholesterol and triglycerides plasma concentrations were determined by enzymatic/colorimetric assays (Randox Laboratories, UK). HDL-C concentrations were determined after precipitation of the apoB-containing lipoproteins by the method of the phosphotungstic acid-Mg²⁺. The LDL-C concentration was determined in samples with a triglyceride level lower than 400 mg/dl with the Friedewald formula¹⁸. Dyslipidemia was defined as the presence of one or more of the following conditions: cholesterol > 200 mg/dl, LDL-C > 130 mg/dl, HDL-C < 40 mg/dl, or triglycerides > 150 mg/dl, according to the guidelines of the National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel (ATP III) (http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm). Type 2 diabetes mellitus (T2DM) was defined with a fasting glucose ≥ 126 mg/dL; it was also considered when participants reported glucose-lowering treatment or a physician diagnosis of T2DM. Hypertension was defined by a systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg, or the use of oral anti-hypertensive therapy¹⁷.

Genetic analysis

DNA extraction was performed from blood peripheral in agreement with the proposed method by Lahiri and Nurnberger¹⁹. The CETP -971 A/G (rs4783961) and CETP Taq1B A5454-G (rs708272) SNPs were genotyped using 5' exonuclease TaqMan genotyping assays on a 7900HT Fast Real-Time PCR system according to manufacturer's instructions (Applied Biosystems, Foster City, USA). Samples previously sequenced for the different genotypes of the studied polymorphisms were included as positive controls.

Inheritance models analysis

The association of the -971 A/G and Taq1B A/G SNPs with restenosis patients was performed under the following inheritance model: additive (major allele homozygotes vs. heterozygotes versus minor allele homozygotes), codominant (major allele homozygotes vs.

minor allele homozygotes), dominant (major allele homozygotes vs. heterozygotes + minor allele homozygotes), overdominant (heterozygotes vs. major allele homozygotes + minor allele homozygotes), and recessive (major allele homozygotes + heterozygotes vs. minor allele homozygotes) using logistic regression, adjusting for cardiovascular risk factors^{20,21}.

Analysis of the haplotypes

The linkage disequilibrium analysis (LD, D'') and haplotypes construction were performed using Haploview version 4.1 (Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard University, Cambridge, MA, USA).

Functional prediction analysis

Two *in silico* programs and SNP function prediction were used to predict the possible functional effect of CETP gene polymorphisms. Both programs (ESEfinder 2.0 and SNPinfo) analyze the location of the SNP (e.g. 5'-upstream, 3'-untranslated regions, and intronic) and its possible functional effects, such as amino acid changes in protein structure, transcription factor binding sites in promoter or intronic enhancer regions, and alternative splicing regulation by disrupting exonic splicing enhancers (ESEs) or silencers^{22,23}.

Statistical analysis

All statistical analyses in this study were performed using SPSS version 18.0 (SPSS, Chicago, IL). The Mann-Whitney U test was used for the comparison of continuous variables between control and CAD groups. For categorical variables, Chi2 or Fisher's exact tests were performed. The association of the SNPs with CAD and restenosis after coronary stenting was performed under five inheritance models using logistic regression test. The correction of the p-values (pC) was performed using Bonferroni test. The HAPLOVIEW version 4.1 software (Cambridge, MA, USA) was used for the haplotypes construction and linkage disequilibrium analysis (LD, D''). The Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) among our study population was estimated through Chi-square test. The statistical power to detect an association with CAD was 0.80. We used the OpenEpi software [<http://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.html>].

Table 1. Clinical and angiographic characteristics of the CAD patients with and without restenosis

	With restenosis, n (%)	Without restenosis, n (%)	p-value
Men*	51 (77)	119 (78)	NS
Restenosis	66 (30)	153 (70)	-----
Unstable angina*	26 (39)	43 (28)	NS
Stable angina*	6 (9)	34 (22)	0.017
Statin therapy*	53 (80)	131 (86)	NS
DES*	18 (27)	94 (61)	<0.001
BMS*	48 (73)	59 (39)	<0.001
Diameter smaller* 2.5 mm	20 (30)	30 (20)	0.04
Stent length* (mm)	39 (59)	85(56)	NS
Age* (years)	60.4 (54-67)	59.1 (53-65)	NS

*n (%): number and proportion of subjects with the clinical and angiographic characteristic in both groups. BMS: bare-metal stent; DES: drug-eluting stent.

Results

Characteristics of the study population

The angiographic characteristics of the patients with and without restenosis are presented on table 1. The patients who underwent coronary bare-metal stent implantation develop more restenosis (73%) than those of the patients who underwent drug-eluting stent implantation (27%) ($p \leq 0.001$). In addition, the presence of the stable angina (9%) as well as the diameter ≤ 2.5 mm (20%) was minor in patients with restenosis than without restenosis. On the other hand, when we analyzed the demographic characteristics and biochemical parameters as CAD patients and healthy controls, there are significant differences between patients with CAD and healthy controls in the biochemical parameters (Table 2). As can be seen, the CAD patients presented changed significant in several parameters such as body mass index (BMI), blood pressure, glucose, total cholesterol, and LDL-C than controls, most likely due to effect of antidyslipidemic, antihypertensive, and antidiabetic drugs used by the patients.

Allele and genotype frequencies

Genotype frequencies in the polymorphic sites were in HWE. In a first analysis, the allele and genotype

frequencies of the *CETP* polymorphisms were similar in patients with and without restenosis (data no shown). However, the analysis made comparing the whole group of patients (with or without restenosis) and healthy controls showed that under dominant model, the carriers of *G* allele of the *CETP* *Taq1B* A5454-*G* polymorphism increased risk of developing CAD when compared to carriers of the *A* allele (odds ratio [OR] = 1.48, 95% CI: 1.03-2.14, $p_{C_{Dom}} = 0.032$). Also under codominant, dominant, and additive models, the carriers of *A* allele of the *CETP* -971 *A/G* polymorphism were associated with increased risk of developing CAD when compared to carriers of the *G* allele (OR = 2.03, 95% CI: 1.20-3.43, $p_{C_{Co-dom}} = 0.022$, OR = 1.83, 95% CI: 1.15-2.89, $p_{C_{Dom}} = 0.008$, and OR = 1.39, 95% CI: 1.08-1.79, $p_{C_{Add}} = 0.011$, respectively) (Table 3). All models were adjusted by gender, age, body index mass (BMI), glucose, total cholesterol, HDL-C, LDL cholesterol, triglycerides, hypertension, T2DM, dyslipidemia, and smoking habit.

Linkage disequilibrium analysis

The linkage disequilibrium analysis between the *Taq1B* *A/G* and -971 *A/G* polymorphisms SNPs located in the *CETP* gene showed four common haplotypes (Table 4). One of them four showed significant differences between patients with CAD and healthy controls. The “AG” haplotype was associated with high risk of developing restenosis (OR = 1.28, 95% CI: 1.02-1.62, $p = 0.031$). In this study, we did not find any other haplotype associated because these SNPs are in strong evidence of recombination ($D' = 0.47$), which results in that not joint cosegregation of these polymorphisms in the cases and controls.

Functional prediction

According, with the *in silico* programs ESEfinder 3.0 and SNP function prediction, the functional prediction analysis showed that the presence of the *G* allele of the *Taq1B* *A/G* polymorphism produces a binding motif for the MAF transcription factor. The analysis also revealed that the *A* allele of the -971 *A/G* polymorphism generates binding motifs for SP3 transcription factor. This analysis suggests that *Taq1B* *A/G* and -971 *A/G* SNPs located in the *CETP* gene could be influence in the expression other molecules.

Discussion

In our study, we found that the *G* and *A* alleles of the *Taq1B* *A/G* and -971 *A/G* SNPs, respectively, were

Table 2. Baseline clinical characteristics of the studied individuals (patients with CAD and healthy controls)

Clinical characteristics		CAD patients (n [%]) (n = 219)	Healthy controls (n [%]) (n = 607)	p-value
		Median (percentile 25-75)	Median (percentile 25-75)	
Age (years)		59 [54-66]	53 [48-59]	<0.0001
BMI (kg/m ²)		26 [24.2-29.1]	28 [25.5-30.7]	<0.0001
Blood pressure (mmHg)	Systolic	120 [110-135]	115 [107-127]	<0.0001
	Diastolic	80 [70-80]	72 [67-78]	<0.0001
Glucose (mg/dl)		117 [94-159]	91 [84-98]	<0.0001
Total cholesterol (mg/dl)		161 [130-196]	189 [165-209]	<0.0001
HDL-C (mg/dl)		40 [34-49]	42 [35-53]	0.077
LDL-C (mg/dl)		102 [70-135]	115 [95-134]	0.001
Triglycerides (mg/dl)		167 [120-212]	154 [113-210]	0.144
Gender, n (%)	Male	170 (78)	461 (76)	0.344
	Female	49 (22)	146 (24)	
Hypertension, n (%)	Yes	98 (45)	239 (39)	0.092
Type II diabetes mellitus, n (%)	Yes	105 (48)	55 (9)	<0.0001
Dyslipidemia, n (%)	Yes	176 (80)	459 (75)	0.087
Smoking, n (%)	Yes	134 (61)	139 (23)	<0.0001

Data are expressed as median and percentiles (25th-75th). p values were estimated using Mann-Whitney U-test continuous variables and Chi-square test for categorical values.

Table 3. Distribution of *CETP* polymorphisms in patients with CAD and healthy controls

		Genotype frequency		Allele frequency	Model	OR (95% CI)	pC
<i>CETP</i> Taq1B	A5454-G (rs708272)						
Control	AA	AG	GG	A/G			
(n = 604)	187 (0.309)	285 (0.471)	132 (0.218)	0.546/0.454	Codominant	1.56 (0.99-2.13)	0.093
					Dominant	1.48 (1.03-2.14)	0.032
CAD	52 (0.241)	109 (0.504)	55 (0.261)	0.493/0.507	Recessive	1.23 (0.85-1.78)	0.281
(n = 216)					Overdominant	1.18 (0.86-1.62)	0.310
					Log-additive	1.25 (1.00-1.56)	0.048
<i>CETP</i> -971 A/G	(rs4783961)						
Control	GG	AG	AA	A/G			
(n = 604)	138 (0.229)	310 (0.513)	156 (0.257)	0.514/0.486	Codominant	2.03 (1.20-3.43)	0.022
					Dominant	1.83 (1.15-2.89)	0.008
CAD					Recessive	1.43 (0.92-1.92)	0.121
(n = 218)	35 (0.161)	118 (0.541)	65 (0.298)	0.571/0.429	Overdominant	1.14 (0.80-1.61)	0.468
					Log-additive	1.39 (1.08-1.79)	0.011

The p-values were calculated by the logistic regression analysis, and ORs were adjusted for age, gender, blood pressure, BMI, glucose, total cholesterol, HDL-C, LDL-C, triglycerides, and smoking habit. CAD: coronary artery disease; OR: odds ratio; CI: confidence interval; pC: p-value.

Table 4. Frequencies (%) of haplotypes of the *CETP* -971 A/G and *CETP* *Taq1B* A/G polymorphisms in patients with CAD and healthy controls

-971 A/G	<i>Taq1B</i> A/G	CAD	Controls	OR	95% CI	pC
Haplotype		Hf	Hf			
G	A	0.290	0.340	0.79	0.62-1.01	0.062
A	G	0.365	0.310	1.28	1.02-1.62	0.031
A	A	0.203	0.205	0.99	0.75-1.30	0.961
G	G	0.142	0.145	0.96	0.70-1.32	0.831

The order of the polymorphisms in the haplotypes is according to the positions in the chromosome [*CETP* -971 A/G (*rs4783961*) and *CETP* *Taq1B* A/G (*rs708272*)]. Hf: haplotype frequency; CAD: coronary artery disease; pC: p-corrected.

associated with an increased risk of developing CAD, but not with restenosis after coronary stenting. As far as we know, our work is one of few studies that describe the association of the *Taq1B* A/G and -971 A/G SNPs with risk of developing restenosis. In the literature, the association of these polymorphisms with restenosis is controversial with positive and negative results. For example, in contrast with our results. Kaestner et al. reported that *Taq1B* A/G SNP not is associated with restenosis after coronary stenting²⁴. In line with this data, Zee et al. reported that *Taq1B* A/G SNP not is associated with incidence of restenosis after PTCA²⁵. Nonetheless, it has been shown that the G allele of the *Taq1B* A/G SNP increased the risk of developing cardiovascular diseases such as CAD, acute coronary syndrome (ACS), and myocardial infarction^{14-16,26}. In addition, the analysis of the -971 A/G SNP showed that the A allele increased risk of developing CAD in our population. In contrast with these data, Wang et al., in a meta-analysis, reported that the -971 A/G SNP not is associated with myocardial infarction in Caucasian and Asian populations¹⁴. Nonetheless, the haplotype analysis showed that the "AG" haplotype conformed by -971 A/G, and *Taq1B* A/G SNPs increased the risk of developing restenosis, similarly to previous report¹⁶. In this context, the haplotype has -971 A and *Taq1B* G alleles, and both of them were associated independently with the disease. This finding corroborated the role of these two alleles in the genetic susceptibility to CAD whether they were analyzed independently or as haplotypes. Finally, in our study, the -971 A/G and *Taq1B* A/G polymorphisms were associated with the risk of developing CAD, but controversial with other population. We suggest that the association of these SNPs may be due cardiovascular risk factors that play an important role in the development of the

CAD²⁷, as well as, to the ethnic origin of the study populations. In this context, our population presents a characteristic genetic background that differs from other populations²⁸⁻³⁰. Therefore, we considered that more studies with a greater number of individuals and with different ethnic origins are needed to explain the true role of *CETP* SNPs in the risk of developing CAD.

Moreover, using bioinformatics tools, we determined the potential effect of the polymorphisms associated with the developing of restenosis. The analysis of the *Taq1B* A/G polymorphism showed that the presence of the G allele produces a binding motif for the MAF transcription factor. The MAF transcription factor is a basic region leucine zipper (bZIP)-type that is essential for activation or repression of pro-inflammatory cytokines in T cells, NKT cells, and regulatory T cells that play an important role in the inflammatory process^{31,32}. On the other hand, the analysis of the -971 A/G polymorphism also revealed that the A allele generates binding motifs for SP3 transcription factor. SP3 transcription factor regulates the expression of tumor necrosis factor-alpha pathway inhibitors of apoptosis proteins and nuclear factor kB³³. In addition, the SP3 transcription factor regulates *CETP* promoter activity and thus contributes significantly to variation in plasma *CETP* mass concentration^{34,35}. Additional to this information, experimental studies have shown that *Taq1B* A/G and -971 A/G polymorphisms are associated with the *CETP* activity, and concentration of HDL-C levels^{12,35}. However, in contrast with these data, He et al., in a meta-analysis study, reported that the serum HDL-C levels are not associated with in-stent restenosis or CAD³⁶. Nonetheless, data in the literature proposed that the role of *CETP* SNPs may be more important on the HDL structure that rather of the HDL-C plasma levels; due the selective increase

or decrease of cholesterol associated to certain HDL subclasses, probably the result of an impaired metabolism of lipoproteins^{9,37,38}. However, the precise mechanism by which CETP participates in the concentration and remodeling of HDL-C remains to be elucidated. Nonetheless, we think that future investigations are warranted to understand the contribution of these polymorphisms to HDLs metabolism.

Conclusion

We found that the *Taq1B* A/G and *-971* A/G polymorphisms of the *CETP* gene are associated with an increased risk of developing CAD, but not with restenosis after coronary stenting. On the other hand, due to the number of individuals included in our study and the specific genetics characteristics of the Mexican population, we considered that additional studies in a larger number of individuals and in other populations could help to define the true role of these polymorphisms as marker risk or protection in the developing restenosis after coronary stenting.

Acknowledgments

The authors are grateful to the study participants. Institutional Review Board approval was obtained for all sample collections. The authors are grateful to the technicians Marva Arellano-Gonzalez and Silvestre Ramirez-Fuentes for their participation in the collection of samples and extraction of DNA.

Funding

This research was funded by Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), Mexico City, Mexico (Project *Fronteras de la Ciencia*-1958).

Conflicts of interest

The authors have declared that no competing interests exist.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code

of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

- Latib A, Mussardo M, Ielasi A, Tarsia G, Godino C, Al-Lamee R, et al. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:155-64.
- Miranda-Malpica E, Martinez-Rios MA, Fragoso JM, Delgadillo-Rodriguez H, Rodriguez-Perez JM, Gonzalez-Quezada C, et al. The interleukin 1B-511 polymorphism is associated with the risk of developing restenosis after coronary stenting in Mexican patients. *Hum Immunol.* 2008;69:116-21.
- Palomo Villada JA, Bernal E, Santiago J, Abundes Velasco A, Montoya Silvestre A, Flores Flores J, et al. Clinical restenosis in diabetic patients treated with drug eluting stents for de novo lesions. *Arch Cardiol Mex.* 2007;77:110-9.
- Martinez-Rios MA, Mendez-Ortiz A, Gaspar J, Barragan-Garcia R, Fernandez de la Reguera G, Gonzalez-Quesada CJ. Left main coronary artery stenosis treatment with two paclitaxel-eluting stents in patient with cardiac allograft vasculopathy. *Arch Cardiol Mex.* 2008;78:407-12.
- Johansson SR, Wiklund O, Karlsson T, Hjalmarson A, Emanuelsson H. Serum lipids and lipoproteins in relation to restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J.* 1991;12:1020-8.
- Shah PK, Amin J. Low high density lipoprotein level is associated with increased restenosis rate after coronary angioplasty. *Circulation.* 1992;85:1279-85.
- Li Y, Jin P, Hou F, Zhuo Y. Association between TG-to-HDL-C ratio and in-stent stenosis under optical coherence tomography guidance. *J Med Syst.* 2019;43:4.
- Sviridov D, Nestel P. Dynamics of reverse cholesterol transport: protection against atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2002;161:245-54.
- Perez-Mendez O, Pacheco HG, Martinez-Sanchez C, Franco M. HDL-cholesterol in coronary artery disease risk: function or structure? *Clin Chim Acta.* 2014;429:111-22.
- Tato F, Vega GL, Grundy SM. Determinants of plasma HDL-cholesterol in hypertriglyceridemic patients. Role of cholesterol ester transfer protein and lecithin cholesteryl acyl transferase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:56-63.
- Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodriguez A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;364:127-35.
- Ordovas JM, Cupples A, Corella D, Otvos JD, Osgood D, Martinez A, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein-Taq1B polymorphism with variations in lipoprotein subclasses and coronary artery disease risk The Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1323-9.
- Lu Y, Tayebi N, Li H, Saha N, Yang H, Heng CK. Association of CETP Taq1B and -629 C>A polymorphisms with coronary artery disease and lipid levels in the multi-ethnic Singaporean population. *Lipids Health Dis.* 2013;12:85.
- Wang Q, Zhou SB, Wang LJ, Lei MM, Wang Y, Miao C, et al. Seven functional polymorphisms in the CETP gene and myocardial infarction risk: a meta-analysis and meta-regression. *PLoS One.* 2014;9:e88118.
- Guo SX, Yao MH, Ding YS, Zhang JY, Yan YZ, Liu JM, et al. Associations of cholesteryl ester transfer protein Taq1B polymorphism with the composite ischemic cardiovascular disease risk and HDL-C concentrations: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13:882.
- Meiner V, Freidlander Y, Milo H, Sharon N, Ben-Avi L, Shpitzen S, et al. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) genetic variation and early onset of non-fatal myocardial infarction. *Ann Hum Genet.* 2008;72:732-41.
- Posadas-Sanchez R, Perez-Hernandez N, Angeles-Martinez J, Lopez-Bautista F, Villarreal-Molina T, Rodriguez-Perez JM, et al. Interleukin 35 polymorphisms are associated with decreased risk of premature coronary artery disease, metabolic parameters, and IL-35 levels: the genetics of atherosclerotic disease (GEA) study. *Med Inflamm.* 2017;2017:6012795.

18. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low-and very low-density lipoprotein cholesterol. The lipid research clinics prevalence study. *JAMA*. 1986;256:2372-7.
19. Lahiri DK, Nurnberger JI Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*. 1991;19:5444.
20. Schaid DJ. Disease-marker association. In: Elston RC, Olson JM, Palmer L, editors. *Biostatistical Genetics and Genetic Epidemiology*. Chichester: Wiley; 2002. p. 216-7.
21. Clayton D. Population association. In: Balding DJ, Bishop M, Cannings C, editors. *Handbook of Statistical Genetics*. Chichester: Wiley; 2001. p. 519-40.
22. Cartegni L, Zhang C, Wang J, Chew SL, Zhang MQ, Krainer AR. ESEfinder: a web resource to identify exonic splicing enhancers. *Nucleic Acids Res*. 2003;31:3568-71.
23. Xu Z, Taylor JA. SNPinfo: integrating GWAS and candidate gene information into functional SNP selection for genetic association studies. *Nucleic Acids Res*. 2009;37:W600-5.
24. Kaestner S, Patsouras N, Sphatlas DH, Flordellis CS, Manolis AS. Lack of association between the cholesteryl ester transfer protein gene-Taq1B polymorphism and coronary restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting: a pilot study. *Angiology*. 2010;61:338-43.
25. Zee RY, Fernandez-Ortiz A, Macaya C, Pintor E, Lindpaintner K, Fernandez-Cruz A. Lipid metabolism and occurrence of post-percutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis: role of cholesteryl ester transfer protein and paraoxonase/arylesterase. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1202-7.
26. Vargas-Alarcon G, Perez-Mendez O, Herrera-Maya G, Garcia-Sanchez C, Martinez Rios MA, Peña-Duque MA, et al. CETP and LCAT gene polymorphisms are associated with high-density lipoprotein subclasses and acute coronary syndrome. *Lipids*. 2018;53:157-66.
27. Cheng G, Chang FJ, Wang Y, You PH, Chen HC, Han WQ, et al. Factors influencing stent restenosis after percutaneous coronary intervention on patients with coronary heart disease: a clinical trial based on 1 year follow up. *Med Sci Monit*. 2019;18:213-22.
28. Lisker R, Perez-Briceño R, Granados J, Babinsky V, de Rubens J, Armendares S, et al. Gene frequencies and admixture estimates in a Mexico city population. *Am J Phys Anthropol*. 1986;71:203-7.
29. Lisker R, Ramirez E, Briceño RP, Granados J, Babinsky V. Gene frequencies and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol*. 1990;62:791-801.
30. Juárez-Cedillo T, Zuñiga J, Acuña-Alonzo V, Pérez-Hernández N, Rodríguez-Pérez JM, Barquera R, et al. Genetic admixture and diversity estimations in the Mexican Mestizo population from Mexico city using 15 STR polymorphic markers. *Forensic Sci Int Genet*. 2008;2:e37-9.
31. Zuberbuehler MK, Parker ME, Wheaton JD, Espinosa JR, Salzler HR, Park E, Ciofani M. The transcription factor c-Maf is essential for the commitment of IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells. *Nat Immunol*. 2019;20:73-85.
32. Rutz S, Noubade R, Eidenschenk C, Ota N, Zeng W, Zheng Y, et al. Transcription factor c-Maf mediates the TGF- β -dependent suppression of IL-22 production in T(H)17 Cells. *Nat Immunol*. 2011;12:1238-45.
33. Beug ST, Cheung HH, Sanda T, St-Jean M, Beauregard CE, Mamady H, et al. The transcription factor SP3 drives TNF- α expression in response to Smac mimetics. *Sci Signal*. 2019;12:eaat9563.
34. Frisdal E, Klerks AH, Le Goff W, Tanck MW, Lagarde JP, Jukema JW, et al. Functional interaction between-629 C/A, -971 G/A and -1337 C/T polymorphisms in the CETP gene is a major determinant of promoter activity and plasma CETP concentration in the REGRESS study. *Hum Mol Genet*. 2005;14:2607-18.
35. Le Goff W, Guerin M, Petit L, Chapman MJ, Thillet J. Regulation of human CETP gene expression: role of SP1 and SP3 transcription factors at promoter sites -690, -629 and -37. *J Lipid Res*. 2003;44:1322-31.
36. He WJ, Zhuo Y, Liu JX, Liu J. Association of baseline high-density lipoprotein levels with restenosis after coronary stenting: a meta-analysis. *Coron Artery Dis*. 2013;24:386-91.
37. Toledo-Ibelles P, Franco M, Carreón-Torres E, Luc G, Tailleur A, Vargas-Alarcón G, et al. Normal HDL-apo AI turnover and cholesterol enrichment of HDL subclasses in New Zealand rabbits with partial nephrectomy. *Metabolism*. 2013;62:492-8.
38. Quintanilla-Cantu A, Peña de la Sancha P, Flores-Castillo C, Mejía-Domínguez AM, Posadas-Sanchez R, Perez-Hernandez N, et al. Small HDL subclasses become cholesterol-poor during postprandial period after a fat diet intake in subjects with high triglyceridemia increases. *Clin Chim Acta*. 2017;464:98-105.

Primer choque apropiado del desfibrilador automático implantable en pacientes con cardiopatía chagásica

First appropriate implantable defibrillator shocks in patients with Chagasic heart disease

Luis G. García-Chamorro^{1*}, Ezequiel J. Zaidel¹, Lara Gheco¹, Matías A. Oliva¹, Alejandro de-la-Vega², Agustín Orosco², Juan Armentano² y Álvaro Sosa-Liprandi¹

¹Servicio de Cardiología; ²Unidad de Electrofisiología, Servicio de Cardiología. Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivos: Determinar si los pacientes con cardiopatía chagásica (CCh) presentaron choques apropiados del desfibrilador automático implantable (DAI) de manera más precoz que los pacientes con cardiopatía isquémica (CI). **Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó los pacientes con CCh y CI en quienes se implantó un DAI entre los años 2009 y 2018 en un hospital de alta complejidad. El seguimiento se realizó hasta los 36 meses, evaluándose el momento del primer choque apropiado del dispositivo. **Resultados:** Se incluyeron 64 pacientes, 20 con CCh y 44 con CI. Se observó que una mayor proporción de pacientes con CCh presentaron choques apropiados durante el primer año (hazard ratio [HR]: 8.4; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2.09-34.02; $p = 0.0027$) y a 3 años (HR: 4.61; IC95%: 1.51-14.07; $p = 0.0072$). El 100% de la población con CCh e implante del DAI como prevención secundaria de muerte súbita presentaron choques apropiados durante los primeros 26 meses de seguimiento. **Conclusiones:** Los pacientes con CCh presentaron choques apropiados del DAI de manera más precoz que los pacientes con CI. Todos los pacientes con CCh y DAI como prevención secundaria presentaron choques apropiados, representando una población de mayor riesgo. Esta información apoya la indicación del DAI en estos pacientes a pesar de la escasa evidencia en ensayos aleatorizados.

Palabras clave: Desfibrilador automático implantable. Cardiopatía chagásica. Enfermedad de Chagas. Cardiopatía isquémica. Muerte súbita.

Abstract

Objetivos: To assess if patients with Chagasic heart disease (CHD) received effective automatic implantable defibrillator (AID) shocks earlier than patients with ischemic heart disease (IHD). **Methods:** Retrospective cohort of patients with CHD and IHD who received an implantable cardioverter defibrillator (ICD) between 2009 and 2018, in a tertiary hospital. We evaluated the time between the implant of ICD and the first effective shock in patients with CHD and compared it with the IHD control population. **Results:** We included a total of 64 patients, 20 with CHD and 44 with IHD. CHD patients presented earlier an effective shock than patients with IHD during the first year (hazard ratio [HR]: 8.4; 95% confidence interval [95%CI]: 2.09-34.02; $p = 0.0027$), and at three years (HR: 4.61; 95%CI: 1.51-14.07; $p = 0.0072$). 100% of CHD

Correspondencia:

*Luis G. García-Chamorro
E-mail: luguigacha@gmail.com

Fecha de recepción: 06-07-2021
Fecha de aceptación: 01-09-2021
DOI: 10.24875/ACM.21000218

Disponible en internet: 06-10-2021
Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):342-348
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

patients who received the ICD as secondary prevention of sudden cardiac death presented an effective shock during the first 26 months of follow-up. **Conclusions:** Patients with CHD received effective ICD shocks earlier than the IHD patients. All patients with CHD and ICD as secondary prevention had an appropriate ICD shock at short term, representing the highest risk population, and supporting the indication of the device in a setting where randomized clinical trials are lacking.

Keywords: Automatic implantable defibrillator. Chagas cardiomyopathy. Chagas disease. Ischemic heart disease. Sudden death.

Introducción

Se estima que en la actualidad viven unos 8-10 millones de personas con enfermedad de Chagas en el mundo¹. Durante décadas fue una enfermedad desatendida circunscrita a zonas rurales de Latinoamérica²; sin embargo, en los últimos años, los movimientos migratorios y la transmisión no vectorial han hecho que sea diagnosticada en zonas no endémicas, lo que preocupa cada vez más a la comunidad internacional^{3,4}. Se estima que del 20% al 30% de las personas con serología positiva desarrollarán compromiso miocárdico¹, siendo la muerte súbita la principal causa de decesos en esta población⁵. La evidencia para el uso de un desfibrilador automático implantable (DAI) tanto en prevención secundaria como en prevención primaria de la muerte súbita es amplia. En diversos estudios se ha demostrado una reducción del riesgo absoluto de muerte súbita en prevención primaria del 23% y del 4% al 8% en prevención secundaria^{6,7}; sin embargo, los grandes ensayos internacionales tienen como limitante la inclusión mínima o nula de pacientes con cardiopatía de Chagásica (CCh), a diferencia de los sujetos con cardiopatía isquémica (CI), quienes constituyen la mayor población de estos estudios. La evidencia con que contamos actualmente sobre pacientes con CCh y DAI proviene de datos arrojados por estudios prospectivos o retrospectivos, con muestras pequeñas, en los que se observó una alta tasa de terapias apropiadas y de manera más precoz a pesar del manejo antiarrítmico óptimo⁸. Por otro lado, existe una asociación entre los choques apropiados del DAI y el deterioro de la calidad de vida, la alteración del estado emocional, el incremento de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y el aumento de la mortalidad por todas las causas^{9,10}. Sobre la base de estas consideraciones, nuestro objetivo fue determinar si los pacientes con CCh presentan choques apropiados del DAI de manera más precoz que los sujetos con CI.

Método

Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional y unicéntrico, que incluyó todos los pacientes con diagnóstico de CCh o CI a quienes se implantó un DAI en el servicio de cardiología del Sanatorio Güemes, en Buenos Aires, Argentina, desde noviembre de 2009 hasta octubre de 2018. Se tomó como criterio de valoración principal el primer episodio de choque apropiado del DAI, definido como toda descarga de alta energía administrada como respuesta a una taquiarritmia ventricular sostenida evaluada mediante el interrogatorio del dispositivo. Como criterio de valoración secundario se comparó el tiempo al primer choque del DAI según la estrategia de prevención de muerte súbita (primaria o secundaria), conforme lo establecido en las normativas europeas de prevención de la muerte súbita publicadas en el año 2015¹¹. El seguimiento de los pacientes se realizó a través de la historia clínica electrónica institucional, donde se plasma la información acerca del interrogatorio de los dispositivos en cada visita. Se seleccionaron como puntos de corte para evaluar eventos los meses 12 y 36 luego del implante del DAI. La decisión de comparar los pacientes con CCh con una cohorte de sujetos con CI y DAI se basa en el amplio conocimiento que actualmente se tiene sobre el comportamiento del dispositivo en esta última población. No se tuvieron en cuenta para el análisis de los criterios de valoración primario y secundario las terapias antitaquicardia (ATP) por parte del DAI.

Selección de los pacientes

Los pacientes incluidos con diagnóstico de CCh debían tener al menos dos pruebas serológicas diagnósticas diferentes positivas: enzimo-inmunoanálisis de adsorción, prueba de inmunofluorescencia o hemoaglutinación indirecta; y además ausencia de enfermedad coronaria y hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos compatibles con CCh. Los pacientes con CI debían presentar antecedentes de infarto del miocardio o enfermedad

coronaria documentados en la historia clínica, y en todos los casos tratados previamente al implante del DAI de acuerdo con las normativas locales. Todos los pacientes incluidos en el presente estudio debían tener un seguimiento mínimo de 12 meses. Los pacientes perdidos en el seguimiento después de los 12 meses, al igual que todos aquellos que aún no cumplían los 36 meses de seguimiento desde la fecha del implante del DAI, fueron incluidos para el análisis de eventos, considerándose el último control cardiológico como momento de censura.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y proporciones, y las continuas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartílico según su tipo de distribución. Los análisis comparativos se realizaron con la prueba de ji al cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, y con la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney para las continuas, según correspondiera. Se elaboraron curvas de Kaplan-Meier y las diferencias entre grupos se analizaron mediante prueba de *log-rank*, considerando significativo un valor de $p < 0.05$. Se realizaron análisis de subgrupos para determinar la influencia de variables como el sexo, la función del ventrículo izquierdo y los fármacos antiarrítmicos sobre los resultados principales de valoración. Los datos se analizaron utilizando los *software* MedCalc® versión 18.2.1 y Epi Info® versión 7.0.

Resultados

Características generales de la población con DAI

Entre noviembre de 2009 y octubre de 2018 se implantó un DAI a 118 pacientes, de los cuales 22 (18.6%) tenían diagnóstico de CCh y 48 (40.6%) de CI. Se excluyeron del presente análisis dos pacientes del grupo de CCh y cuatro del grupo de CI por tener un seguimiento menor de 1 año. En ningún caso se presentó concomitancia de las dos enfermedades.

Las características basales de las poblaciones con CCh y CI se describen en la [tabla 1](#).

Choques apropiados por grupo

El periodo de seguimiento considerando los pacientes chagásicos e isquémicos fue de 26.8 ± 11 meses. Durante los primeros 12 meses, el criterio de valoración principal se observó en siete pacientes con CCh (35%) y en tres con CI

Tabla 1. Características basales de la población en el momento del implante del DAI

Característica	Chagas (n = 20)	Isquemia (n = 44)	p
Edad, años ($\pm$ DE)	54.6 $\pm$ 9.6	65.3 $\pm$ 9.7	0.0001
Sexo masculino	13 (65%)	39 (88.6%)	0.024
Indicación primaria	14 (70%)	32 (72.7%)	0.82
TRC	0	3 (6.8%)	0.5
Comorbilidad			
Hipertensión arterial	9 (45%)	32 (72.7%)	0.03
Diabetes mellitus	3 (15%)	21 (47.7%)	0.02
Dislipidemia	2 (10%)	13 (29.5%)	0.16
Tabaquismo	7 (35%)	28 (63.6%)	0.032
Fibrilación auricular	7 (35%)	8 (18.1%)	0.14
BAV completo	3 (15%)	1 (2.2%)	0.16
Valvulopatía grave	0	3 (6.8%)	0.57
ClCr, ml/min (DE)	83.5 $\pm$ 29.1	70.2 $\pm$ 26.1	0.3
Tratamiento			
IECA/ARA II	14 (70%)	30 (68.1%)	0.8
Betabloqueantes	17 (85%)	33 (75%)	0.3
Sacubitril/valsartán	0	1 (2.2%)	1
Antialdosterónicos	8 (40%)	30 (68.1%)	0.03
Digoxina	0	2 (4.5%)	0.8
Amiodarona	16 (80%)	19 (43%)	0.006
Ivabradina	0	3 (6.8%)	0.57
Bloqueantes cálcicos	2 (10%)	3 (6.8%)	1
Estatinas	3 (15%)	28 (63.3%)	0.0008
Furosemina	5 (25%)	19 (43.1%)	0.26
Ecocardiograma			
DDVI, mm (DE)	65.4 $\pm$ 8.2	62.6 $\pm$ 8.2	0.21
FEVI, % (DE)	37.6 $\pm$ 12.8	31.2 $\pm$ 8.2	0.053

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina; BAV: bloqueo auriculoventricular; ClCr: aclaramiento de creatinina; DDVI: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DE: desvío estándar; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina 2; TRC: terapia de resincronización.

(6.82%) (*hazard ratio* [HR]: 8.44; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2.09-34.02; $p = 0.0027$) ([Fig. 1 y Tabla 2](#)). En el seguimiento a 36 meses, nueve pacientes con CCh (45%) y siete con CI (15%) habían presentado choques apropiados (HR: 4.61; IC95%: 1.51-14.07; $p = 0.0072$) ([Fig. 2 y Tabla 2](#)). El tiempo medio hasta el primer choque en el grupo de pacientes con CCh fue de 23.2 meses ($\pm$ 3.19), mientras que en el grupo con CI fue de 32.9 meses ($\pm$ 1.15). En tres pacientes con CCh (15%) y cuatro con CI (9%) el primer choque apropiado del DAI fue durante una tormenta arrítmica.

Choques apropiados por grupo y tipo de indicación del desfibrilador

A los 36 meses, cuatro pacientes (12.9%) con CI e implante de DAI como prevención primaria de muerte

Tabla 2. Criterios de valoración principal y secundario

Criterios de valoración	CI (n = 44)	CCh (n = 20)	HR (IC95%)	p
Principal	n (%)			
12 meses	3 (6.8)	7 (35)	8.4 (2.09-34.02)	0.0027
36 meses	7 (15.9)	9 (45)	4.6 (1.51-14.07)	0.0072
Secundario (eventos a 36 meses)				
Prevencción primaria	4 (12.9)	3 (21.4)	1.6 (0.3-8.4)	0.48
Prevencción secundaria	3 (23)	6 (100)	10.1 (1.7-58.8)	< 0.001

CCh: cardiopatía chagásica; CI: cardiopatía isquémica; HR: *hazard* ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

En la parte superior se muestra el resultado principal de valoración (proporción de choques apropiados) por CCh o CI a 12 y 36 meses, y el punto de valoración secundario (proporción de choques apropiados) por cardiopatía y tipo de prevención de muerte súbita a 36 meses.

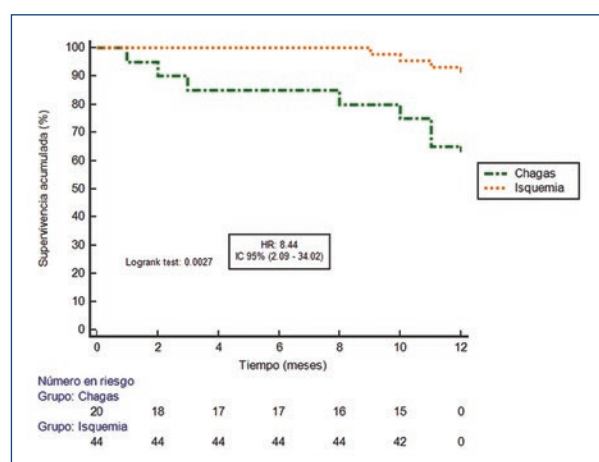


Figura 1. Curva de supervivencia libre de choques apropiados del DAI según la etiología de la miocardiopatía durante los primeros 12 meses posteriores al implante.

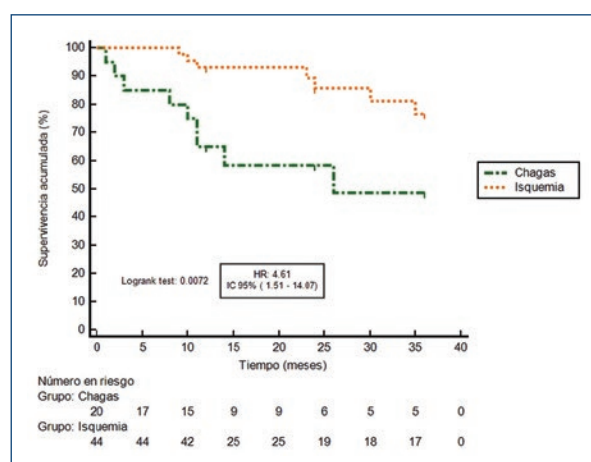


Figura 2. Curva de supervivencia libre de choques apropiados del DAI según la etiología de la miocardiopatía durante los primeros 36 meses posteriores al implante.

súbita habían presentado choques apropiados, con un tiempo medio hasta el primer choque de 33.4 ± 1.37 meses, mientras que tres pacientes (23%) con indicación de prevención secundaria presentaron eventos, con un tiempo medio hasta el primer choque apropiado de 32.9 ± 1.41 meses. En el grupo de pacientes con CCh e implante de DAI como prevención primaria de muerte súbita, tres pacientes (21.4%) presentaron choques apropiados durante los 36 meses posteriores al implante del dispositivo, con un tiempo medio hasta el primer choque apropiado de 30 ± 3 meses, mientras que seis pacientes (100%) de la población con CCh en quienes se implantó el dispositivo como prevención secundaria presentaron eventos durante los primeros 26 meses de seguimiento, con una media de tiempo de 10.16 ± 3.7 meses hasta el primer choque apropiado

(Fig. 3 y Tabla 2). Al comparar los pacientes a quienes se implantó el DAI como prevención secundaria de muerte súbita, observamos que aquellos con CCh tenían mayor probabilidad de presentar choques apropiados del dispositivo en comparación con los que tenían CI (HR: 10.1; IC 95%: 1.7-58.8; $p < 0.001$), mientras que en el grupo de pacientes que recibieron el dispositivo como prevención primaria de muerte súbita no hubo diferencia significativa en la probabilidad de presentar choques apropiados (HR: 1.69; IC95%: 0.3-8.4; $p = 0.48$).

Discusión

En nuestros hallazgos destaca que, durante el seguimiento, los pacientes con CCh presentaron en mayor

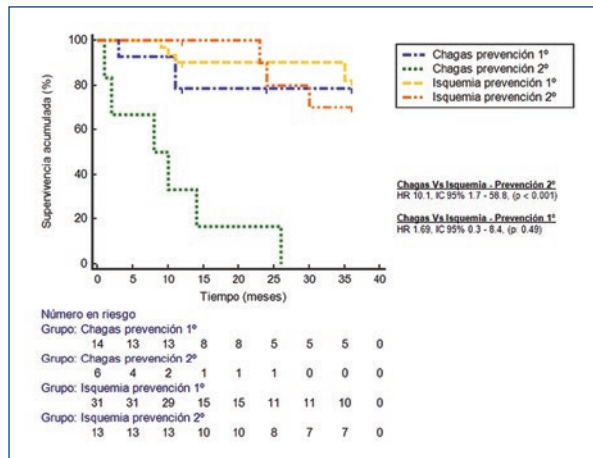


Figura 3. Curva de supervivencia libre de choques apropiados según la etiología de la miocardiopatía y el tipo de indicación de prevención del DAI durante los primeros 36 meses posteriores al implante.

porcentaje y de manera más precoz choques apropiados del dispositivo (en promedio 9.7 meses antes) que los sujetos con CI. Este comportamiento por parte de los pacientes con CCh de presentar choques del DAI de manera más prematura ya había sido descrito¹², tendencia que estaría claramente influenciada por el sustrato producido por la enfermedad sobre el miocardio, ya que, como se observó en nuestro análisis, la población con CI presenta en mayor proporción factores que tradicionalmente se asocian a un aumento de la probabilidad de presentar choques apropiados del DAI (menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y menor uso de fármacos antiarrítmicos)¹³. Llama la atención que el total de la población con CCh e implante de DAI como prevención secundaria de muerte súbita presentó choques apropiados durante los primeros 26 meses de seguimiento, representando el grupo de mayor riesgo para recibir terapias por parte del dispositivo; comportamiento que también había sido observado en series previas^{14,15}, en las que esta población tenía el doble de riesgo de presentar descargas efectivas del DAI en comparación con los pacientes con cardiopatías de otras etiologías⁸. Los hallazgos de nuestro estudio pueden ser explicados por la alta carga arrítmica presente en los pacientes con CCh^{16,17}. En la CCh, la inflamación producida por la agresión parasitaria al miocardio genera fibrosis y alteración de la propagación eléctrica intercelular, presentando en la etapa crónica disautonomía, denervación y marcada reinervación simpática. Esta disfunción autonómica estaría implicada en la aparición de complejos ventriculares prematuros frecuentes y formación de circuitos reentrantes que, junto con la presencia de aneurismas

apicales del ventrículo izquierdo, frecuentes en los pacientes con CCh, constituyen un sustrato altamente favorable para la génesis de arritmias ventriculares graves⁵. En los pacientes con CCh, las taquiarritmias ventriculares tienen longitudes de ciclos más prolongadas que en los pacientes con CI, por lo cual presentan mejor tolerancia a dichas arritmias¹⁸. Además, en registros previos de pacientes con CCh portadores de DAI se observó que cerca del 76% de los episodios de taquiarritmias ventriculares pueden interrumpirse con ATP de manera efectiva; sin embargo, un porcentaje no despreciable de eventos culminan con choques apropiados del DAI, como se observó en nuestra serie^{19,20}.

Se ha documentado que los choques apropiados en los pacientes con CCh y DAI tienen como sustrato taquicardias ventriculares que no logran ser revertidas por la ATP, o la aceleración de taquicardias ventriculares a zona de fibrilación ventricular por parte de esta terapia, lo cual, asociado a la recurrencia temprana de las arritmias ventriculares en los pacientes con CCh, explicaría el gran número de sujetos que experimentan choques durante los primeros años posteriores al implante del DAI^{21,22}. En nuestro estudio, los pacientes con CCh y DAI como prevención secundaria de muerte súbita presentaron el primer choque apropiado del dispositivo posterior a una fibrilación ventricular en cuatro casos y luego de ATP fallidas durante una taquicardia ventricular monomórfica en los dos casos restantes. Estas observaciones también explicarían por qué en nuestra serie un mayor porcentaje de pacientes con CCh presentaron la primera descarga apropiada del DAI durante una tormenta arrítmica, en comparación con los sujetos con CI (15 vs. 9%). Cabe señalar que la indicación del DAI en la mayoría de los sujetos con CCh y tormenta arrítmica fue como prevención secundaria de muerte súbita, mientras que en el grupo con CI fue como prevención primaria, siendo el episodio de tormenta arrítmica en este último grupo desencadenado en tres casos por un nuevo evento isquémico coronario, a diferencia de la población con CCh, en la que no se pudo establecer una causa clara de dicho evento, siendo la tormenta arrítmica sin desencadenantes un fenómeno usual en la CCh^{20,22}.

Considerando la alta tasa de choques apropiados del DAI en los pacientes con CCh, se ha intentado implementar medidas con el objetivo de disminuir las arritmias ventriculares graves que requieran terapias por parte del dispositivo. La ablación por radiofrecuencia ha demostrado ser efectiva, alcanzando porcentajes de éxito superiores al 80%, sin complicaciones de gravedad y con tasas libres de eventos al año de

seguimiento que llegan a ser superiores al 75%^{23,24}. Por otro lado, en sujetos refractarios a estas medidas se podría considerar el trasplante cardíaco, el cual ha demostrado una sobrevida cercana al 46% a los 10 años en algunas series²⁵.

Por último, es necesario considerar una serie de limitaciones importantes de este estudio. En primer lugar, su carácter observacional y unicéntrico, aunque no existen hasta el momento estudios prospectivos aleatorizados que comparen pacientes con CCh y DAI. En segundo lugar, el número pequeño de sujetos incluidos, aunque la muestra concuerda con el número de pacientes promedio aportados por cada institución en estudios multicéntricos. Por otro lado, el tamaño de la muestra no permitió realizar un análisis multivariado del tiempo hasta un evento, por lo que no se pudo controlar potenciales confundidores. En este sentido, las características de la población con CI (mayor edad, menor uso de amiodarona y peor fracción de eyección) favorecerían la presencia de más eventos arrítmicos, difiriendo de lo observado en nuestros resultados y fortaleciendo nuestras conclusiones. Finalmente, al no tener en cuenta en nuestro análisis de eventos las ATP apropiadas, se podría estar subestimando el número real de arritmias ventriculares en los pacientes con CCh y CI.

Conclusiones

Los pacientes con CCh presentaron choques apropiados del DAI con más frecuencia y en menor tiempo que los sujetos con CI. En el subgrupo de pacientes con CCh y DAI como prevención secundaria, todos experimentaron una arritmia reiterada que requirió choque del dispositivo, representando el grupo de mayor riesgo. Esta información apoya la indicación del DAI en estos pacientes a pesar de la escasa evidencia en ensayos aleatorizados. Es necesario investigar nuevas estrategias terapéuticas, fortalecer las ya conocidas e implementarlas de manera más temprana para mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad de Chagas.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Mills RM. Chagas disease: epidemiology and barriers to treatment. *Am J Med.* 2020;133:1262-126.
2. Ventura-García L, Roura M, Pell C, Pool R, Aldasoro E, Mun J. Socio-cultural aspects of Chagas disease: a systematic review of qualitative research. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2410.
3. Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DAJ, et al. Prevalence of Chagas disease in Latin-American migrants living in Europe: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:1-15.
4. Schmunis GA, Yadon ZE. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. *Acta Trop.* 2010;115:14-21.
5. Di Toro D, Baranchuk A. Sudden cardiac death in Chagas disease. *Int Cardiovasc Forum J.* 2016;7:26-32.
6. Al-Jefairi N, Burri H. Relevance of guideline-based ICD indications to clinical practice. *Indian Heart J.* 2014;66:S82-7.
7. Ezekowitz JA, Armstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primary and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2003;138:445-53.
8. Barbosa MP, Da Costa Rocha MO, De Oliveira AB, Lombardi F, Ribeiro AL. Efficacy and safety of implantable cardioverter-defibrillators in patients with Chagas disease. *Europace.* 2013;15:957-62.
9. Borne RT, Varosy PD, Masoudi FA. Implantable cardioverter-defibrillator shocks: epidemiology, outcomes, and therapeutic approaches. *JAMA Int Med.* 2013;173:859-65.
10. Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:1236-40.
11. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de pacientes con arritmias ventriculares y prevención de la muerte súbita cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:176.e1-77.
12. Pereira FT, Rocha EA, Monteiro M, Lima N, Rodrigues Sobrinho CR, Pires Neto R. Clinical course after cardioverter-defibrillator implantation: Chagasic versus ischemic patients. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107:99-105.
13. Zeidler EP, Al-Khatib SM, Friedman DJ, Yoon Han J, Poole JE, Bardy GH, et al. Predicting appropriate shocks in patients with heart failure: patient level meta-analysis from SCD-HeFT and MADIT II. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28:1345-51.
14. Cardinalli-Neto A, Greco OT, Bestetti RB. Automatic implantable cardioverter-defibrillators in Chagas' heart disease patients with malignant ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:467-70.
15. Baranchuk A, Femenia F, López-Diez JC, Muratore C, Valentino M, Retyk E, et al. Fragmented surface ECG was a poor predictor of appropriate therapies in patients with Chagas' cardiomyopathy and ICD implantation (fragmented ECG in CHAGAS' cardiomyopathy study). *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19:43-9.
16. Grupi CJ, Moffa PJ, Barbosa SA, Sanches PC, Barragan Filho EG, Bellotti GM, et al. Holter monitoring in Chagas' heart disease. *Sao Paulo Med J.* 1995;113:835-40.
17. De Paola A, Horowitz LN, Miyamoto MH, Pinheiro R, Ferreira DF, Terzian AB, et al. Angiographic and electrophysiologic substrates of ventricular tachycardia in chronic Chagasic myocarditis. *Am J Cardiol.* 1990;65:360-3.

18. Mayo OP, Costa G, Speranza R, Alfie A, Robi M, Deluso D, et al. Evolución del sustrato arritmogénico de las arritmias ventriculares graves en miocardiopatías chagásica e isquémico-necróticas. *Rev Electro y Arritmias*. 2018;10:3-14.
19. Rassi FM, Minohara L, Rassi A, Correia LC, Marin-Neto JA, da Silva Menezes A. Systematic review and meta-analysis of clinical outcome after implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with Chagas heart disease. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:1213-23.
20. Muratore CA, Batista Sa LA, Chiale PA, Eloy R, Tentori MC, Escudero J, et al. Implantable cardioverter defibrillators and Chagas' disease: results of the ICD Registry Latin America. *EP Europace*. 2009;11:164-8.
21. Lima AP, Elias TG, Lima AM, Rocha ZB, Lima LM, Andrade RP. Mecanismos arritmogénicos deflagradores de choque em chagásicos portadores de cardioversor-desfibrilador implantável. *J Cardiac Arrhythmias*. 2014;27:22-6.
22. Flores-Ocampo J, Nava S, Márquez MF, Gómez-Flores J, Colín L, López A, et al. Predictores clínicos de tormenta arritmica en pacientes con cardiomiopatía chagásica con un desfibrilador automático implantable. *Arch Cardiol Mex*. 2009;79:263-7.
23. Scanavacca M. Epicardial ablation for ventricular tachycardia in chronic Chagas heart disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014;102:524-8.
24. Henz BD, Do Nascimento TA, Dietrich CD, Dalegrave C, Hernandez V, Mesas CE, et al. Simultaneous epicardial and endocardial substrate mapping and radiofrequency catheter ablation as first-line treatment for ventricular tachycardia and frequent ICD shocks in chronic chagasic cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;26:195-205.
25. Benatti RD, Oliveira GH, Bacal F. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36:597-603.

Fibrilación auricular en población mexicana: Diferencias en presentación, comorbilidades y factores de riesgo entre hombres y mujeres

Atrial fibrillation in Mexican population: Differences in presentation, comorbidities and risk factors between men and women

Humberto Rodríguez-Reyes^{1*}, César I. Laguna-Muñoz², Carlos F. Gallegos-de Luna², Manuel O. de-los-Ríos-Ibarra³, José L. Salas-Pacheco¹, José L. Leyva-Pons⁴, Luz M. Muñoz-Gutiérrez¹, Arturo Vargas-Hernández⁵, Karla M. Rodríguez-Muñoz¹, Jaime Barragán-Luna⁵, Marco A. Alcocer-Gamba³, Jorge Cortez-Lawrenz⁶ y Julio Farjat-Ruiz⁷

¹Sociedad Cardiovascular y de Arritmias, Aguascalientes, Ags.; ²Servicio Social, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, Ags.;

³Sociedad Mexicana de Cardiología, Querétaro, Qro.; ⁴Servicio de Cardiología, Hospital Central Ignacio Morones Prieto, San Luis, S.L.P.;

⁵Asociación Nacional de Cardiólogos de México A.C., Ciudad de México; ⁶Servicio de Cardiología, Hospital CIMA Hermosillo, Sonora; ⁷Servicio de Cardiología, Centro Médico de las Américas, Mérida, Yuc, México

Resumen

Objetivo: Conocer el comportamiento epidemiológico y asociaciones de la FA en población mexicana. **Material y métodos:** Analizamos 8,686 pacientes de 38 cardiólogos inscritos en REMECAR, divididos por edad y sexo. Comorbilidades estudiadas: obesidad, ERC, HTA, DM, dislipidemia, EVC, EPOC, hipotiroidismo, IC y CI. Programa: IBM SPSS. **Resultados:** FA en 498 pacientes (5.7%), mayor prevalencia en hombres (6.1 vs. 5.3%), mayor edad en mujeres (74.3 ± 12.1 vs. 70.5 ± 12.3 años, $p < 0.0001$). En mujeres menores de 60 años la FA se asoció con IC ($p = 0.041$), en hombres con ERC ($p = 0.43$), DM ($p = 0.009$), EVC ($p = 0.001$), hipotiroidismo ($p = 0.001$) e IC ($p = 0.001$). En mujeres mayores de 60 años se asoció con ERC ($p = 0.001$), dislipidemia ($p = 0.001$), EVC ($p = 0.001$), EPOC ($p = 0.001$) e IC ($p = 0.001$), en hombres con ERC ($p = 0.002$), EVC ($p = 0.001$), EPOC ($p = 0.002$), hipotiroidismo ($p = 0.002$), IC ($p = 0.001$) y CI ($p = 0.033$). En mujeres la FA se asoció con 1.13 veces mayor probabilidad de obesidad, 1.13 de HTA, 2.8 de ERC, 2.9 de EPOC, 4.3 de EVC y 6.5 de IC, en hombres la FA se asoció con 1.05 veces mas probabilidad de HTA, 1.4 de DM, 2.1 de ERC, 2.4 de EPOC, 3 de hipotiroidismo, 4.7 de EVC y 6 de IC. **Conclusiones:** La FA es una arritmia muy frecuente, con mayor prevalencia en pacientes que acuden a consulta de cardiología, en hombres y mayor edad de presentación en las mujeres. A mayor edad, mayor prevalencia de FA y de comorbilidades, la IC es la condición más frecuente con la que se asoció la FA.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Epidemiología. Comorbilidad. Factores de riesgo. Población mexicana.

Correspondencia:

*Humberto Rodríguez-Reyes

E-mail: humbertorodriguezr@hotmail.com

Fecha de recepción: 13-04-2021

Fecha de aceptación: 10-10-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000120

Disponible en internet: 05-11-2021

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):349-357

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Objective: To know the epidemiological behavior and associations of AF in Mexican population. **Material and methods:** 8,686 patients from 38 cardiologists participating in REMECAR were analyzed. They were divided by gender and age, the comorbidities studied were obesity, chronic kidney disease (CKD), high blood pressure (HBP), diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, stroke, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypothyroidism, heart failure (HF) and ischemic heart disease (IHD). Program used: IBM SPSS Statistic. **Results:** AF was diagnosed in 498 patients (5.7%), with higher prevalence in men (6.1% vs. 5.3%) and older age in women (74.3 ± 12.1 vs. 70.5 ± 12.3 years, $p < 0.0001$). In those under 60 years, AF was associated in women with HF, in men with CKD, DM, stroke, hypothyroidism and HF. In women older than 60 years, AF was associated with CKD, dyslipidemia, stroke, chronic COPD and HF, in men with CKD, stroke, COPD, hypothyroidism, HF and IHD. AF in women increase the probability 1.13 for obesity, 1.13 for HBP, 2.8 for CKD, 2.9 for COPD, 4.3 for stroke and 6.5 for HF, in men increase the probability 1.05 for HBP, 1.4 for DM, 2.1 for CKD, 2.4 for COPD, 3.0 for hypothyroidism, 4.7 for stroke and 6.0 for HF. **Conclusions:** AF is a very common arrhythmia, with a higher prevalence in patients attending the cardiology consultation, in men and with an older age of presentation in women. The older the age, the higher the prevalence of AF and comorbidities, HF is the most frequent condition associated with AF.

Keywords: Atrial fibrillation. Epidemiology. Comorbidity. Risk factors. Mexican population.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida crónica más común en México y en el mundo, llegando a estar presente en el 2% de la población general, su prevalencia es mayor en hombres y se ha reportado un aumento de manera proporcional con la edad y el incremento de factores de riesgo¹. El incremento en la prevalencia en la población general de obesidad, hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM) se asocia con una mayor prevalencia de FA tanto en hombres como en mujeres^{1,2}. A su vez, se sabe que la FA se asocia con una mayor prevalencia de desenlaces cardiovasculares serios, en especial de hospitalizaciones³, eventos tromboembólicos sistémicos, evento vascular cerebral (EVC) e insuficiencia cardíaca (IC), lo que impone una mayor morbilidad y mortalidad^{4,5}. La edad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la FA, a mayor edad, mayor prevalencia de FA; en población hispana se ha reportado una prevalencia de FA del 7.3% en personas de 65 a 74 años de edad y del 9.4% en población de 75 a 84 años⁵.

En el presente artículo analizamos el comportamiento de factores de riesgo y comorbilidades presentes en hombres y en mujeres mexicanos con FA. Se reconoce que la obesidad es un factor de riesgo importante para desarrollar FA, se ha reportado hasta en un 17% de los pacientes con FA; el riesgo de padecer FA es 3.5 veces mayor en personas con índice de masa corporal (IMC) $> 35 \text{ kg/m}^2$, se considera a la obesidad como el mayor factor de riesgo modificable para desarrollar FA⁶. La HTA se asocia con mayor prevalencia de FA debido a que promueve cambios estructurales con remodelado de la

aurícula izquierda^{7,8}. La FA también se presenta con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); los cambios en la fisiología respiratoria favorecen la dilatación y remodelado auricular con la generación de puntos arritmogénicos en las aurículas⁹. La DM¹⁰ se asocia con mayor prevalencia de FA, la cual a su vez reduce la calidad de vida de estos pacientes, aumenta los síntomas, las tasas de hospitalización y la mortalidad¹¹. La dislipidemia es otro factor de riesgo para el desarrollo de FA, en especial se considera que altos niveles de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL)¹², así como niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad, se asocian con mayor prevalencia de FA¹³. También se ha reportado mayor prevalencia de FA con pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)¹⁴, hipotiroidismo¹⁵, cardiopatía isquémica (CI) crónica¹⁶⁻¹⁸ e IC¹⁹.

El objetivo de la presente investigación fue analizar la prevalencia de factores de riesgo y comorbilidades en hombres y mujeres mexicanos mayores de 40 años de edad con FA que acuden a consulta privada de cardiología. Sabemos que son pocos los estudios en población mexicana que analizan el comportamiento de factores de riesgo y comorbilidades y hacen un análisis tanto en hombres como en mujeres. Conocer este comportamiento nos brinda información que podrá ser utilizada para posteriores estudios y para tratar de lograr una mayor prevención en poblaciones vulnerables.

Material y métodos

El presente es un estudio descriptivo, de corte transversal. Se revisaron los datos de 9,626 pacientes de la

consulta privada de 38 especialistas en cardiología inscritos en la plataforma del Registro Mexicano de Datos Cardiovasculares (REMECAR) del 1 de junio del 2016 al 30 de septiembre del 2020. REMECAR es una plataforma de convocatoria abierta para el registro y obtención de datos cardiovasculares, en la cual se registra la información de identificación personal, signos vitales, medidas antropométricas básicas, descripción detallada de enfermedades diagnosticadas, historial médico familiar, recolección de perfil lipídico, creatinina sérica y cálculo de la tasa de filtrado glomerular. Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes de 40 años o mayores; b) ambos sexos, y c) pertenecientes a la consulta privada de los médicos cardiólogos participantes. Los criterios de exclusión fueron: a) pacientes embarazadas; b) pacientes con enfermedad valvular; c) pacientes que rechazaron la utilización de sus datos para el protocolo, y d) pacientes que no cumplían el rango de edad establecido en los criterios de inclusión. Se excluyeron 871 por no cumplir el criterio de edad, 59 por diagnóstico de enfermedad valvular y 10 por carencia de información esencial quedando al final una muestra de 8,686 pacientes.

Se recolectó la información de la plataforma REMECAR previo consentimiento informado para el uso de datos con fines estadísticos. Las comorbilidades mencionadas se tomaron como afirmativas y presentes en los pacientes al haber sido diagnosticadas, ya sea previa o durante la consulta basal, usando los criterios diagnósticos propios de cada enfermedad. Para obesidad se utilizó el IMC con un valor igual o superior a 30 kg/m² por criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Para ERC se utilizaron los criterios de *The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) del 2014²⁰, se consideró la presencia de ERC los estadios 3A a 5 de la clasificación de NKF-KDOQI. Para HTA los criterios del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (ACCF/AHA) de 2017²¹, DM según la *American Diabetes Association* (ADA) 2020²², dislipidemia con criterios de la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) 2019²³, EPOC con criterios de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) 2019²⁴, hipotiroidismo por la Guía de Práctica Clínica de México (GPC) 2016²⁵, IC establecida según criterios de la ACCF/AHA 2017²⁶ y CI en aquellos pacientes con angina de pecho, infarto de miocardio, antecedente de cirugía de revascularización coronario o intervención coronaria percutánea. Para la detección y exclusión de FA se utilizaron los criterios diagnósticos de la ESC

2016²⁷. Se analizó la relación de dichas comorbilidades con el diagnóstico de FA en ambos sexos. La población con FA se dividió en cuatro grupos, de 40 a 59 años (1H: hombres, 1M: mujeres) y de 60 años o mayores (2H: hombres, 2M: mujeres). Se determinó la prevalencia de FA por décadas y se analizó la prevalencia de cada patología en los cuatro grupos. La asociación de las diez comorbilidades con el diagnóstico de FA se realizó utilizando la prueba exacta de Fisher para comorbilidades con baja frecuencia y la distribución de Pearson (χ^2) para el resto de las comorbilidades. Se utilizó la prueba de t de Student para analizar las diferencias de edad y sexo con diagnóstico de FA, y se calculó la razón de momios (*odds ratio*) entre las comorbilidades estudiadas. Se estableció un intervalo de confianza del 95%. La plataforma utilizada para el análisis fue el software IBM SPSS versión 22.

Resultados

El análisis incluyó 8,686 pacientes, 4,045 (46.5%) hombres y 4,641 (53.4%) mujeres, de los cuales 498 (5.7%) tenía diagnóstico de FA, 248 (6.1%) hombres y 250 (5.3%) mujeres. Las características generales de la población de estudio se muestran en la [tabla 1](#). La prevalencia de FA por décadas para hombres y mujeres se muestra en la [figura 1](#), donde se observó un incremento más importante de la prevalencia de FA a partir de los 60 años. El análisis de la FA por sexo mostró mayor edad media en mujeres con 74.3 $\pm$ 12.1 vs. 70.5 $\pm$ 12.3 años para los hombres, con una diferencia significativa ($p < 0.0001$). En la [tabla 2](#) se muestran las comorbilidades estudiadas en los cuatro grupos, aunque se muestran algunas diferencias entre hombres y mujeres, la prevalencia de factores de riesgo [*odds ratio* (OR)] en pacientes con FA de los cuatro grupos es alta. La razón de momios para presentar dichas comorbilidades en hombres y mujeres se muestran en las [figuras 2 y 3](#), obsérvese que tanto en hombres como en mujeres la FA se asoció con mayor riesgo de presentar IC con un riesgo 6 veces mayor en hombres y 6.5 veces mayor en mujeres, seguidos en frecuencia por EVC, hipotiroidismo, EPOC, ERC, DM e HTA en ambos grupos.

Discusión

En esta población la prevalencia global de FA fue del 5.7%, siendo mayor en hombres (6.1 vs. 5.3%). La mayor prevalencia de FA en este grupo de pacientes comparados con la población general, que en promedio se

Tabla 1. Características generales de la población analizada

Grupo	n	Edad media	FA	Obesidad	ERC	HTA	DM	Dislipidemia	EVC	EPOC	Hipotiroidismo	IC	CI
1H	1,742	50.73	42 (2.4%)	782 (44.8%)	72 (4.1%)	1,086 (62.3%)	405 (23.2%)	1,089 (62.5%)	22 (1.2%)	41 (2.3%)	40 (2.2%)	56 (3.2%)	300 (17.2%)
2H	2,303	71.15	206 (8.9%)	680 (29.5%)	451 (19.5%)	1,683 (73%)	768 (33.3%)	1,403 (60.9%)	106 (4.6%)	151 (6.5%)	95 (4.1%)	192 (8.3%)	703 (30.5%)
1M	1,608	51.56	20 (1.2%)	638 (39.6%)	83 (5.1%)	1,003 (62.3%)	386 (24%)	896 (55.7%)	16 (0.9%)	22 (1.3%)	173 (10.7%)	22 (1.3%)	96 (5.9%)
2M	3,033	71.63	230 (7.5%)	1,113 (36.6%)	791 (26%)	2,478 (81.7%)	989 (32%)	1,900 (62.6%)	120 (3.9%)	176 (5.8%)	381 (12.5%)	157 (5.1%)	381 (12.5%)
Total	8,686	60.7	498 (5.7%)	3,213 (36.9%)	1,197 (13.7)	6,250 (71.9%)	2,548 (29.3%)	5,288 (60.8%)	264 (3%)	390 (4.4%)	689 (7.9%)	427 (4.9%)	1,480 (17%)

1H: hombres de 40-59 años; 2H: hombres de 60 años o mayores; 1M: mujeres de 40-59 años; 2M: mujeres de 60 años o mayores; IMC: índice de masa corporal; FA: fibrilación auricular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; EVC: evento vascular cerebral; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC: insuficiencia cardíaca; CI: cardiopatía isquémica.

reporta del 2%^{1,2}, se debe a que son portadores de enfermedad cardiovascular y acuden a consulta de cardiología, desconocemos que se haya reportado otro estudio en población que acude a la consulta de cardiología.

La edad es un factor de riesgo para el desarrollo de FA, tanto en hombres como en mujeres, con incremento significativo en ambos grupos a mayor edad^{28,29}. Nuestro grupo decidió analizar la población mayor de 40 años, ya que se asocia con mayor número de factores de riesgo y al momento del registro solo se contaba con un paciente menor de 40 años. En los grupos de 40 a 59 años, la prevalencia de FA fue mayor en hombres que en mujeres (2.4 vs. 1.2%) y se encontró una mayor prevalencia de DM, EVC, hipotiroidismo e IC, comportamientos similares se han reportado con anterioridad^{30,31}. En los grupos mayores de 60 años la prevalencia de FA fue mayor en hombres (8.9 vs. 7.5%), también se encontró una mayor prevalencia de comorbilidades, en especial de ERC, EVC, EPOC, hipotiroidismo, IC y CI. A mayor edad de la población, mayor la prevalencia de FA, que predomina en hombres y mujeres mayores de 60 años de edad, llegando a presentar una prevalencia tan alta del 33.3% en mujeres de 90 años de edad o mayores; este comportamiento ha sido reportado previamente en diferentes estudios y registros¹⁻⁴. La mayor edad de presentación de la FA en las mujeres como la que reportamos (74.3 ± 12.1 vs. 70.5 ± 12.3 años) también se ha observado previamente³¹. Se han encontrado múltiples factores implicados, como el papel de las hormonas sexuales sobre el músculo cardíaco, que cuenta con receptores estrogénicos con actividad cronotrópica negativa en el tejido auricular, lo que aumenta el periodo refractario y por lo tanto, confiere una menor predisposición a arritmias. Por otro lado, la progesterona tiene un efecto contrario, manteniendo así un equilibrio que desaparece al llegar la menopausia y por lo tanto, aumenta la predisposición a la FA^{32,33}. Otro factor es el incremento en el tejido adiposo epicárdico en las mujeres posmenopáusicas, en particular, del tejido adiposo periatral, que disminuye la función de transporte iónico y voltaje que predispone al desarrollo de FA³⁴. Las mujeres de 40 a 59 años solo mostraron asociación significativa con IC, que se presentó en 10% de esta población, mientras que en el grupo de 60 años o mayores se observó al igual que en los hombres un incremento significativo en la prevalencia de ERC, EVC, EPOC e IC que incrementó hasta el 19.5%, mostrando que el incremento en la prevalencia de FA en las mujeres está acompañado

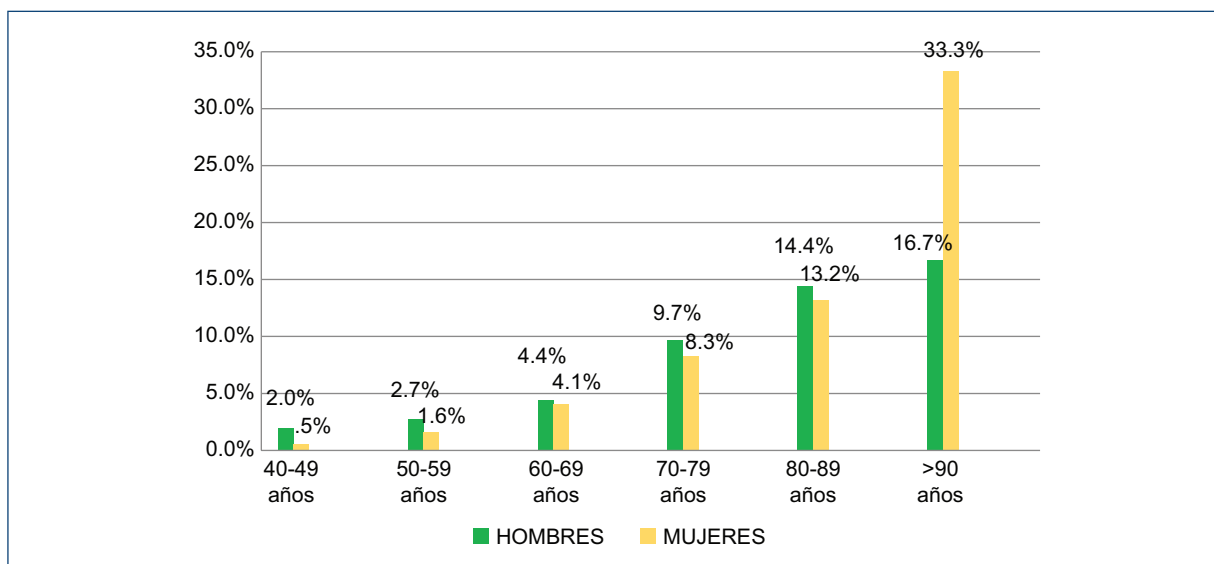


Figura 1. Edad y su relación con el diagnóstico de fibrilación auricular (FA). Grupo masculino.

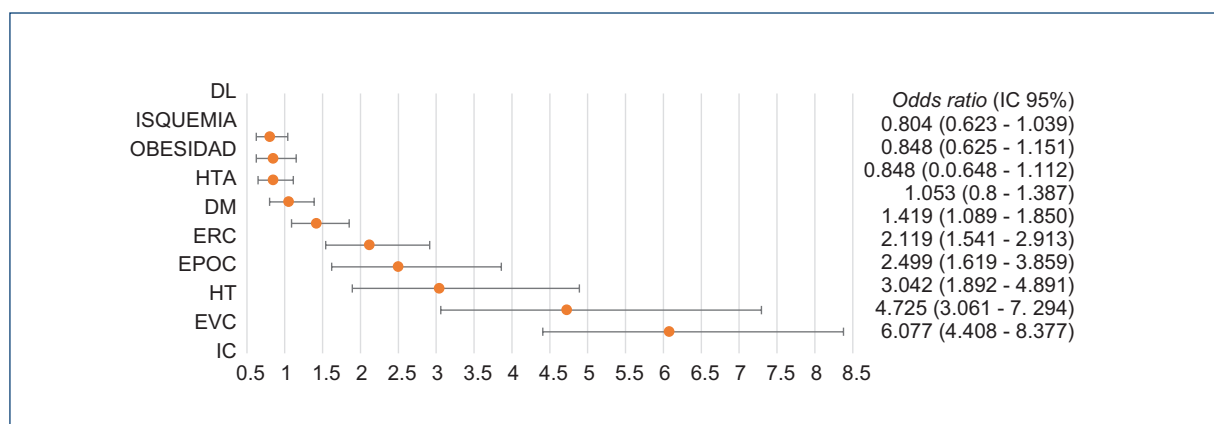


Figura 2. Riesgo de padecer comorbilidades a partir de fibrilación auricular, grupo masculino.

ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes *mellitus*; DL: dislipidemia; EVC: evento cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HT: hipotiroidismo; IC: insuficiencia cardíaca.

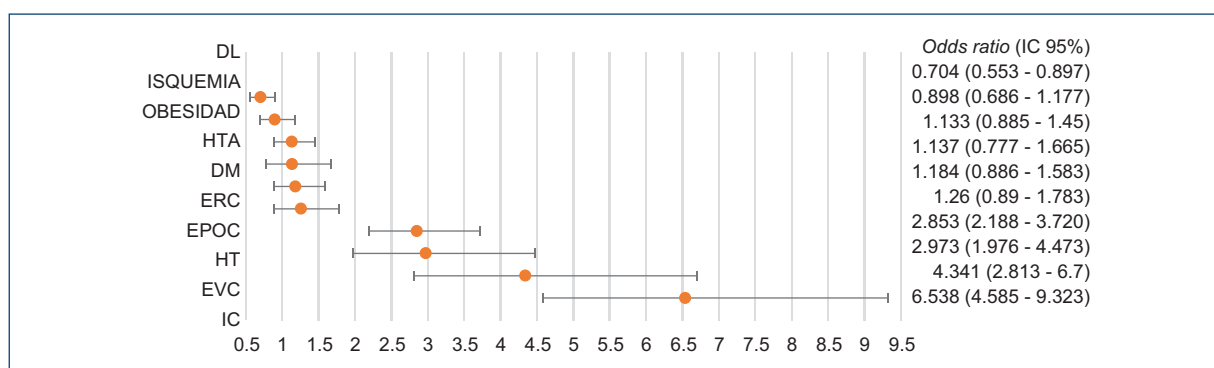


Figura 3. Riesgo de padecer comorbilidades a partir de fibrilación auricular, grupo femenino.

ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes *mellitus*; DL: dislipidemia; EVC: evento cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HT: hipotiroidismo; IC: insuficiencia cardíaca.

Tabla 2. Prevalencia de comorbilidades en hombres y mujeres por grupos de edad

Grupo	Comorbilidades	Con FA (n = 42)	Sin FA (n = 1700)	P	Grupo	Comorbilidades	Con FA (n = 20)	Sin FA (n = 1588)	P
1H	Obesidad	23 (54.7%)	759 (44.6%)	0.542	1M	Obesidad	12 (60%)	626 (39.4%)	0.96
	ERC	5 (11.7%)	67 (3.8%)	0.043		ERC	2 (10%)	83 (5%)	0.645
	HTA	28 (66.6%)	1058 (62.2%)	0.886		HTA	11 (55%)	992 (62.4%)	0.312
	DM	17 (40.4%)	388 (22.8%)	0.009		DM	5 (25%)	381 (23.9%)	0.802
	Dislipidemia	25 (59.5%)	1064 (62.5%)	0.286		Dislipidemia	12 (60%)	884 (55.6%)	0.738
	EVC	5 (11.9%)	18 (1%)	0.001		EVC	0	16 (1%)	0.794
	EPOC	2 (4.7%)	39 (2.2%)	0.415		EPOC	0	22 (1.3%)	0.727
	Hipotiroidismo	5 (11.9%)	35 (2.0%)	0.001		Hipotiroidismo	4 (20%)	169 (10.5%)	0.228
	IC	12 (28.5%)	45 (2.6%)	0.001		IC	2 (10%)	24 (1.5%)	0.041
	CI	4 (9.5%)	296 (17.4%)	0.569		CI	0	96 (6%)	0.394
Grupo	Comorbilidades	Con FA (n = 183)	Sin FA (n = 2120)	P	Grupo	Comorbilidades	Con FA (n = 230)	Sin FA (n = 2803)	P
2H	Obesidad	53 (28.9%)	627 (29.6%)	0.779	2M	Obesidad	91 (39.5%)	1022 (36.5%)	0.408
	ERC	51 (27.7%)	400 (18.7%)	0.002		ERC	102 (44.2%)	696 (24.2%)	0.001
	HTA	132 (72.1%)	1551 (73.1%)	0.578		HTA	189 (82.1%)	2289 (81.6%)	0.532
	DM	69 (37.7%)	699 (32.9%)	0.473		DM	62 (26.9%)	927 (33%)	0.106
	Dislipidemia	109 (59.5%)	1294 (61%)	0.234		Dislipidemia	130 (56.5%)	1776 (63.3%)	0.001
	EVC	24 (13.1%)	83 (3.9%)	0.001		EVC	27 (11.7%)	94 (3.3%)	0.001
	EPOC	24 (13.1%)	127 (5.9%)	0.002		EPOC	30 (13%)	149 (5.3%)	0.001
	Hipotiroidismo	17 (9.2%)	80 (3.7%)	0.002		Hipotiroidismo	34 (14.7%)	346 (12.3%)	0.426
	IC	49 (26.7%)	146 (6.9%)	0.001		IC	45 (19.5%)	115 (4.1%)	0.001
	CI	49 (26.7%)	655 (30.9%)	0.033		CI ^o	28 (12.1%)	353 (12.6%)	0.966

de una mayor prevalencia de comorbilidades, en especial de IC^{31,32}.

La IC fue la condición más frecuente con la que se asoció la FA en hombres y mujeres de los cuatro grupos. La IC y FA tienen una relación recíproca¹, fundamentada en la fisiopatología compartida, en la presencia de fibrosis y dilatación auricular¹⁹, que genera a largo plazo puntos arritmogénicos, produciendo una mayor incidencia de FA tras el diagnóstico de IC del 5.4% anual, y de manera inversa, una mayor incidencia de IC tras el diagnóstico de FA del 3.3% anual³⁵.

El EVC fue más frecuente en hombres que en mujeres (11.9 vs. 0% del grupo 1H y 13.1 vs. 11.7% del grupo 2H). La FA puede incrementar hasta 10 veces el riesgo de sufrir un EVC⁴, a su vez, un EVC puede favorecer

la presencia de FA, debido a las lesiones del sistema nervioso autónomo y a la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la necrosis cerebral³⁶. El hipotiroidismo se ha reportado en el 9% de la población con FA³⁷, se desconoce si aumenta el riesgo de FA *per se*, o se debe a la asociación que tiene con otras condiciones como obesidad, HTA y otras comorbilidades¹⁵. Nuestros resultados muestran una mayor prevalencia de hipotiroidismo en los hombres con FA vs. sin FA. En las mujeres la prevalencia de hipotiroidismo fue mayor que en los hombres pero sin diferencia significativa vs. mujeres sin FA debido a un alta prevalencia de hipotiroidismo en las mujeres sin FA (Tabla 2).

La EPOC se incrementó de forma significativa en los mayores de 60 años, con una prevalencia mayor en

hombres y mujeres con FA. Se sabe que los pacientes con EPOC presentan disminución de la oxigenación, hipercapnia, hipertensión pulmonar, disfunción diastólica, estrés oxidativo, inflamación y remodelado auricular que contribuyen a la generación de FA⁹. Por otro lado, la FA tiene un impacto negativo en pacientes con EPOC, especialmente durante las exacerbaciones, ya que promueve la progresión del daño pulmonar⁹.

La ERC se presentó con mayor prevalencia en hombres y mujeres con FA, siendo significativa en hombres de los grupos 1H, 2H y en las mujeres del grupo 2M. La FA tiene una relación bidireccional con la ERC, se reconoce que la ERC incrementa el riesgo de FA, incrementando el riesgo tromboembólico¹, el riesgo de presentar un EVC² incrementa el riesgo de hemorragias, así como la mortalidad de origen cardiovascular y general¹⁴. Por su parte la FA influye en la progresión de la ERC con un riesgo relativo de 1.64 veces, aun en los pacientes sin enfermedad renal³⁸ y acelera la progresión a una enfermedad renal terminal³⁹.

La CI tuvo un incremento significativo en hombres mayores de 60 años, se sabe que la CI tiene una mayor prevalencia con la edad, a mayor edad, mayor probabilidad de presentar isquemia miocárdica⁴⁰. Por su parte la FA incrementa el riesgo de sufrir un infarto de miocardio¹⁶ y también se presenta como complicación posterior a infartos de miocardio con o sin elevación del segmento ST^{17,18}. En el contexto de un infarto de miocardio y choque cardiogénico, la presencia de FA es un predictor independiente de mortalidad a un año⁴¹.

Por su parte la HTA tiene una amplia asociación en la patogenia, tratamiento y pronóstico de la FA^{42,43}, los pacientes hipertensos tienen 1.7 veces más riesgo de desarrollar FA que los normotensos y se considera que uno de cada seis casos de FA se atribuyen a la HTA⁴². La DM tiene una estrecha relación con la FA⁴⁴, la fisiopatología de la DM provoca remodelado auricular y cambios en las corrientes iónicas de sodio y potasio, que afectan la velocidad de conducción y promueven una mayor susceptibilidad a la presencia de actividad disparada del tejido auricular⁴⁵, las variaciones del control glucémico y en especial la presencia de hipoglucemias se asocian significativamente con el desarrollo de FA en pacientes con DM tipo II⁴⁰. El IMC promedio para pacientes con y sin FA fue de 29.9 kg/m², lo que demuestra el gran componente metabólico y nutricional de los pacientes que acuden a consulta de cardiología, donde observamos una frecuente asociación entre sobrepeso, obesidad y FA como diversos estudios han mostrado^{46,47}. Se sabe que el incremento del tejido adiposo epicárdico y del estado

proinflamatorio por el exceso de grasa corporal favorecen el remodelado de la aurícula izquierda con dilatación, fibrosis e infiltración grasa que al final altera sus propiedades electrofisiológicas y favorecer el desarrollo de FA^{48,49}. En las mujeres se ha reportado una menor prevalencia de control de la dislipidemia⁵⁰, así como un tratamiento menos riguroso y menos temprano de factores de riesgo cardiovascular³⁴. En nuestro análisis, observamos menos prevalencia de dislipidemia en mujeres mayores de 60 años con FA. La obesidad y dislipidemia se comportan diferente al resto de comorbilidades, ya que tienden a disminuir con la edad, particularmente en los hombres. Este comportamiento puede explicarse por dos situaciones: primero, los cambios en el metabolismo lipoproteico en los adultos mayores, con niveles de LDL y colesterol total que aumentan gradualmente hasta los 60-70 años para posteriormente estabilizarse o disminuir; segundo, los adultos mayores con niveles más elevados de colesterol total presentan una tasa de mortalidad mayor por el elevado riesgo cardiovascular, disminuyendo a largo plazo la población de pacientes con dislipidemia⁵¹.

El análisis de la razón de momios muestra que la FA se asocia con mayor posibilidad de presentar comorbilidades como HTA, DM, ERC, EPOC, hipotiroidismo, EVC e IC, a mayor edad de la población, mayor prevalencia de comorbilidades (figuras 2 y 3). Varios de los factores de riesgo en los pacientes con FA se comportan de manera simétrica a lo observado en la población general. Registros como el ENSANUT han dejado claro que a mayor edad, mayor prevalencia de HTA⁵² y DM⁵³. La alta asociación con comorbilidades puede explicar que la FA se asocie con mayor morbilidad, mortalidad y costos⁵⁴, con un riesgo de muerte de 1.5 y 1.9 veces para hombres y mujeres mayores de 55 años de edad⁵⁵, así como mayor riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares y no cardiovasculares, como se ha reportado recientemente⁵⁶.

Limitaciones

El presente es un estudio de corte, retrospectivo, que nos proporciona información valiosa para establecer la prevalencia de factores de riesgo analizados en población mexicana con FA que acude a consulta de cardiología en el registro REMECAR y aunque ofrece resultados con información importante que no existía previamente en este tipo de población, no se pueden generalizar los resultados, ya que análisis en otras poblaciones podrán obtener resultados diferentes según las características de los pacientes. Para un mejor

análisis del papel de factores de riesgo como HTA, DM, IMC, dislipidemia y otros que pueden estar involucrados en el desarrollo de FA, como el nivel de actividad física, apnea del sueño y enfermedad arterial periférica, se resalta la necesidad de realizar estudio prospectivos en población general que nos permitan evitar el sesgo del análisis en población que acude a la consulta de cardiología.

Conclusiones

La FA es una arritmia muy frecuente, que presenta una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, pero una mayor edad de presentación en las mujeres. La prevalencia de FA es mayor en los pacientes que acuden a la consulta de cardiología que la reportada en población general. A mayor edad de la población, mayor prevalencia de FA y mayor prevalencia de comorbilidades en ambos sexos, siendo la IC la condición más frecuente con la que se asoció la FA en hombres y en mujeres.

Agradecimientos

A los coordinadores y colaboradores que participan en la obtención de datos y seguimiento de pacientes para el Registro Mexicano de datos Cardiovasculares (REMECAR).

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento

informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, Ahmed HM, Gopinathannair R, Joglar JA, et al. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:E750-72.
2. García-Seara J, González-Juanatey JR. Epidemiología de la fibrilación auricular y comorbilidades asociadas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012;12(Suppl 2):3-10.
3. Smit MD, van Gelder IC. Atrial fibrillation: A mechanism or just a bystander? *Europace*. 2017;19(9):1413-5.
4. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Vargas ER, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):377-87.
5. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: Epidemiology, pathophysiology, clinical outcomes. *Circ Res*. 2017;120(9):1501-17.
6. Schnabel RB, Yin X, Larson MG, Magnani JW, Ellinor PT, Philip A. Fifty-year trends in atrial fibrillation. Prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Community Renate. *Lancet*. 2015;386(9989):154-62.
7. Santoro F, Di Biase L, Trivedi C, Burkhardt JD, Paoletti Perini A, Sanchez J, et al. Impact of uncontrolled hypertension on atrial fibrillation ablation outcome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2015;1(3):164-73.
8. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial fibrillation and hypertension: Mechanistic, epidemiologic, and treatment parallels. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2015;11(4):228-34.
9. Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship. *J Cardiol*. 2017;69(5):699-705.
10. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(8):1107-15.
11. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Liu T, Ketikoglou DG. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and potential upstream therapies. *Int J Cardiol*. 2015;184(1):617-22.
12. Du X, Dong J, Ma C. Is atrial fibrillation a preventable disease? *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(15):1968-82.
13. Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal RA, Ellinor PT, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: The multi-ethnic study of atherosclerosis and the framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001211.
14. Chan PH, Huang D, Yip PS, Hai J, Tse HF, Chan TM, et al. Ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis. *Europace*. 2016;18(5):665-71.
15. Kim EJ, Lyass A, Wang N, Massaro JM, Fox CS, Benjamin EJ, et al. Relation of hypothyroidism and incident atrial fibrillation (from the Framingham heart study). *Am Heart J*. 2014;167(1):123-6.
16. Lee HY, Yang PS, Kim TH, Uhm JS, Pak HN, Lee MH, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction: A nation-wide propensity-matched study. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-8.
17. Iqbal Z, Mengal MN, Badini A, Karim M. New-onset atrial fibrillation in patients presenting with acute myocardial infarction. *Cureus*. 2019;11(4):4-11.
18. Alegría Ezquerro E, Agra Bermejo R, Alonso Perez LJ, Fernández Fernández MÁ, Vázquez Rodríguez JM, Díaz Castro Ó, et al. Atrial fibrillation and ischemic heart disease: beyond stroke prevention. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2020;20:11-20.
19. Chatterjee NA, Chae CU, Kim E, Moorthy MV, Conen D, Sandhu RK, et al. Modifiable risk factors for incident heart failure in atrial fibrillation. *JACC Hear Fail*. 2017;5(8):552-60.
20. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney*. 2012;3:1-150.
21. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e484-e594.
22. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S14-31.
23. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.

24. López-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, Miravittles M. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Report: Future Challenges. *Arch Bronconeumol*. 2020; 56(2):65-7.
25. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto. Evidencias y Recomendaciones. Guía Práctica Clínica. México: Gobierno de la República, Secretaría de Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2016. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-265-10/ER.pdf>
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:137-61.
27. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962.
28. Chen MA. Multimorbidity in older adults with atrial fibrillation. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(2):315-29.
29. Alagiakrishnan K, Banach M, Mah D, Ahmed A, Aronow WS. Role of geriatric syndromes in the management of atrial fibrillation in older adults: A narrative review. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(2):123-30.
30. Lara-Vaca S, Cordero-Cabra A, Martínez-Flores E, Iturralde-Torres P; grupo de estudio ReMeFa. Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFa). *Gac Med Mex*. 2014;150(1):48-59.
31. Lip GYH, Laroche C, Boriani G, Cimaglia P, Dan GA, Santini M, et al. Sex-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the Euro Observational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Europace*. 2014;17(1):24-31.
32. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):321-32.
33. Anselmino M, Battaglia A, Gallo C, Gili S, Matta M, Castagno D, et al. Atrial fibrillation and female sex. *J Cardiovasc Med*. 2015;16(12):795-801.
34. Gerds E, Regitz-Zagrosek V. Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med*. 2019;25(11):1657-66.
35. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2016;13(3):131-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.191>
36. Kamel H, Okin PM, Elkind MSV, Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: Time for a new model. *Stroke*. 2016;47(3):895-900.
37. Goldstein SA, Green J, Huber K, Wojdyla DM, Lopes RD, Alexander JH, et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation in patients with thyroid disease (from the ARISTOTLE Trial). *Am J Cardiol*. 2020; 124(9):1406-12.
38. Odotayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i4482.
39. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1452-64.
40. Alonso JJ, Muñoz J, Gómez-Doblas JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Permanyer-Miralda G, et al. Prevalence of stable angina in Spain. Results of the OFRECE Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2015;68(8):691-9.
41. Feistritz HJ, Desch S, Zeymer U, Fuernau G, De Waha-Thiele S, Dudek D, et al. Prognostic impact of atrial fibrillation in acute myocardial infarction and cardiogenic shock: Results from the CULPRIT-SHOCK Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(6):1-9.
42. Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E, Lip GYH. Recent advances: Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension*. 2017;70(5):854-61.
43. Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Hypertension and atrial fibrillation: Doubts and certainties from basic and clinical studies. *Circ Res*. 2018;122(2):352-68.
44. Bohne LJ, Johnson D, Rose RA, Wilton SB, Gillis AM. The association between diabetes mellitus and atrial fibrillation: Clinical and mechanistic insights. *Front Physiol*. 2019;10(FEB):1-12.
45. Pallisgaard JL, Schjerning AM, Lindhardt TB, Probst K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: A nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(6):621-7.
46. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: Effects of weight loss and exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):2022-35.
47. Pouwels S, Topal B, Knook MT, Celik A, Sundbom M, Ribeiro R, et al. Interaction of obesity and atrial fibrillation: an overview of pathophysiology and clinical management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(3):209-23.
48. Montero-Rincón GA. Prevención primaria en fibrilación auricular. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23:186-91.
49. Quintero-Yepes V, Duque-Ramírez M, Abad-Díaz P, Isaza-Zapata S, Duque-González L, Vásquez-Trespalacios EM, et al. Asociación del tejido adiposo epicárdico con la fibrilación auricular y su pronóstico posterior a la ablación de venas pulmonares. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24(3):261-8.
50. Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex differences in the prevalence of, and trends in, cardiovascular risk factors, treatment, and control in the United States, 2001 to 2016. *Circulation*. 2019;139(8):1025-35.
51. Yandrapalli S, Gupta S, Andries G, Cooper HA, Aronow WS. Drug therapy of dyslipidemia in the elderly. *Drugs Aging*. 2019;36(4):321-40.
52. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Flores-Coria A, Gómez-Álvarez E, Barquera S. Prevalencia, diagnóstico y control de hipertensión arterial en adultos mexicanos en condición de vulnerabilidad. Resultados de la Ensanut 100k. *Salud Publica Mex*. 2019;61:888-97.
53. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex*. 2018;60:224-32.
54. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury. *JACC Hear Fail*. 2019;7(6):447-56.
55. John RM, Michaud GF, Stevenson WG. Atrial fibrillation hospitalization, mortality, and therapy. *Eur Heart J*. 2018;39(44):3958-60.
56. Singh SM, Abdel-Qadir H, Pang A, Fang J, Koh M, Dorian P, et al. Population trends in all-cause mortality and cause specific-death with incident atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):1-9.

Ablación de taquicardia ventricular asistida con ECMO. Primera experiencia en nuestra institución

Ablation of ventricular tachycardia assisted with ECMO. First experience in our institution

Carla A. Losantos-Saavedra¹, Gabriela A. Bustillos-García¹, Jorge M. Catrip-Torres² y Santiago Nava^{1*}

¹Departamento de Electrofisiología; ²Unidad de Cirugía Cardíaca. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Resumen

La ablación con catéter de taquicardia ventricular ha demostrado mejorar la supervivencia y algunas veces es el único tratamiento efectivo, sobre todo en tormenta arrítmica; sin embargo la presencia de inestabilidad hemodinámica dificulta el procedimiento. El soporte con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es una alternativa para lograr el mapeo y ablación de taquicardia ventricular durante largos periodos de tiempo. Se presenta el caso de un paciente con cardiopatía isquémica y taquicardia ventricular con inestabilidad hemodinámica, en quien se realiza la ablación exitosa del sustrato mediante soporte con ECMO veno-arterial, sin episodios de taquicardia ventricular durante dos años de seguimiento.

Palabras clave: Taquicardia ventricular. Ablación por radiofrecuencia. Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea.

Abstract

Catheter ablation is useful for reducing drug refractory ventricular tachycardia (VT) episodes and can be life-saving when VT is incessant or arrhythmic storm. Left ventricular hemodynamic support may be required in patients with VT and hemodynamic instability. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support is an alternative to achieve ventricular tachycardia mapping and ablation over long periods of time. We present a case of successful catheter ablation of substrate in a patient with ischemic heart disease and ventricular tachycardia with hemodynamic instability performed using venous-arterial ECMO support. There were not episodes of ventricular tachycardia after 2 years of follow-up.

Keywords: Ventricular tachycardia. Radiofrequency ablation. Extracorporeal membrane oxygenation.

Introducción

La ablación por radiofrecuencia de taquicardia ventricular (TV) es un tratamiento eficaz, sin embargo la inestabilidad hemodinámica puede generar dificultades en el procedimiento. El sistema de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) es capaz de

mantener la estabilidad hemodinámica y la perfusión a órganos vitales durante la TV sostenida y así permitir el mapeo por largos periodos de tiempo. Presentamos un caso de ablación endocárdica por radiofrecuencia de TV asistida con ECMO en un paciente con cardiopatía isquémica.

Correspondencia:

*Santiago Nava

E-mail: santiagonavat@hotmail.com

Fecha de recepción: 24-02-2021

Fecha de aceptación: 02-09-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000059

Disponible en internet: 29-03-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):358-361

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

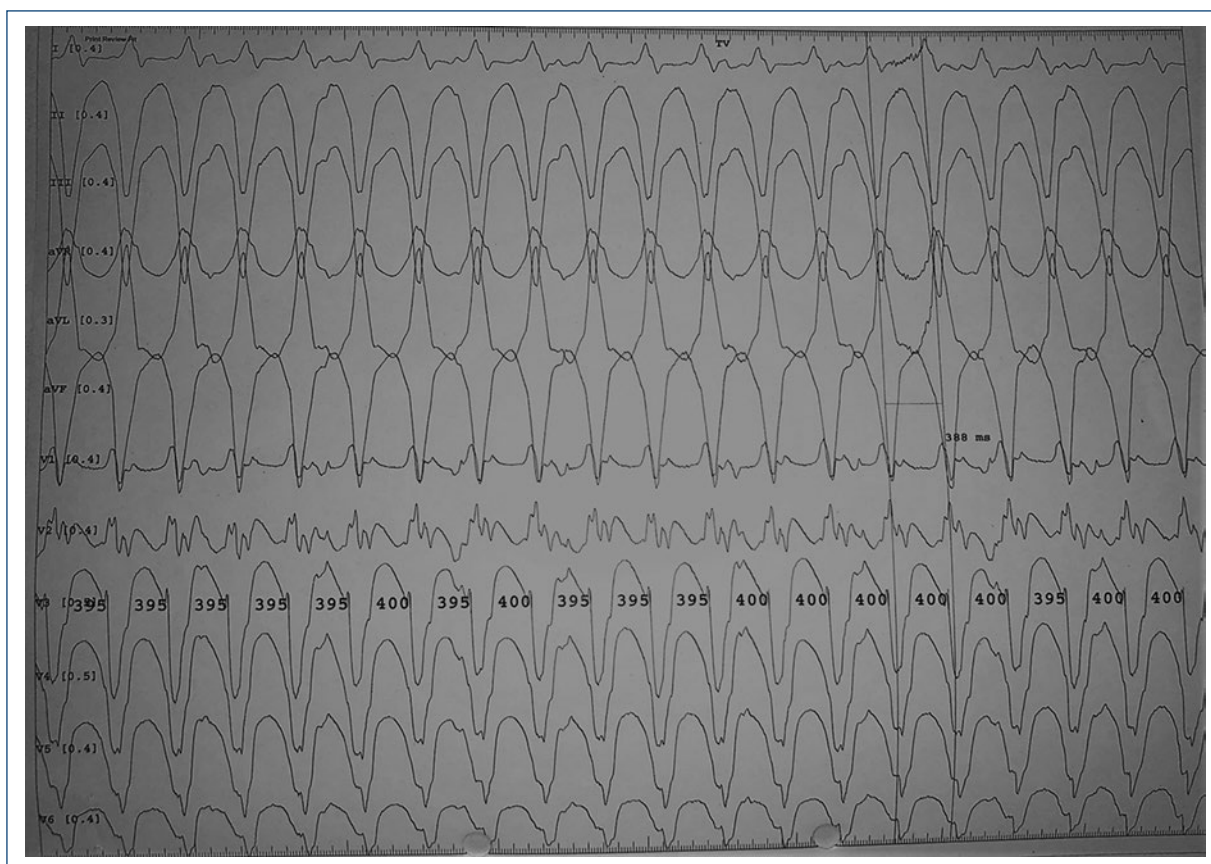


Figura 1. Taquicardia ventricular clínica, con frecuencia cardíaca 154 lpm, imagen de bloqueo de rama derecha del haz de His y eje a la izquierda.

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 65 años de edad, diabético e hipertenso de larga data; cursó con infarto de miocardio con elevación del segmento ST en cara anterior, no reperfundido (por encontrarse fuera de ventana terapéutica y basándonos en resultados de medicina nuclear), con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 30%. Pasados 20 días del evento coronario se documentó taquicardia monomórfica ventricular sostenida (TVMS) (Fig. 1) con inestabilidad hemodinámica que fue tratada mediante cardioversión eléctrica en siete ocasiones. Se procedió a realizar de manera urgente estudio electrofisiológico con la intención de realizar ablación, sin embargo el procedimiento fue interrumpido por inestabilidad hemodinámica. Pese a sedo-analgesia, soporte ventilatorio asistido y amiodarona por vía endovenosa, persistieron los episodios repetitivos de TVMS, por lo que se decidió realizar ablación endocárdica con soporte hemodinámico con ECMO.

Se realizó estudio electrofisiológico con mapeo electroanatómico, se utilizó el sistema CARTO 3, los catéteres de diagnóstico (decapolar colocado seno coronario y cuadripolar en ventrículo derecho) se colocaron mediante introductores venosos. Mediante punción arterial con abordaje retrógrado se procedió al mapeo del ventrículo izquierdo con catéter de ablación Smartouch® (Biosense Webster). Se realizó mapeo por sustrato anatómico mediante la reconstrucción de un mapa bipolar, encontrando potenciales mesodiastólicos, dobles potenciales y fragmentados en la zona de la cicatriz (Fig. 2). Se realizó ablación guiada por sustrato tras la cual se llevó a cabo estimulación ventricular, hasta con cuatro extraestímulos, alcanzando el periodo refractario ventricular sin llegar a inducirse TV. Posteriormente se procedió al implante de desfibrilador, ya que no cumplía criterios eléctricos para el implante de resincronizador. Se mantuvo el tratamiento antiarrítmico con base en betabloqueante y amiodarona. El paciente fue egresado del hospital y tras dos años de seguimiento no presentó episodios de TV, la fracción de eyección se mantuvo

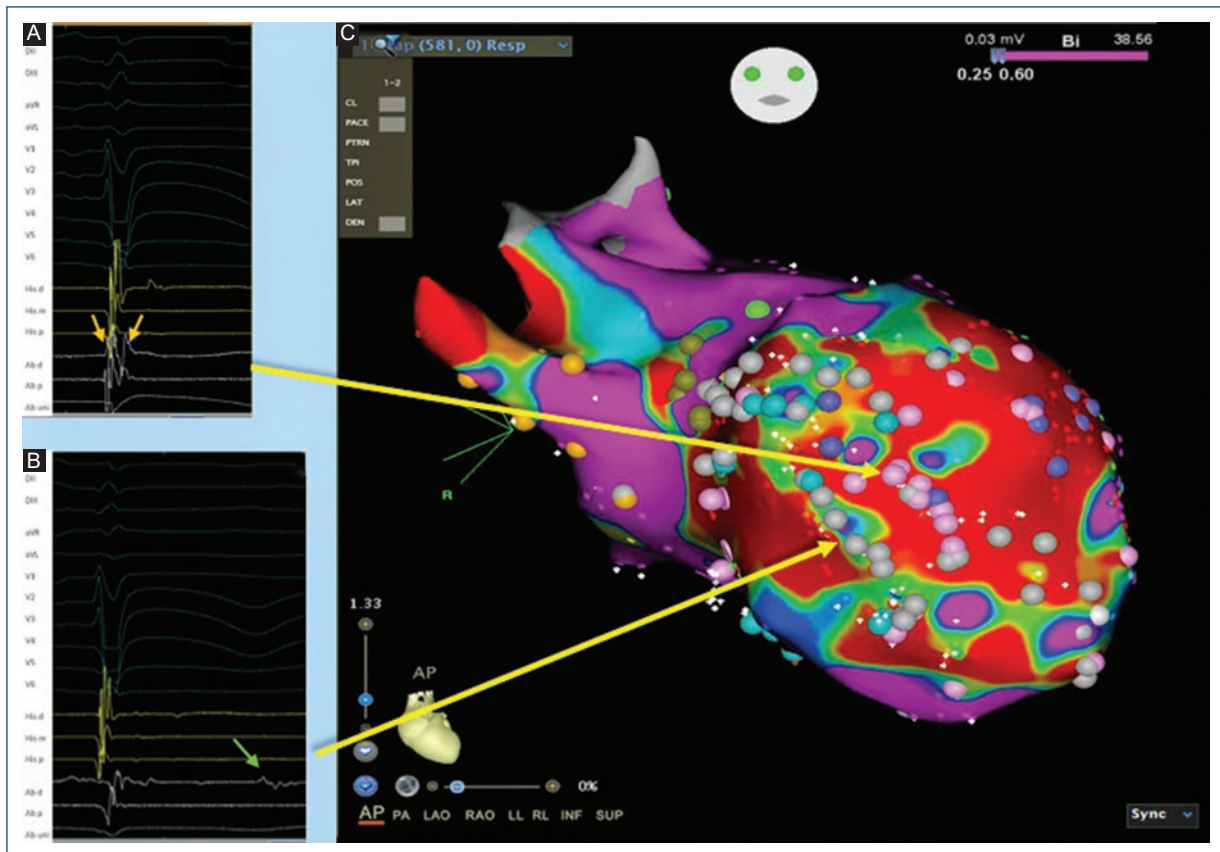


Figura 2. Se realizó mapeo endocárdico de ventrículo izquierdo con sistema electroanatómico (CARTO) en ritmo sinusal, la zona correspondiente a la cicatriz muestra potenciales de baja amplitud y se muestra en color rojo. Dentro de esta amplia zona de cicatriz en pared antero-septal se detectaron potenciales dobles. **A:** marcados con esferas rojas, y potenciales mesodiastólicos. **B:** marcados con esferas de color gris; mismos que corresponden a zonas de conducción lenta e istmo que forman el circuito de la taquicardia ventricular.

deprimida en grado severo (FEVI 35%), sin eventos de descompensación que ameriten internación.

Discusión

El mecanismo más frecuente de arritmias ventriculares en el contexto de cardiopatía isquémica es la reentrada, cuyo tratamiento mediante ablación es superior a la terapia farmacológica¹⁻³. La literatura muestra mejoras no solo en cuanto a hospitalizaciones y supervivencia, sino también en un mayor tiempo libre de arritmias; por lo que se recomienda ablación con catéter incluso antes de considerar escalar la terapia antiarrítmica^{3,4}. En casos de tormenta eléctrica, el tratamiento electrofisiológico de ablación además de salvar la vida resulta en la resolución del evento hasta en el 94% de los casos^{5,6}. Sin embargo, muchas veces el procedimiento representa un desafío por el riesgo de inestabilidad

hemodinámica y falla multiorgánica para lo cual debe considerarse el soporte hemodinámico^{3,7,8}.

En el presente caso se realizó un primer intento de ablación que estuvo limitado por inestabilidad hemodinámica, por lo que se decidió suspenderlo y reprogramarlo en un segundo intento con soporte con ECMO.

El sistema de ECMO es usado como prevención de deterioro hemodinámico o como rescate⁸. Una serie publicada en 2016 incluyó 74 procedimientos de ablación de TV asistida con ECMO, cuya incidencia de mortalidad postablación fue del 1.5% y una tasa de recurrencia de solo el 33% durante una media de seguimiento de 21 meses⁹. Por otra parte, una revisión sistemática publicada recientemente incluyó 19 estudios no aleatorizados, con un total de 2,465 adultos sometidos a ablación con soporte mecánico circulatorio temporal o sin él; el 24% fueron asistidos con ECMO y se observó que con estimulación ventricular rápida a

300 lpm y durante la fibrilación ventricular solamente la ECMO fue capaz de mantener niveles de presión arterial media adecuados (70-80 mmHg)⁸.

Dentro de las complicaciones se deben considerar: complicaciones en el sitio de acceso, sangrado, lesión vascular e infecciones nosocomiales; en nuestro caso no se presentaron complicaciones relacionadas con el procedimiento³.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

1. Dallaglio PD, Rabanal LO, Canals OA, Higa KO, Gandara NR, Angueta I. Extracorporeal membrane oxygenation for hemodynamic support of ventricular tachycardia ablation: a 2-center experience. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:260-71.
2. Kumar S, Baldinger SH, Romero J, Fujii A, Mahida SN, Tedrow UB, et al. Substrate-based ablation versus ablation guided by activation and entrainment mapping for ventricular tachycardia: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:1437-47.
3. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17:E2-154.
4. Bella PD, Baratto F, Tsiachris D, Trevisi N, Vergara P, Bisceglia C, et al. Management of ventricular tachycardia in the setting of a dedicated unit for the treatment of complex ventricular arrhythmias: long-term outcome after ablation. *Circulation.* 2013;127:1359-68.
5. Baszko A, Telec W, Kalmucki P, Iwachow P, Kochman K, Szymanski R, et al. Bipolar irrigated radiofrequency ablation of resistant ventricular tachycardia with a septal intramural origin: the initial experience and a description of the method. *Clin Case Rep.* 2016;4:957-61.
6. Mork TJ, Kristensen J, Gerdes JC, Jensen HK, Lukac P, Nielsen JC. Catheter ablation for ventricular tachycardia in ischaemic heart disease; acute success and long-term outcome. *Scand Cardiovasc J.* 2014;48:27-34.
7. Virk S, Keren A, John RM, Santageli P, Eslick A, Kumar S. Mechanical circulatory support during catheter ablation of ventricular tachycardia: Indications and options. *Heart Lung Circ.* 2018;28:134-45.
8. Mariani S, Napp LC, Lo Coco V, Delnoij T, Luermans J, Bekke R, et al. Mechanical circulatory support for life-threatening arrhythmia: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2020;308:42-9.
9. Baratto F, Pappalardo F, Oloriz T, Bisceglia C, Vergara P, Silberbauer J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for hemodynamic support of ventricular tachycardia ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9:e004492.

Mecanismos moleculares de los efectos benéficos de la alicina sobre la enfermedad cardiovascular

Molecular mechanisms of the beneficial effects of allicin on cardiovascular disease

Abraham S. Arellano-Buendía¹, Juan G. Juárez-Rojas², Fernando E. García-Arroyo¹,
Laura G. Sánchez-Lozada¹ y Horacio Osorio-Alonso^{1*}

¹Departamento de Fisiopatología Cardio-Renal; ²Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Resumen

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) comprenden un grupo de enfermedades cuyo denominador común es la afectación de vasos sanguíneos, corazón y ritmo cardíaco. El tratamiento de las ECV representa costos muy altos para los sistemas de salud y está enfocado en el control de los factores de riesgo. A pesar de existir una gran variedad de fármacos para el tratamiento de las ECV, estas continúan siendo las principales causas de mortalidad, posiblemente debido a que su origen es multifactorial y por ello se requiere de más de un fármaco. En este contexto, la alicina, un compuesto derivado del ajo, ha mostrado regular la expresión de vías de señalización y factores de riesgo asociados a la progresión de las ECV. Por ello el objetivo del presente trabajo es revisar los mecanismos celulares y moleculares por medio de los cuales la alicina ejerce sus efectos terapéuticos y describir las evidencias científicas del porqué la alicina podría representar un potencial candidato para coadyuvar en el tratamiento de las ECV.

Palabras clave: Alicina. Enfermedad cardiovascular. Factores de riesgo. Mecanismos moleculares.

Abstract

Cardiovascular diseases (CVD) include a group of diseases whose common denominator is the affection of the blood vessels, heart, and heart rate. The treatment of CVD represents high costs to the health systems and is focused on the control of risk factors. Despite the existence of a great variety of treatments of the CVD, these continue as the main cause of mortality mainly due to the multifactorial origin, and therefore more than one drug is required. In this context, allicin, a compound derived from garlic, has shown regulate the expression of signaling pathways and risk factors associated with the progression of CVD. Therefore, the objective of this work is to review the cellular and molecular mechanisms through which allicin exert its therapeutic effects and to describe the scientific evidences why allicin represents a potential candidate to assist in the treatment of CVD.

Keywords: Allicin. Cardiovascular disease. Risk factors. Molecular mechanisms.

Correspondencia:

*Horacio Osorio-Alonso

E-mail: horacio.osorio@cardiologia.org.mx

Fecha de recepción: 09-06-2021

Fecha de aceptación: 15-09-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000196

Disponible en internet: 21-10-2021

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):362-370

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Enfermedad cardiovascular

El sistema cardiovascular (CV) suministra oxígeno y los nutrientes necesarios a todo el organismo. Está compuesto por el corazón y los vasos sanguíneos, y la alteración en la función de alguno de ellos conduce al desarrollo de un grupo de enfermedades que comparten características en cuanto a causa, fisiopatología, pronóstico y tratamiento, por ello se les denomina enfermedades cardiovasculares (ECV).

Las ECV son la principal causa de muerte en el mundo y se pronostica que esta tendencia se mantendrá en los próximos años^{1,2}. En nuestro país, las ECV son la primer causa de mortalidad (20.8%), seguida de las muertes por enfermedad por coronavirus 2019 (15%) y las muertes por diabetes *mellitus* (14.6%)²⁻⁴.

Independientemente de la etiología, la enfermedad inicia en distintas partes del sistema CV y afecta a vasos sanguíneos, corazón y ritmo cardiaco. El desarrollo de las ECV es multifactorial, complejo y crónico; y pueden desarrollarse por la interacción de diversos factores, secundarias a otra enfermedad o debidas a alteraciones genéticas o defectos congénitos^{5,6}. El origen genético representa el porcentaje más bajo como causa de las ECV (30%). Por otro lado, las ECV que se originan por la interacción de varios factores de riesgo representan la mayoría de los casos (70%)⁷. Para su estudio los factores de riesgo han sido agrupados en susceptibles de modificación o control (hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad, tabaquismo, alcohol, dieta y estilo de vida) y en no modificables (edad, sexo, etnia o raza y los factores hereditarios)^{8,9}.

La exposición crónica y la coexistencia de los factores de riesgo promueven respuestas celulares, procesos bioquímicos y mecanismos de defensa intracelular que a su vez desencadenan estrés oxidante (EO), disfunción endotelial, fibrosis, inflamación, apoptosis, remodelamiento vascular e hipertrofia. Este conjunto de eventos da lugar a la disfunción cardiaca y vascular, manifestándose clínicamente las ECV.

Debido a que las ECV representan una de las principales causas de mortalidad en el mundo, causando erogaciones financieras importantes por el tratamiento a corto, mediano y largo plazo, la prevención y el tratamiento se enfocan principalmente en el control de los factores de riesgo^{10,11}. En general, el tratamiento de los pacientes con ECV combina intervención farmacológica y modificación del estilo de vida^{9,12}. En este

contexto, varios estudios preclínicos y clínicos demuestran que la ingesta de alimentos de origen vegetal, como frutas, semillas y especias, aportan elementos cardioprotectores, ya que son ricos en compuestos con actividad biológica benéfica¹³.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es revisar los principales mecanismos celulares y moleculares por los que la alicina, un antioxidante derivado del ajo, ejerce sus efectos cardioprotectores y mostrar las evidencias científicas del porqué dicho compuesto podría representar un potencial candidato para coadyuvar en el tratamiento de las ECV.

Alicina

El ajo es una especia utilizada ampliamente como condimento y se le han atribuido múltiples efectos cardioprotectores¹⁴. El ajo crudo es inoloro y contiene más de la mitad de su peso en agua, el resto lo componen carbohidratos, proteínas, lípidos, fibra, vitaminas, aminoácidos, minerales y es rico en compuestos azufrados¹⁵⁻¹⁷, de los cuales L-γ-glutamyl-S-(2-propenil)-l-cisteína (GSAC) representa el mayor porcentaje. La GSAC es transformada a sulfóxido de S-alilcisteína (aliína)¹⁵, la cual es utilizada como sustrato en la reacción de síntesis de la alicina mediante hidrólisis por la enzima alinasa, resultando en ácido alilsulfénico y dehidroalanina. La alicina se forma mediante una reacción espontánea a partir de dos equivalentes de ácido alilsulfénico, originando una molécula de alicina y una de agua (Fig. 1). La alicina formada representa del 60 al 80% de los compuestos azufrados presentes en el ajo y es el que le otorga su olor característico, por ello se cree que es el compuesto activo¹⁶.

Efectos de la alicina sobre algunos factores de riesgo cardiovascular

DISLIPIDEMIA Y OBESIDAD

La alteración en los valores de lípidos en sangre es comúnmente conocida como dislipidemia (hiperlipidemia) y se asocia con la obesidad. La dislipidemia incrementa el riesgo de la formación de la placa de ateroma compuesta de lípidos, tejido fibroso y células inmunocompetentes en las arterias (aterosclerosis). En modelos experimentales de hiperlipidemia, la alicina mostró un efecto benéfico sobre el perfil de lípidos, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia. Además, redujo los valores de glucosa plasmática y la hipertensión arterial¹⁷⁻²⁰. Otros estudios experimentales reportaron

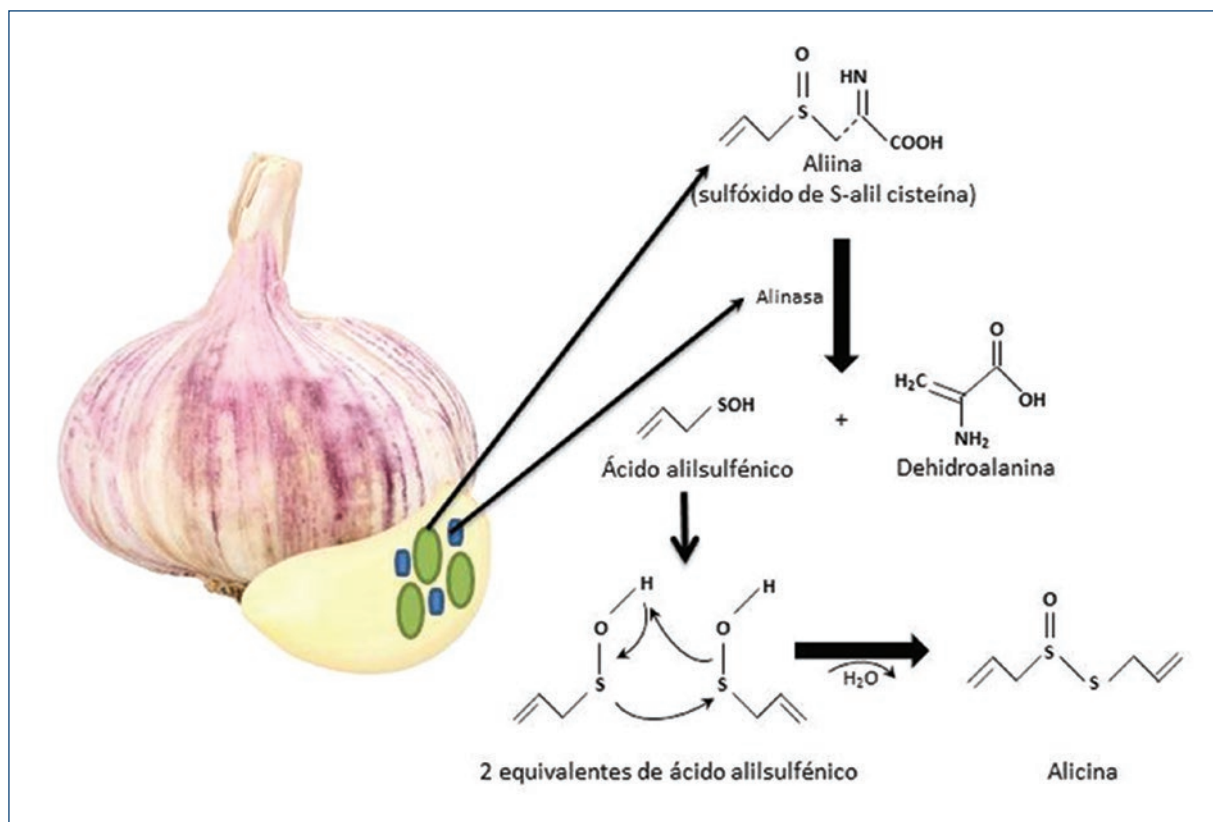


Figura 1. Biosíntesis de alicina, sustratos y productos de la reacción.

que la alicina previene la ganancia de peso, reduce el colesterol sérico, triglicéridos y la hipertensión^{21,22}. En estudios en humanos la alicina también ha demostrado potencial terapéutico. Así, en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2, los valores de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos disminuyeron después del tratamiento con la alicina^{23,24}, por el contrario, los valores de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) incrementaron con el tratamiento con la alicina²⁵.

Los mecanismos por los que la alicina produce sus efectos benéficos han sido analizados en más detalle en cultivos celulares. Se observó que la alicina aumentó la fosforilación de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMP), la proteína cinasa A y la proteína de unión al elemento de respuesta a AMP. Además, disminuyó la expresión de la proteína de unión al elemento regulador de esteroides 1 (SREBP-1) y SREBP-2²⁶, las cuales participan en el metabolismo de lípidos y en la resistencia a la insulina (RI).

Un efecto notable de la alicina es que previene la ganancia de peso. En ratones obesos, la alicina incrementó la expresión de genes relacionados con la

lipólisis (lipasa sensible a hormonas y lipasa de triglicéridos de tejido adiposo). Por el contrario, reprimió la expresión de genes asociados a la lipogénesis (sintasa de ácidos grasos, SREBP1, esteroil-coenzima A desaturasa 1 y el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas). Por otro lado, la alicina aumentó la expresión de proteínas involucradas en la termogénesis (coactivador 1 del receptor gamma 1 alfa activado por el proliferador de peroxisoma, proteína desacoplante 1 y el factor de transcripción con dominio PR 16) y la expresión de genes asociados con la vía de señalización de insulina (receptor del sustrato de insulina 1 [IRS¹, IRS2 e IRS3]²⁷). En conjunto, los efectos de la alicina previnieron la ganancia de peso y mejoraron la RI y la esteatosis hepática.

Otros estudios reportaron que la alicina promueve el pardeamiento del tejido adiposo blanco por medio de la vía de señalización del factor tipo Kruppel 15, lo que previno la ganancia de peso y tejido adiposo. Así mismo, mantuvo la homeostasis de glucosa y protegió al hígado²⁸. En ratones se observó que la alicina fue capaz de reducir la placa aterosclerótica y favoreció la resistencia de las LDL a la oxidación, posiblemente

debido a la inhibición en la captación y degradación de LDL por los macrófagos^{29,30}. Por otro lado se demostró que la alicina regula a la baja la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), la cual se expresa en la lesión aterosclerótica y promueve la formación de peroxinitrito³¹. En pacientes con enfermedad coronaria y en modelos de aterosclerosis, la alicina redujo la hiperhomocisteinemia, el colesterol total, los triglicéridos y el índice del grosor íntima-media de la arteria carótida, un marcador de aterosclerosis sistémica^{24,32}.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y ESTRÉS OXIDANTE

El endotelio vascular es una monocapa celular que recubre los vasos sanguíneos y se le considera como un órgano cuya función principal es regular el tono vascular y secretar sustancias vasoactivas. Se ha descrito que la disfunción endotelial puede ser un indicador temprano de aterosclerosis y un factor importante en la progresión de la hipertrofia y la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, el EO induce la oxidación de lipoproteínas, disfunción endotelial, RI y la activación de mecanismos inflamatorios. En este contexto, se ha demostrado que la alicina mejora la función endotelial, previene el desarrollo de la hipertrofia y reduce la presión del ventrículo derecho en ratas hipertensas³³. En células endoteliales de vena umbilical (HUVEC), la alicina previno el daño endotelial inducido por LDL oxidadas por medio de la reducción de la apoptosis y la inhibición de caspasa 3³⁴. En células endoteliales progenitoras (EPC) obtenidas de pacientes con enfermedad coronaria estable, la alicina incrementó la proliferación celular en forma dependiente de la dosis, lo que sugiere que la alicina mejora la función endotelial y promueve la neovascularización en pacientes con enfermedad arterial coronaria³⁵. Mediante ensayos de migración de células endoteliales *in vitro* se observó que la alicina estimula la migración celular en forma dependiente de la dosis³⁶. Las EPC participan en la reparación de la función endotelial mediante la neovasculogénesis y la regeneración de miocitos cardíacos.

Por otro lado, se ha demostrado que la alicina reduce los valores de malondialdehído (indicador de la oxidación de lípidos) e incrementa la superóxido dismutasa (SOD), la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y la liberación de óxido nítrico (ON). Además, protege de la muerte celular mediante la regulación a la baja de la polimerasa de ADP-ribosa, pro-caspasa 3 y Bax, las tres proteínas asociadas a apoptosis³⁷. En células HUVEC, la alicina protegió del EO al inhibir la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH) y la producción de

especies reactivas de oxígeno (ERO)³⁴. En cardiomioblastos, la alicina inhibió la producción intracelular de ERO en forma dependiente de la dosis y esto protegió de la muerte celular³⁸. Además, la alicina reguló la expresión de enzimas desintoxicantes de fase II que participan en la biosíntesis de glutatión³⁹. Por otro lado, en eritrocitos de pacientes a los que se administró comprimidos de ajo durante dos meses (900 mg con contenido de aliína y alicina de 1.3 y 0.6%, respectivamente), se encontró aumentó en la concentración de glutatión reducido (GSH)⁴⁰. En conjunto, estas evidencias experimentales apoyan la hipótesis que la alicina puede mejorar la función endotelial al proteger del EO y promover la regeneración del endotelio vascular en las ECV.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo y una de las causas más comunes de las ECV. La cardiopatía hipertensiva se puede manifestar en disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arritmias supraventriculares, ventriculares o muerte súbita. En la hipertensión arterial experimental, la alicina mostró un efecto antihipertensivo que fue dependiente de endotelio y de la producción de disulfuro de hidrógeno (H₂S) como agente vasodilatador. Además, involucró la participación de la vía óxido nítrico-guanilil ciclasa soluble-guanosina monofosfato cíclico, prostaciclina-adenilato ciclasa-AMP cíclico y la vía del factor hiperpolarizante derivado del endotelio^{41,42}. En un modelo de enfermedad renal crónica, la alicina redujo la hipertensión, el EO y mejoró la función renal por medio de la regulación del receptor a angiotensina II (Ang II) tipo II (AT2R), eNOS y la vía del factor nuclear eritroide-2/proteína 1 asociada al dominio ECH tipo Kelch (Nrf2/Keap1). Mediante el análisis *in silico* se concluyó que la alicina actúa en forma similar al losartán (antihipertensivo antagonista del AT1R)⁴³. En ratas diabéticas hipertensas, la alicina redujo la hipertensión por un mecanismo que implicó la apertura de un canal de potasio dependiente de trifosfato de adenosina y la participación del receptor de sulfonilurea tipo 2⁴⁴. En pacientes con hipertensión severa, la alicina demostró un efecto antihipertensivo 5 horas después de la administración y con una duración máxima de 5-14 horas⁴⁵.

INFARTO DE MIOCARDIO

El infarto de miocardio es la muerte del músculo cardíaco, producto de la obstrucción arterial, flujo

sanguíneo y el aporte de oxígeno, lo que lleva a la muerte de las células musculares. En un modelo de infarto de miocardio (isquemia-reperfusión) la alicina mejoró la función sistólica y diastólica del corazón. Además, redujo los valores de troponina I cardiaca, creatina cinasa (CK-MB), interleucina (IL) 6, IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en suero. Por el contrario, las actividades de SOD, catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx) aumentaron⁴⁶. Otro estudio reportó que la alicina mejora la viabilidad celular, reduce apoptosis y disminuye IL-6, TNF- α , Bax, caspasa 3, citocromo C, endotelina 1, factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF-1 α) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β); en contraste, se observó que la alicina incrementa la expresión de la proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B (Bcl-2) y eNOS⁴⁷.

HIPERTROFIA CARDIACA

La hipertrofia cardiaca es el incremento anormal de la masa cardiaca y/o el engrosamiento de la pared o el septo interventricular, en respuesta compensatoria a estímulos mecánicos y neurohormonales, que de mantenerse en forma crónica pueden ocasionar insuficiencia cardiaca. La hipertrofia cardiaca es uno de los principales factores de riesgo CV. Mediante ensayos *in vivo* e *in vitro* la alicina mejoró la función cardiaca y previno el crecimiento de los cardiomiocitos al regular la expresión del péptido natriurético cerebral y la cadena β de la miosina pesada. Además, reguló la autofagia vía fosfatidilinositol 3 cinasa/serina treonina cinasa/blanco de rapamicina en mamíferos y la vía proteína cinasa activada por mitógeno/cinasa regulada por señal extracelular/mTOR⁴⁸. Por otro lado, en células de endotelio microvascular cardiaco la alicina indujo la expresión de la molécula de adhesión celular endotelial y plaquetaria-1, la angiopoietina-2, el receptor β del factor de crecimiento derivado de plaquetas, la migración y la angiopoyesis. Además, la alicina redujo la apoptosis y la expresión de caspasa 3⁴⁹. Otros estudios reportaron que la alicina mejora la función cardiaca y disminuye la hipertrofia del ventrículo izquierdo y el espesor de la pared posterior. Así mismo, el tratamiento con alicina disminuyó la acumulación de colágeno intersticial y colágena I/III en el corazón. Adicionalmente, la alicina redujo el EO e incrementó la expresión de proteínas antioxidantes reguladas por la vía Nrf2/Keap1 (NADPH: quinona óxido-reductasa 1, hemooxigenasa 1, γ -glutamyl cisteína sintetasa, CAT, GPx y SOD-1)^{50,51}.

CARDIOPATÍA DIABÉTICA

La diabetes es una de las principales causas de insuficiencia cardiaca en ausencia de hipertensión, valvulopatías y enfermedad arterial coronaria. En animales diabéticos, la alicina mejoró la función hemodinámica del corazón y redujo la apoptosis de los cardiomiocitos al incrementar la expresión de Bcl-2 y disminuir Fas. Además, la alicina redujo la fibrosis miocárdica al bloquear la expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo y el TGF- β ⁵². En cultivo celular primario de endotelio de aorta sometido a condiciones de glucosa elevada e hipoxia, la alicina incrementó la viabilidad celular, redujo el EO, la expresión del factor nuclear kappa B (NF-kB), la subunidad Nox4 de la NADPH oxidasa, HIF-1 α y la actividad de la proteína cinasa C, lo que disminuyó el daño⁵³. En la nefropatía diabética, la alicina protegió al riñón al modular la presión arterial, EO, fibrosis, hipoxia y algunas proteínas de respuesta a hipoxia (HIF-1 α , factor de crecimiento de endotelio vascular, eritropoyetina [EPO] y receptor de EPO [EPO-R]) y la inflamación^{54,55}. Es posible que la protección al riñón inducida por la alicina se extienda al corazón, ya que está ampliamente descrito que el deterioro en la función renal inevitablemente afectará al riñón y viceversa.

ARRITMIA

Las alteraciones del ritmo cardiaco sinusal normal es lo que se denomina arritmia y son causantes de infarto cerebral e insuficiencia cardiaca. Una propiedad de la alicina que apoya su utilidad en las ECV son sus efectos antiarrítmicos y esto se demostró en ensayos *in vitro* analizando sus efectos sobre canales iónicos y sobre la duración del potencial de acción. En miocitos ventriculares aislados, la alicina inhibió la corriente transitoria de potasio hacia el medio extracelular (exterior) en forma dependiente de la dosis⁵⁶. En cultivo celular primario de cardiomiocitos la alicina inhibió la translocación del canal de calcio tipo L del retículo endoplásmico a la membrana celular. Estas evidencias sugieren que la alicina puede ser útil en el tratamiento de arritmias cardiacas, ya que regula la expresión y función de canales iónicos en células cardiacas. Se sabe que la pérdida o ganancia en la función de canales iónicos en pacientes se asocia con eventos de arritmia cardiaca⁵⁷.

Discusión

El abordaje de las ECV está enfocado en controlar, disminuir o revertir los factores de riesgo que son

Tabla 1. Efectos de la alicina sobre los factores de riesgo cardiovascular

Factor de riesgo	Efectos de la alicina
Dislipidemia y obesidad	– Disminuye obesidad, triglicéridos, colesterol total, LDL, placa aterosclerótica, grosor íntima-media carotídea, hiperhomocisteinemia, hiperinsulinemia e hipertensión – Aumenta los valores de HDL y la resistencia de LDL a la oxidación – Disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias y proteínas que estimulan la síntesis de ácidos grasos, por el contrario incrementa la expresión de proteínas involucradas en la lipólisis, oxidación de lípidos y termogénesis
Disfunción endotelial y estrés oxidante (EO)	– Mejora la función endotelial, incrementa la concentración de GSH y ON. Además, aumenta la expresión de SOD, eNOS y promueve la neovascularización – Disminuye el estrés oxidante, la actividad de NADPH oxidasa, la presión del ventrículo derecho y la apoptosis
Hipertensión arterial	– Incrementa la producción de vasodilatadores (ON y H₂S) – Disminuye el estrés oxidante y la hipertensión al regular la expresión de los receptores a angiotensina II (AT1R y AT2R)
Infarto de miocardio	– Mejora la función sistólica y diastólica del corazón, reduce la apoptosis y los valores de troponina I cardíaca, CK-MB, IL-6, IL-8 y TNF-α en suero. También disminuye el estrés oxidante y la expresión de Bax, caspasa 3, citocromo C, ET-1, HIF-1α y TGF-β
Hipertrofia cardíaca	– Mejora la función cardíaca, disminuye la hipertrofia cardíaca y la hipertrofia de la pared del ventrículo izquierdo, apoptosis y estrés oxidante, y regula la autofagia
Cardiopatía diabética	– Mejora la función hemodinámica del corazón, disminuye la hiperglucemia, hipertensión, estrés oxidante, apoptosis y fibrosis
Arritmia	– Regula la función y expresión de canales iónicos en miocitos cardíacos (canal de potasio y canal de calcio)

susceptibles de modificación^{10,11} y comúnmente combina tratamiento farmacológico con recomendaciones en cambio del estilo de vida^{9,12}. Hasta el momento este tipo de intervenciones han resultado poco exitosas, principalmente debido a que se requiere más de un tratamiento para el control de los factores de riesgo. Por ello, aún continúa la búsqueda de opciones terapéuticas que coadyuven a retrasar el desarrollo y progresión de las ECV, así como también que controlen los factores de riesgo que contribuyen a la enfermedad. La alicina es un compuesto derivado del ajo que ha demostrado efectos benéficos sobre dislipidemia, obesidad, disfunción endotelial, EO, hipertensión, infarto, cardiopatías e incluso sobre la arritmia cardíaca (Tabla 1). Estos efectos de la alicina son a nivel funcional y molecular e involucran la participación de mecanismos intracelulares y vías de señalización que protegen a varios componentes del sistema CV, como al corazón, vasos sanguíneos, pulmón, riñón e incluso al hígado, el cual juega un papel clave en el síndrome metabólico y en las dislipidemias (Fig. 2). Así, los efectos de la alicina se pueden resumir principalmente como efectos sobre la hiperglucemia, dislipidemia, EO, inflamación, fibrosis, agregación plaquetaria, ritmo cardíaco, apoptosis e hipertensión.

El efecto primario de la alicina parece ser como antioxidante y los múltiples efectos descritos pudieran deberse a un efecto indirecto, ya que puede actuar como un antioxidante bifuncional. Como antioxidante directo, la alicina puede reaccionar directamente con las ERO, radicales libres o actuar como sustrato para la síntesis de glutatión y/o reaccionar y ser conjugada con otras moléculas que de igual forma actúan como antioxidantes. Esto es apoyado por los estudios *in vivo*, que reportaron que la alicina reacciona con el glutatión para producir S-alil-mercaptoglutaratión, aunque también describieron que puede reaccionar con L-cisteína para producir S-alil-mercaptocisteína⁵⁸. Como antioxidante indirecto, la alicina puede actuar por medio de la regulación de la vía Nrf2/keap1 y la vía NF- κ B/inhibidor del factor NF- κ B^{39,50,51,55}, incrementando la expresión de enzimas antioxidantes y disminuyendo la expresión de citocinas proinflamatorias las cuales inducen la generación de ERO.

Una posible desventaja de la alicina es que su estabilidad es de corto plazo. Por ello mediante una reacción química utilizando la alicina y el captopril (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) fue sintetizado el S-alil-mercaptocaptopril (CPSSA), un compuesto estable que acopla la alicina y captopril, lo que

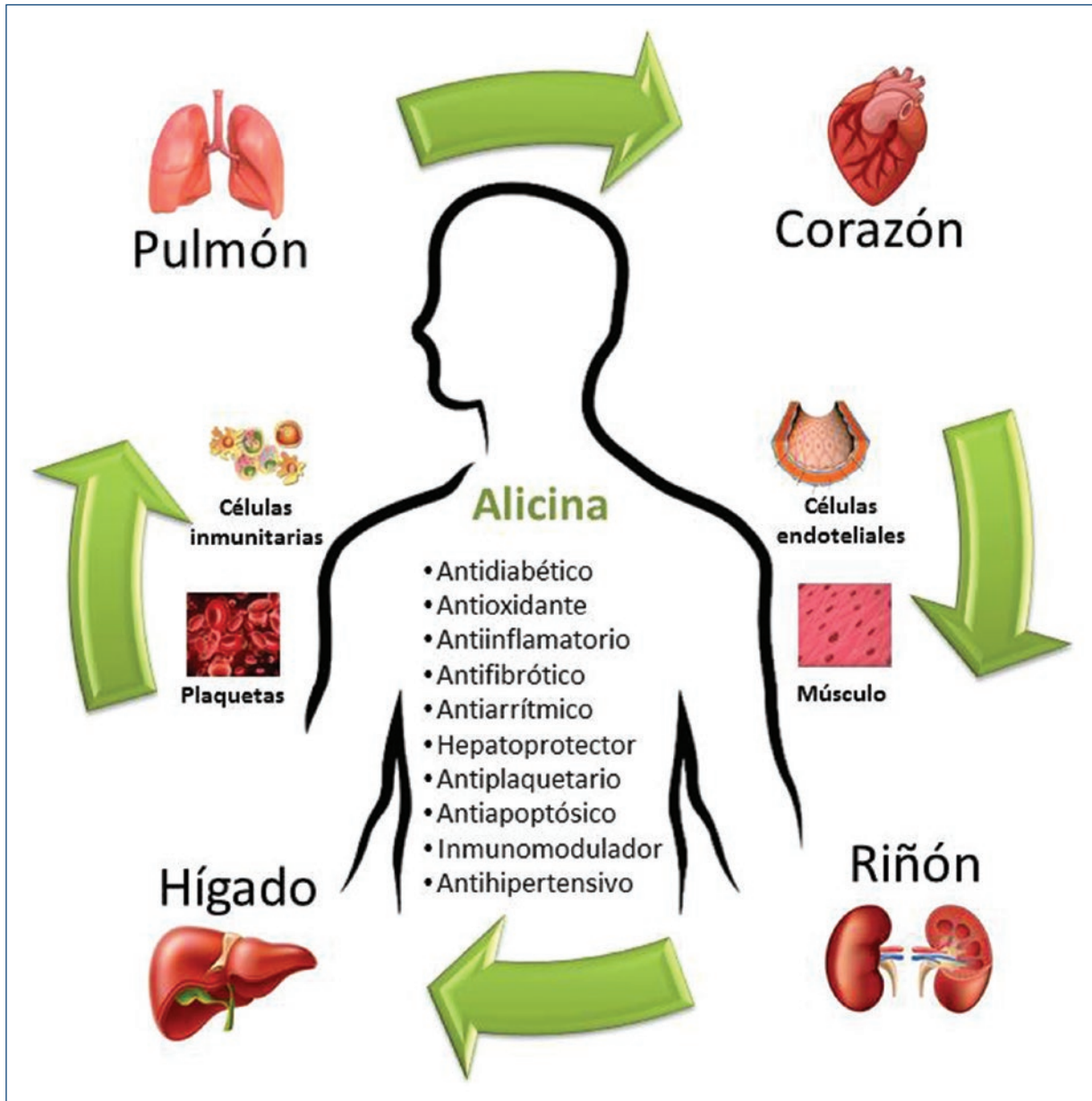


Figura 2. La alicina protege al pulmón, corazón, endotelio, riñón e hígado, mediante sus diversos efectos sobre los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

aumenta la vida media de la alicina. La actividad de el CPSSA fue evaluada en un modelo de síndrome metabólico y observaron disminución en la hipertensión, triglicéridos y en la homocisteína, lo que llevó a proponer el uso de esta nueva molécula conjugada, como un candidato para el tratamiento de las ECV^{59,60}. Sin embargo, actualmente hay varios estudios que continúan utilizando la alicina en distintos grados de pureza y es probable que por ello aún exista controversia respecto a cuál es la dosis o concentración óptima de la alicina

capaz de inducir efectos benéficos. A este respecto, la dosis de la alicina reportada para obtener efectos cardioprotectores en modelos experimentales es a dosis tan bajas como 8 mg/kg⁴⁴. En pacientes, las dosis utilizadas para obtener un efecto terapéutico está en un rango más amplio, el cual va de los 10 a los 40 mg/día y no se han documentado o descrito efectos adversos, ni mal olor, tanto en estudios a corto como a largo plazo^{24,25,45}. Considerando que las dosis utilizadas en modelos experimentales y en pacientes son muy similares,

han demostrado efectos cardioprotectores y hasta el momento no se han descrito efectos adversos, se recomienda realizar más estudios controlados con el objeto de documentar y buscar más evidencias científicas que apoyen el uso de la alicina como una opción farmacológica para el tratamiento de los factores de riesgo y los mecanismos patogénicos de las ECV.

Conclusión

La patogénesis y progresión de las ECV es multifactorial y compleja, razón por la cual se requiere de más de un tratamiento farmacológico y recomendaciones en cambio en el estilo de vida. La alicina es una molécula que ha mostrado diversos efectos benéficos sobre varios de los factores de riesgo de las ECV, por medio de la regulación de mecanismos y vías de señalización intracelular que mejoran la función CV y retrasan la progresión de las enfermedades. A pesar de ser limitados los estudios que demuestran su utilidad en clínica, las evidencias científicas disponibles hasta el momento sugieren que la alicina puede ser una opción terapéutica para el tratamiento de las ECV y sus factores de riesgo.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Badour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982-3021.
- Pereira-Rodríguez J, Peñaranda-Flores D, Reyes-Saenz A, Caceres-Arevalo K, Cañizares-Perez Y. Prevalence of cardiovascular risk factors in Latin America: a review of the published evidence 2010-2015. *Rev Mex Cardiol.* 2015;26(3):125-39.

- INEGI, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Características de las defunciones registradas en México durante enero a agosto de 2020. Comunicado de prensa INEGI, Núm. 61/21 [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 27 de enero de 2021. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pnles.pdf
- Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Int Mex.* 2018;34(6):910-23.
- Cui Z, Dewey S, Gomes AV. Cardioproteomics: advancing the discovery of signaling mechanisms involved in cardiovascular diseases. *Am J Cardiovasc Dis.* 2011;1(3):274-92.
- International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Executive Summary [Internet]. Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2016.
- Cruz Robles D, de la Peña Díaz A, Arce Fonseca M, García Trejo JJ, Pérez Méndez OA, Vargas Alarcón G. Genética y biología molecular de las cardiopatías congénitas y adquiridas. *Arch Cardiol Mex.* 2005;75(4):467-82.
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008.
- Gooding HC, Gidding S, Moran AE, Redmond N, Allen NB, Bacha F, et al. Challenges and Opportunities for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease Among Young Adults: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(19):e016115.
- Timmis A, Townsend N, Gale P, Torbica A, Lettino M, Petersen S, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J.* 2020;41(1):12-85.
- Jorge-Galarza E, Martínez-Sánchez F, Javier-Montiel CI, Medina-Urrutia AX, Posadas-Romero C, González-Salazar MC, et al. Control of blood pressure levels in patients with premature coronary artery disease: Results from the GEA Disease study. *J Clin Hypertens.* 2020;22(7):1253-62.
- Medina-Urrutia AX, Martínez-Sánchez F, Posadas-Romero C, Jorge-Galarza E, Martínez-Alvarado MDR, González-Salazar MC, et al. Metabolic control achievement in a population with premature coronary artery disease: results of the genetics of atherosclerotic disease study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820943374.
- Yuan H, Ma Q, Ye L, Piao G. The traditional medicine and modern medicine from natural products. *Molecules.* 2016;21(5):559.
- Suleria HAR, Butt MS, Khalid N, Sultan S, Raza A, Aleem M, et al. Garlic (*Allium sativum*): diet based therapy of 21st century-a review. *Asian Pac J Trop Dis.* 2015;5(4):271-8.
- Lawson LD, Hunsaker SM. Allicin bioavailability and bioequivalence from garlic supplements and garlic foods. *Nutrients.* 2018;10(7):812.
- Cardelle-Cobas A, Soria A, Corzo N, Villamiel M. A comprehensive survey of garlic functionality. *Garlic Consumption and Health.* 2010;5:642-9.
- Elkayam A, Mirelman D, Peleg E, Wilchek M, Miron T, Rabinkov A, et al. Comparison of the effects of allicin and enalapril on blood pressure, insulin and triglycerides levels in fructose-induced hyperinsulinemic-hyperlipidemic hypertensive rats. *Am J Hyper.* 2000;14:377-81.
- Elkayam A, Mirelman D, Peleg E, Wilchek M, Miron T, Rabinkov A, et al. The effects of allicin and enalapril in fructose-induced hyperinsulinemic hyperlipidemic hypertensive rats. *Am J Hyper.* 2001;14(4):377-81.
- Lu Y, He Z, Shen X, Xu X, Fan J, Wu S, et al. Cholesterol-lowering effect of allicin on hypercholesterolemic ICR mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:489690.
- Eilat S, Oestraicher Y, Rabinkov A, Ohad D, Mirelman D, Battler A, et al. Alteration of lipid profile in hyperlipidemic rabbits by allicin, an active constituent of garlic. *Coron Artery Dis.* 1995;6(12):985-90.
- Elkayam A, Mirelman D, Peleg E, Wilchek M, Miron T, Rabinkov A, et al. The effects of allicin on weight in fructose-induced hyperinsulinemic, hyperlipidemic, hypertensive rats. *Am J Hyper.* 2003;16:1053-6.
- Ali M, Al-Qattan KK, Al-Enezi F, Khanafer RMA, Mustafa T. Effect of allicin from garlic powder on serum lipids and blood pressure in rats fed with a high cholesterol diet. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2000;62(4):253-9.
- Saradeth T, Seidl S, Resch KL, Ernst E. Does garlic alter the lipid pattern in normal volunteers? *Phytomedicine.* 1994;1(3):183-5.
- Liu DS, Wang SL, Li JM, Liang ES, Yan MZ, Gao W. Allicin improves carotid artery intima-media thickness in coronary artery disease patients with hyperhomocysteinemia. *Exp Ther Med.* 2017;14(2):1722-6.
- Ashraf R, Aamir K, Shaikh AR, Ahmed T. Effects of garlic on dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2005;17(3):60-4.
- Lu J, Cheng B, Fang B, Meng Z, Zheng Y, Tian X, et al. Protective effects of allicin on 1, 3-DCP-induced lipid metabolism disorder in HepG2 cells. *Biomed Pharmacother.* 2017;96:1411-7.
- Shi X, Zhou X, Chu X, Wang J, Xie B, Ge J, et al. Allicin improves metabolism in high-fat diet-induced obese mice by modulating the gut microbiota. *Nutrients.* 2019;11(12):2909.
- Lee CG, Rhee DK, Kim BO, Um SH, Pyo S. Allicin induces beige-like adipocytes via KLF15 signal cascade. *J Nutr Biochem.* 2019;64:13-24.

29. Abramovitz D, Gavri S, Harats D, Levkovitz H, Mirelman D, Miron T, et al. Allicin-induced decrease in formation of fatty streaks (atherosclerosis) in mice fed a cholesterol-rich diet. *Coron Artery Dis*. 1999;10(7):515-9.
30. Gonen A, Harats D, Rabinkov A, Miron T, Mirelman D, Wilchek M, et al. The antiatherogenic effect of allicin: Possible mode of action. *Pathobiology*. 2005;72(6):325-34.
31. Dirsch VM, Kierner A, Wagner H, Vollmar AM. Effect of allicin and ajoene, two compounds of garlic, on inducible nitric oxide synthase. *Atherosclerosis*. 1998;139(2):333-9.
32. Liu DS, Gao W, Liang ES, Wang SL, Lin WW, Zhang WD, et al. Effects of allicin on hyperhomocysteinemia-induced experimental vascular endothelial dysfunction. *Eur J Pharmacol*. 2013;714(1-3):163-9.
33. Sun X, Ku D. Allicin in garlic protects against coronary endothelial dysfunction and right heart hypertrophy in pulmonary hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(5):H2431-8.
34. Chen X, Pang S, Lin J, Xia J, Wang Y. Allicin prevents oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury by inhibiting apoptosis and oxidative stress pathway. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):1-6.
35. Oktaviano YH, Pikir B, Alzahrá F, Al-Farabi MJ, Putri AY. Garlic extract (allicin) improves the proliferation of endothelial progenitor cell from patients with stable coronary artery disease. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020;8(A):65-9.
36. Oktaviano YH, Amadis M, Al-Farabi MJ. High dose allicin with vitamin C improves EPC migration from the patient with coronary artery disease. *Pharmacognosy J*. 2020;12(2):232-5.
37. Chen S, Tang Y, Qian Y, Chen R, Zhang L, Wo L, et al. Allicin prevents H₂O₂-induced apoptosis of HUVECs by inhibiting an oxidative stress pathway. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(1):1-8.
38. Chan JY, Tsui HT, Chung IY, Chan RY, Kwan YW, Chan SW. Allicin protects rat cardiomyoblasts (H9c2 cells) from hydrogen peroxide-induced oxidative injury through inhibiting the generation of intracellular reactive oxygen species. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(7):868-73.
39. Horev-Azaria L, Eliav S, Izigov N, Pri-Chen S, Mirelman D, Miron T, et al. Allicin up-regulates cellular glutathione level in vascular endothelial cells. *Eur J Nutr*. 2009;48(2):67-74.
40. Grune T, Scherat T, Behrend H, Conradi E, Brenke R, Siems W. Influence of *Allium sativum* on oxidative stress status a clinical investigation. *Phytomedicine*. 1996;2:205-7.
41. Cui T, Liu W, Chen S, Yu C, Li Y, Zhang JY. Antihypertensive effects of allicin on spontaneously hypertensive rats via vasorelaxation and hydrogen sulfide mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2020;128:110240.
42. Li W, Wang D, Song G, Zuo C, Qiao X, Qin S. The effect of combination therapy of allicin and fenofibrate on high fat diet-induced vascular endothelium dysfunction and liver damage in rats. *Lipids Health Dis*. 2010;9(1):1-7.
43. García-Trejo EMA, Arellano-Buendía AS, Sánchez-Reyes O, García-Arroyo FE, Argüello-García R, Loredó-Mendoza ML, et al. The beneficial effects of allicin in chronic kidney disease are comparable to losartan. *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1980.
44. Dubey H, Singh A, Patole AM, Tenpe CR, Ghule BV. Allicin, a SUR2 opener: possible mechanism for the treatment of diabetic hypertension in rats. *Rev Bras Farmacogn*. 2012;22(5):1053-9.
45. McMahon FG, Vargas R. Can garlic lower blood pressure? A pilot study. *Pharmacotherapy*. 1993;13(4):406-7.
46. Liu S, He Y, Shi J, Liu L, Ma H, He L, et al. Allicin attenuates myocardial ischemia reperfusion injury in rats by inhibition of inflammation and oxidative stress. *Transplant Proc*. 2019;51(6):2060-5.
47. Deng X, Yang P, Gao T, Liu M, Li X. Allicin attenuates myocardial apoptosis, inflammation and mitochondrial injury during hypoxia-reoxygenation: an in vitro study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):1-9.
48. Ba L, Gao J, Chen Y, Qi H, Dong C, Pan H, et al. Allicin attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR signaling pathways. *Phytomedicine*. 2019;58:152765.
49. Shi P, Cao Y, Gao J, Fu B, Ren J, Ba L, et al. Allicin improves the function of cardiac microvascular endothelial cells by increasing PECAM-1 in rats with cardiac hypertrophy. *Phytomedicine*. 2018;51:241-54.
50. Li XH, Li C, Xiang ZG, Hu JJ, Lu JM, Tian RB, et al. Allicin ameliorates cardiac hypertrophy and fibrosis through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26(6):457-65.
51. García-Trejo EM, Arellano-Buendía AS, Argüello-García R, Loredó-Mendoza ML, García-Arroyo FE, Arellano-Mendoza MG, et al. Effects of allicin on hypertension and cardiac function in chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:3850402.
52. Liu Y, Qi H, Wang Y, Wu M, Cao Y, Huang W, et al. Allicin protects against myocardial apoptosis and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*. 2012;19(8-9):693-8.
53. Wang SL, Liu D, Liang ES, Gao YH, Cui Y, Liu YZ, et al. Protective effect of allicin on high glucose/hypoxia-induced aortic endothelial cells via reduction of oxidative stress. *Exp Ther Med*. 2015;10(4):1394-400.
54. Arellano-Buendía AS, Tostado-González M, Sánchez-Reyes O, García-Arroyo FE, Argüello-García R, Tapia E, et al. Immunomodulatory effects of the nutraceutical garlic derivative allicin in the progression of diabetic nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2018;2018(19):3107.
55. Arellano-Buendía AS, Castañeda-Lara LG, Loredó-Mendoza ML, García-Arroyo FE, Rojas-Morales P, Argüello-García R, et al. Effects of allicin on pathophysiological mechanisms during the progression of nephropathy associated to diabetes. *Antioxidants*. 2020;2020(9):1134.
56. Cao H, Huang C, Wang X. Allicin inhibits transient outward potassium currents in mouse ventricular myocytes. *Exp Ther Med*. 2016;11(5):1896-900.
57. Han D, Xu L, Liu P, Liu Y, Sun C, Yin Y. Allicin disrupts cardiac Cav1.2 channels via trafficking. *Pharm Biol*. 2019;57(1):245-9.
58. Trio PZ, You S, He X, He J, Sakao K, Hou DX. Chemopreventive functions and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds. *Food Funct*. 2014;5(5):833-44.
59. Miron T, Rabinkov A, Peleg E, Rosenthal T, Mirelman D, Wilchek M. Allylmercaptocaptopril: A new antihypertensive drug. *Am J Hypertens*. 2004;17(1):71-3.
60. Oron-Herman M, Rosenthal T, Mirelman D, Miron T, Rabinkov A, Wilchek M, et al. The effects of S-allylmercaptocaptopril, the synthetic product of allicin and captopril, on cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2005;183:238-43.

Relación entre la disbiosis de la microbiota oral y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Relationship between oral microbiota dysbiosis and the atherosclerotic cardiovascular disease

Paulina Hernández-Ruiz^{1,2}, Héctor González-Pacheco³, Luis M. Amezcua-Guerra⁴ y Ma. Magdalena Aguirre-García^{1,2*}

¹Unidad de Investigación UNAM-INC, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; ²División de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Unidad de Cuidados Coronarios, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio; ⁴Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México

Resumen

Considerando la alta incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) en México y el mundo, la presente revisión proporciona un panorama general sobre la relación entre el desarrollo de periodontitis y la patogenia de estas enfermedades, describiendo aspectos sobre la alteración de la microbiota oral y los mecanismos asociados con el establecimiento de la respuesta inmunitaria local y sistémica en los pacientes con ECV. Además, proporciona las bases para considerar el análisis de la microbiota de la cavidad oral como un blanco terapéutico potencialmente útil en la regulación de la respuesta inmunitaria, lo que permitiría conseguir mejores pronósticos en pacientes con ECV.

Palabras clave: Microbiota oral. Enfermedades cardiovasculares. Periodontitis. Disbiosis. Inflamación.

Abstract

Considering the high incidence of cardiovascular disease (CVD) worldwide, the present review provides a general panorama of the relation between the pathogenesis of these diseases and the development of periodontitis. Specific associations are described between an altered oral microbiota (and associated mechanisms) and the local and systemic immune response in patients with CVD. Additionally, the basis is established for considering an imbalance in the microbiota of the oral cavity as a potentially useful therapeutic target for the regulation of the immune response, which could possibly allow for better therapeutic outcomes in the case of patients with CVD.

Keywords: Oral microbiota. Cardiovascular disease. Periodontitis. Dysbiosis. Inflammation.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa mundial de mortalidad, por lo que la

adecuada caracterización de los factores relacionados con su patogénesis es urgente. La periodontitis crónica es una condición altamente prevalente, particularmente

Correspondencia:

*Ma. Magdalena Aguirre-García
E-mail: maguirre@unam.mx

Fecha de recepción: 13-06-2021

Fecha de aceptación: 21-10-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000198

Disponible en internet: 17-06-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):371-376

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

en pacientes con ECV. Estudios emergentes han determinado los cambios en la microbiota oral (disbiosis) como un promotor importante de inflamación sistémica, la cual está estrechamente relacionada con la producción de metabolitos implicados en la patogenia de las ECV.

Microbiota, periodontitis y enfermedad cardiovascular

Las ECV y la periodontitis crónica son consideradas enfermedades de alta morbilidad; además, se estima que la tasa mundial de mortalidad relacionada con ECV es de alrededor del 31%¹. En México, las enfermedades cardíacas isquémicas representan la primera causa de mortalidad en hombres y la segunda causa en mujeres². En su caso, la periodontitis representa la quinta causa de morbilidad en el país, siendo más frecuente en el grupo de edad de 25 a 44 años³. Las ECV se definen como un grupo de desórdenes del tejido cardíaco y vasos sanguíneos, entre ellos el síndrome coronario agudo (SCA); mientras que la periodontitis es una inflamación crónica causada por microorganismos patógenos de la cavidad oral, misma que se encuentra asociada al daño del tejido conjuntivo de soporte de los órganos dentarios, provocando la pérdida de estos^{4,5}.

En humanos se han identificado diferentes nichos colonizados por microorganismos que, de forma general, se denomina microbiota. El término microbiota define el conjunto de bacterias, hongos, virus y arqueas que conviven en una relación simbiótica con el hospedero. Los principales nichos están en el intestino, vagina, córnea, piel y, de forma particular, la cavidad oral.

La microbiota de la cavidad oral está compuesta por cerca de 700 especies bacterianas diferentes. Es importante reconocer que la diversidad de la microbiota oral difiere del sitio anatómico específico, por ejemplo: las muestras de placa dentobacteriana supragingival o subgingival, mucosa, lengua y saliva son diferentes, así como la condición sistémica relacionada, dieta, edad y estilo de vida del hospedero^{4,6-9}. En un estado de normalidad o «eubiosis» se identifican cinco tipos de *phyla* predominantes que colonizan el cuerpo humano y específicamente, la cavidad oral: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* y *Actinobacteria*; se ha determinado que estos microorganismos se presentan de forma simbiótica o antagónica considerando el tipo de especie referida, siendo así que su alteración genera un estado de enfermedad en el hospedero¹⁰. En general, se sabe que la alteración de la microbiota del hospedero, conocida con el término de «disbiosis»,

genera una endotoxemia leve y persistente debido a que los microorganismos patógenos y sus productos tienen la capacidad de entrar a circulación y generar una respuesta inflamatoria sistémica⁴⁻⁶.

Por su parte, el desarrollo de la periodontitis está relacionado con la presencia de una microbiota oral de mayor diversidad en comparación con individuos sanos; esta diversidad filogenética se encuentra relacionada con las diferentes características clínicas de dicha condición^{4,11}. Previo al establecimiento de las técnicas de secuenciación genómica de nueva generación se había relacionado el desarrollo de la periodontitis con un complejo formado únicamente por tres microorganismos: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia*; sin embargo, con el advenimiento de estos ensayos se ha establecido que la disbiosis de la microbiota oral presente en individuos con periodontitis muestra una abundancia mayor de especies, enfatizando una relación entre géneros como *Treponema*, *Porphyromonas*, *Prevotella* y *Fusobacterium*¹¹⁻¹³.

Respuesta inmunitaria en la periodontitis

Considerando la acción de los microorganismos patógenos en la respuesta inmunitaria sistémica que se genera en pacientes con periodontitis, particularmente se ha descrito la acción de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* sobre la activación del complejo del inflammasoma. El inflammasoma es un complejo citosólico que resulta de la oligomerización de dominios posterior a la señalización de receptores tipo NOD (*nucleotide oligomerization domain*) y que finalmente resulta en la maduración de interleucina (IL) 1 β e IL-18. De igual forma, *A. actinomycetemcomitans* induce la respuesta del ligando del receptor activador del factor nuclear κ B asociado a citocinas como IL-6, IL-17 y factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), los cuales están relacionados con la resorción ósea¹⁴⁻¹⁶. Por otra parte, se ha atribuido que *P. gingivalis* estimula los receptores tipo toll 4 y citocinas IL-1 β , IL-12 y IL-23, además de la ya comentada activación del inflammasoma, aumentando la respuesta inmunogénica^{17,18}.

Relación entre la enfermedad cardiovascular y la periodontitis

Existen distintos análisis de la microbiota de la cavidad oral que muestran una disbiosis en la periodontitis y su repercusión en el incremento del riesgo de condiciones sistémicas como las ECV, considerando a la respuesta inmunitaria local y sistémica

generadas, la translocación de periodontopatógenos, así como los productos bacterianos en circulación y el metabolismo de lípidos asociado a la formación de la placa ateromatosa, el cual se encuentra relacionado con concentraciones elevadas de colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low density lipoproteins*), los que condicionan un mayor riesgo de aterosclerosis, responsable de la patogénesis de las ECV^{19,20}.

En este punto, se ha detallado una relación causal entre la periodontitis y el desarrollo de ECV, dirigido a enfatizar la inflamación sistémica generada debido a que los periodontopatógenos como *P. gingivalis* poseen antígenos como Rgp-gingipain, similares a epítopos que provienen de la oxidación del LDL (Cu-OxLDL, «LDL oxidada por cobre», y MDA-LDL, «LDL modificada por malondialdehído»), que resultan en una respuesta de anticuerpos de reacción cruzada que inducen disfunción endotelial, inflamación sistémica y aterogénesis. Cabe mencionar que las LDL oxidadas han sido identificadas localmente en encía y líquido gingival crevicular; además se han referido como marcador de riesgo en los SICA^{21,22}. También se ha sugerido que la oxidación de las LDL promueve la formación de macrófagos espumosos, mismos que al desarrollar un proceso de apoptosis, generan la liberación de cristales de colesterol, responsables de la activación del inflammasoma y con ello, de la liberación de IL-1 β e IL-18 que induce la formación de la placa ateromatosa²³.

La microbiota oral presente en pacientes con periodontitis provoca la translocación de productos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS), que promueve una respuesta inflamatoria sistémica relacionada con aterosclerosis y ECV. Al analizar el LPS en el suero de pacientes diagnosticados con periodontitis y ECV, se ha encontrado una relación positiva, así como una asociación entre los niveles de LPS en la saliva y suero, sugiriendo la translocación de bacterias gramnegativas o de sus factores de virulencia hacia la circulación sistémica²⁴. En asociación con los niveles de LPS, en el suero de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST se observa el incremento en el número de monocitos con marcadores en superficie CD14+ y CD16+, los cuales son responsables de la producción de citocinas proinflamatorias. Otro factor que sustenta la translocación de la microbiota oral hacia la circulación sistémica es la identificación de géneros como *Rothia*, *Granulicatella* y *Propionibacterium* en las placas ateromatosas de pacientes con aterosclerosis²⁵.

De forma general, se ha descrito que el desarrollo de un proceso infeccioso afecta el equilibrio de las

lipoproteínas en el hospedero, debido a su capacidad de unión con el LPS para su neutralización; es importante mencionar que entre el 80 y el 90% del LPS en circulación se encuentra unido a lipoproteínas, mientras que el 10 a 20% restante permanece libre^{26,27}. Tal como se mencionó previamente, el desarrollo de la periodontitis se debe en su mayoría a microorganismos gramnegativos; de este modo, se ha detallado la asociación existente entre el LPS presente en sujetos con periodontitis y los diferentes tipos de lipoproteínas.

En sujetos con periodontitis, la unión de LPS a las diferentes clases de lipoproteínas ha sido estimada en un 41% con las lipoproteínas de muy baja densidad (V-LDL, *very low density lipoproteins*) y del 34% con el resto de las lipoproteínas; dicha asociación promueve una disminución abrupta de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoproteins*), modificando su función antiaterogénica²⁷. De este modo, la periodontitis se ha relacionado con una baja concentración de HDL y apolipoproteína A1, así como una mayor concentración de LDL/V-LDL y apolipoproteína B²⁸. Se ha enfatizado la actividad proaterogénica de la V-LDL al incrementar la activación de macrófagos, promover la expresión de TNF y la formación de células espumosas; en efecto, se ha descrito una correlación entre el incremento en la concentración de LPS y una elevada concentración de V-LDL, promoviendo también la expresión de TNF, IL-6 y CD14, así como elevación de los niveles de proteína C reactiva en sujetos con periodontitis²⁹. Cabe resaltar que la presencia de LPS asociado a una baja concentración de HDL y una alta concentración de proteína C reactiva e IL-6 representa un factor predictor de un evento cardiovascular incidente; incluso se ha logrado establecer la correlación de algunos géneros bacterianos como *Parvimonas*, *Capnocytophaga* y *Catonella* con dichos marcadores inflamatorios en sujetos con aterosclerosis³⁰⁻³².

Eje oral-intestinal

Existen análisis en modelos animales y humanos dirigidos a establecer la relación entre la microbiota oral y la intestinal, también conocido como el eje oral-intestinal. En efecto, se ha determinado la presencia de ADN de periodontopatógenos en muestras de heces, lo cual sustenta que algunos microorganismos provenientes de la cavidad oral son resistentes al medio ácido del estómago. Además, se ha encontrado que *P. gingivalis* predispone a un cambio en la proporción entre *Firmicutes* y *Bacteroidetes* en el microbioma intestinal³³⁻³⁵. Estos factores contribuyen a la disbiosis

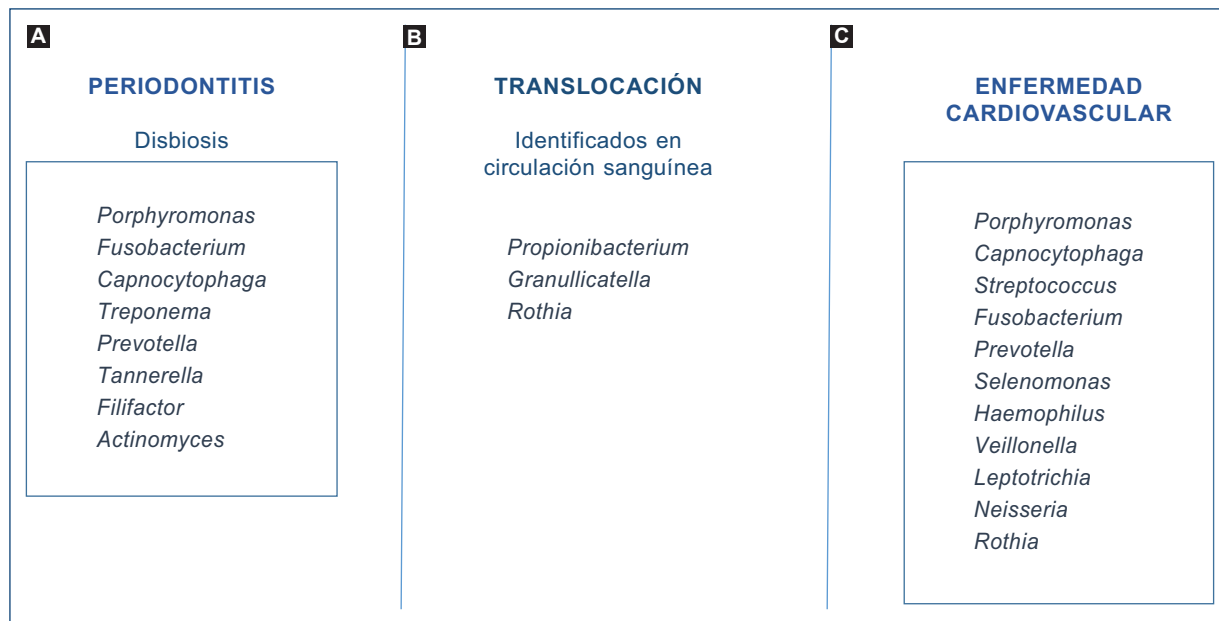


Figura 1. A: microbiota de cavidad oral asociada a enfermedades y translocación. Se identifican los géneros de cavidad oral asociados un estado de disbiosis. **B:** géneros aislados de placas ateromatosas, los cuales fueron identificados en circulación sanguínea. **C:** géneros de cavidad oral identificados como factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

de la microbiota intestinal, la cual se relaciona con un riesgo cardiovascular aumentado debido a la alteración de la barrera intestinal, la cual influye en la absorción de compuestos producidos por la microbiota intestinal; tal es el caso de la trimetilamina (TMA), molécula asociada con el metabolismo de compuestos provenientes de la dieta como fosfatidilcolina y L-carnitina. La TMA se absorbe y es oxidada en el hígado por la enzima monooxigenasa-3, formando el óxido de trimetilamina (TMAO)³⁶. Este metabolito es cuantificado en plasma y ha sido descrito como un importante marcador de riesgo de ECV, relacionado con el desarrollo de la placa ateromatosa por la alteración funcional que induce en las células endoteliales y la hiperreactividad de las plaquetas. También se ha observado el impacto del TMAO sobre el metabolismo del colesterol mediante el decremento en la síntesis de ácidos biliares; así mismo, el TMAO promueve la formación de macrófagos espumosos y puede facilitar la activación del inflammasoma³⁷⁻⁴¹. La cuantificación de niveles elevados de TMAO se ha relacionado con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes diagnosticados con ECV e, incluso, pacientes diagnosticados con SICA que inicialmente presentaron niveles normales de troponinas mostraron altos niveles de TMAO⁴⁰. Mediante el análisis de la composición de la microbiota intestinal, caracterizada por la porción 16s ARNr, se determinó que los sujetos

que presentaban una mayor proporción de microorganismos del género *Prevotella* mostraron una mayor concentración del TMAO en plasma³⁶.

De igual forma, se ha detallado que la presencia de LPS en circulación debido a una pérdida de la continuidad de la barrera intestinal es un factor pronóstico en el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares mayores o MACE (*major adverse cardiovascular events*), relacionados con el desarrollo de un proceso inflamatorio grave que promueve fibrosis e insuficiencia cardíaca postinfarto. Dicha afirmación fue comprobada en un análisis de seguimiento a tres años en sujetos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, donde se analizó la concentración de LPS postinfarto en relación con la diversidad bacteriana identificada en sangre periférica mediante el análisis de la subunidad 16s ARNr. En ese estudio se observó que los sujetos con infarto presentaron una mayor diversidad de especies en comparación con sujetos sanos, identificando especies provenientes de microbiota intestinal y oral, así como una elevación en la concentración de LPS hacia el día 2 postinfarto, misma que demostró una correlación positiva con el desarrollo de MACE. El mismo análisis sustenta esta hipótesis considerando un modelo animal, donde se detalla una menor expresión de ocludinas en biopsias de tejido intestinal de ratones, respaldando que la pérdida de la

barrera intestinal se ve afectada por la hipoperfusión postinfarto. De este modo, se propone la aplicación de terapias antibióticas postinfarto, comprobando que en biopsias de tejido cardíaco en ratones tratados con polimixina B existía una zona de necrosis cardíaca menor que en aquellos animales sin terapia antibiótica⁴². La consideración de una terapia antibiótica en humanos fue propuesta anteriormente en la cohorte denominada TIPTOP, donde se estableció una terapia con doxiciclina en pacientes con infarto agudo de miocardio y disfunción ventricular izquierda; en sus hallazgos determinaron un mejor pronóstico de los sujetos con terapia antibiótica en comparación con sujetos control, basados en parámetros clínicos que definen una respuesta inflamatoria y fibrosis menores⁴³.

Un modelo potencial de interacción entre la microbiota oral asociada a periodontitis crónica y el desarrollo de ECV se presenta en la **figura 1**; se detallan aquellos géneros asociados al desarrollo de periodontitis (columna A), aquellos géneros que migran a circulación sanguínea y que fueron aisladas de placas ateromatosas (columna B), así como géneros provenientes de cavidad oral identificados como factor de riesgo en la patología de ECV (columna C).

Conclusiones

Desde un punto de vista particular concluimos que, si bien existe evidencia de que la respuesta inmunitaria ante patógenos se debe a una variedad considerable de patobiontes, consideramos que el desarrollo de periodontitis puede establecer una disbiosis en el hospedero que resulta en endotoxemia leve y persistente, exacerbando la respuesta inflamatoria sistémica que coadyuva al desarrollo de las ECV y que se asocia con un alto riesgo de eventos cardiovasculares incidentes. Por tal motivo, es de suma importancia considerar el análisis de la microbiota de la cavidad oral como un blanco terapéutico útil en la regulación de la respuesta inmunitaria, lo que permitiría conseguir mejores pronósticos en pacientes con ECV.

Financiamiento

El presente trabajo fue realizado como parte de la tesis de doctorado de Paulina Hernández Ruiz, alumna del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, apoyada con la beca CONACyT (México, 958947). Agradecemos el apoyo del proyecto DGAPA-PAPIIT (IN218619) financiado a MMA-G.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. World Health Organization; 11 junio 2021. Disponible en: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. INEGI. Mortalidad [Internet]. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2020. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/mortalidad>
3. Distribución de casos nuevos de enfermedad por grupos de edad [Internet]. México: Gobierno de México; 2019. Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2019/morbilidad/nacional/distribucion_casos_nuevos_enfermedad_grupo_edad.pdf
4. Ai D, Huang R, Wen J, Li C, Zhu J, Xia LC. Integrated metagenomic data analysis demonstrates that a loss of diversity in oral microbiota is associated with periodontitis. *BMC Genomics*. 2017;18(Suppl 1):1041.
5. Jonsson AL, Bäckhed F. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(2):79-87.
6. Al-Ghuthaimel H, Riba H, Al-Kahtani S, Al-Duhaimi S. Common periodontal diseases of children and adolescents. *Int J Dent*. 2014;2014:850674.
7. Franzosa EA, Hsu T, Sirota-Madi A, Shafquat A, Abu-Ali G, Morgan XC, et al. Sequencing and beyond: integrating molecular 'omics' for microbial community profiling. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(6):360-72.
8. Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci*. 2017;59(2):201-6.
9. Belström D. The salivary microbiota in health and disease. *J Oral Microbiol*. 2020;12(1):723975.
10. Moon JH, Lee JH. Probing the diversity of healthy oral microbiome with bioinformatics approaches. *BMB Rep*. 2016;49(12):662-70.
11. Takeshita T, Kageyama S, Furuta M, Tsuboi H, Takeuchi K, Shibata Y, et al. Bacterial diversity in saliva and oral health-related conditions: the Hisayama Study. *Sci Rep*. 2016;6:22164.
12. Holmström P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH, et al. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J Oral Microbiol*. 2017;9(1):1332710.
13. Larsen JM. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*. 2017;151(4):363-74.
14. Ennibi OK, Claesson R, Akkoui S, Reddahi S, Kwamin F, Haubek D, et al. High salivary levels of JP2 genotype of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* is associated with clinical attachment loss in Moroccan adolescents. *Clin Exp Dent Res*. 2019;5(1):44-51.
15. Lu A, Wu H. Structural mechanisms of inflammasome assembly. *FEBS J*. 2015;282(3):435-44.
16. Melgar-Rodríguez S, Díaz-Zúñiga J, Álvarez C, Rojas L, Monasterio G, Carvajal P, et al. Serotype b of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* increases osteoclast and memory T-lymphocyte activation. *Mol Oral Microbiol*. 2016;31(2):162-74.
17. Díaz-Zúñiga J, Monasterio G, Álvarez C, Melgar-Rodríguez S, Benítez A, Ciuchi P, et al. Variability of the dendritic cell response triggered by different serotypes of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* or *Porphyromonas gingivalis* is toll-like receptor 2 (TLR2) or TLR4 dependent. *J Periodontol*. 2015;86(1):108-19.
18. Liljestrand JM, Paju S, Buhlin K, Persson GR, Sarna S, Nieminen MS, et al. Lipopolysaccharide, a possible molecular mediator between periodontitis and coronary artery disease. *J Clin Periodontol*. 2017;44(8):784-92.
19. Rydén L, Buhlin K, Ekstrand E, de Faire U, Gustafsson A, Holmer J, et al. Periodontitis increases the risk of a first myocardial infarction: A report from the PAROKRANK study. *Circulation*. 2016;133(6):576-83.

20. Trøseid M. Gut microbiota and acute coronary syndromes: ready for use in the emergency room? *Eur Heart J*. 2017;38(11):825-7.
21. Liljestrand JM, Paju S, Pietiäinen M, Buhlin K, Persson GR, Nieminen MS, et al. Immunologic burden links periodontitis to acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2018;268:177-84.
22. Buhlin K, Holmer J, Gustafsson A, Hörkkö S, Pockley AG, Johansson A, et al. Association of periodontitis with persistent, pro-atherogenic antibody responses. *J Clin Periodontol*. 2015;42(11):1006-14.
23. Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers. *Circ Res*. 2015;116(2):307-11.
24. Lundmark A, Hu YOO, Huss M, Johannsen G, Andersson AF, Yucel-Lindberg T. Identification of salivary microbiota and its association with host inflammatory mediators in periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:216.
25. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(Suppl 1):4592-8.
26. Levels J, Lemaire L, Van den Ende A, Van Deventer S, Van Lanschot J. Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure. *Crit Care Med* 2003;31:1647-53.
27. Kallio KA, Buhlin K, Jauhiainen M, Keva R, Tuomainen AM, Klinge B, et al. Lipopolysaccharide associates with pro-atherogenic lipoproteins in periodontitis patients. *Innate Immun*. 2008;14(4):247-53.
28. Junggren S, Bengtsson T, Karlsson H, Starkhammar Johansson C, Palm E, Nayeri F, et al. Modified lipoproteins in periodontitis: a link to cardiovascular disease? *Biosci Rep*. 2019;39(3):BSR20181665.
29. Kallio KA, Hyvärinen K, Kovanen PT, Jauhiainen M, Pussinen PJ. Very low density lipoproteins derived from periodontitis patients facilitate macrophage activation via lipopolysaccharide function. *Metabolism*. 2013;62(5):661-8.
30. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1433-9.
31. Fåk F, Tremaroli V, Bergström G, Bäckhed F. Oral microbiota in patients with atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):573-8.
32. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):24-38.
33. Ufnal M, Pham K. The gut-blood barrier permeability - A new marker in cardiovascular and metabolic diseases? *Med Hypotheses*. 2017;98:35-7.
34. Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, et al. Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of Enterobacteria to the liver. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134234.
35. Arimatsu K, Yamada H, Miyazawa H, Minagawa T, Nakajima M, Ryder MI, et al. Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota. *Sci Rep*. 2014;4:4828.
36. Ussher JR, Lopaschuk GD, Arduini A. Gut microbiota metabolism of L-carnitine and cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):456-61.
37. Kitai T, Tang WHW. The role and impact of gut microbiota in cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(10):799-800.
38. Tang WH, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1575-84.
39. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(5):576-85.
40. Li XS, Obeid S, Klingenberg R, Gencer B, Mach F, Räber L, et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide in acute coronary syndromes: a prognostic marker for incident cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Eur Heart J*. 2017;38(11):814-24.
41. Amar J, Lange C, Payros G, Garret C, Chabo C, Lantieri O, et al. D.E.S.I.R. Study Group. Blood microbiota dysbiosis is associated with the onset of cardiovascular events in a large general population: the D.E.S.I.R. study. *PLoS One*. 2013;8(1):e54461.
42. Zhou X, Li J, Guo J, Geng B, Ji W, Zhao Q, et al. Gut-dependent microbial translocation induces inflammation and cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Microbiome*. 2018;6:66.
43. Cerisano G, Buonamici P, Valentini R, Sciagrà R, Raspanti S, Santini A, et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodelling: the TIPTOP trial. *Eur Heart J*. 2014;35(3):184-91.

Hypertrophic cardiomyopathy. Proposal for a new classification

Miocardiópatía hipertrófica. Propuesta de una nueva clasificación

Guillermo A. Llamas-Esperón^{1*}, and Guillermo Llamas-Delgado²

¹Leadership of the Department of Interventional Cardiology; ²Research Institute. Hospital Cardiológica Aguascalientes, Aguascalientes, Mexico

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a clinical condition, but its name has been subjected to frequent changes over the years, largely because of its morphological and functional heterogeneity, which leads the clinician who is focused on its study to have difficulty in understanding how to diagnose it and when and how to treat it. Regarding its name, it has been called in more than 75 different ways, and it has been classified with difficulty through echocardiography for more than 40 years. Today, it is necessary to understand that the diverse phenotypic behavior, as well as the evolutionary stages of the disease, must be approached in a practical and effective way, so that it is easier to understand its clinical behavior and prognosis, as well as the therapeutic needs in each particular case. We review the aspects related to the name of the condition and propose a new classification that could provide the clinical and surgical cardiologist a better understanding of HCM in its various morphological and functional aspects.

Keywords: Cardiomyopathies. Hypertrophic cardiomyopathy. Classification.

Resumen

La Miocardiópatía Hipertrófica es una entidad clínica que ha sido sometida durante años a cambios frecuentes en su denominación, en gran parte consecuencia de su heterogeneidad morfológica y funcional, lo que hace que el clínico enfocado a su estudio, tenga dificultad en el entendimiento de cómo hacer el diagnóstico y cuándo y cómo tratarle. Nominativamente ha sido llamada de más de 75 formas diferentes y clasificada con dificultad mediante ecocardiografía hace ya más de 40 años. Hoy en día es necesario entender que su comportamiento fenotípico diverso así como las etapas evolutivas de la enfermedad, deben ser abordadas de una forma práctica y eficaz, de tal forma que ello facilite el entendimiento de su comportamiento clínico y su pronóstico, así como de las necesidades terapéuticas en cada caso en particular. Se hace una revisión de los aspectos nominativos de la entidad y proponemos una nueva clasificación que podría facilitar al cardiólogo clínico y quirúrgico un mejor entendimiento de la Miocardiópatía Hipertrófica en sus diversas formas morfológicas y funcionales.

Palabras clave: Miocardiópatías. Miocardiópatía hipertrófica. Clasificación.

Correspondence:

*Guillermo A. Llamas-Esperón

E-mail: galle@cardiologica.com.mx

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 25-09-2021

Date of acceptance: 23-11-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000301

Available online: 17-06-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):377-389

www.archivoscardiologia.com

Introduction

The nomenclature and Classification of Cardiomyopathies have had constant changes since 1961, when Goodwin et al.¹ published what may be considered the first descriptive article of the clinical aspects of cardiomyopathies, which from the pathophysiological point of view were divided into congestive, constrictive and/or obliterative and obstructive. As early as 1957, Bridgen² had coined the term “*Cardiomyopathy*” when referring to non-coronary heart disease, restricting the term “myocarditis” only to encompass patients with inflammatory disease of infectious etiology. In 1980, the World Health Organization (WHO) defined cardiomyopathies as a disease of the cardiac muscle whose cause was unknown³ and in 1995 the WHO together with the International Society and Federation of Cardiology (ISFC) developed the Task Force for the Definition and Classification of Cardiomyopathies (CM) and expanded the classification to include all the diseases that affected the cardiac muscle (myocardial diseases associated with myocardial dysfunction) taking into account both, the etiology and the dominant pathophysiological pattern⁴, and they included in it: dilated cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy (HCM), restrictive cardiomyopathy and for the 1st time they added arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, which had been described in 1982⁵. It was until 2006, when Maron et al., endorsed by the American Heart Association (AHA), proposed a classification and sub-classification, where primary cardiomyopathy (which affects only or primarily the heart muscle) could be named according to its origin as genetic, mixed and acquired, providing a description of each one. HCM was defined as a genetic primary CM, and its origin was attributed to various mutations of sarcomeric proteins encoded by 11 genes⁶.

In 2008, the European Society of Cardiology (ESC) defined them as a disorder in which the cardiac muscle was structurally and functionally abnormal, in the absence of coronary disease, hypertension, valvular heart disease, and structural congenital disease that were strong enough to cause a myocardial abnormality. They grouped them into morphological and functional phenotypes and they subclassified them into familiar and unfamiliar forms. They also ruled out the possibility of including channelopathies within the classification (as suggested by the AHA) as they considered that there were no arguments supporting it⁷.

In 2011, The American College of Cardiology, together with the AHA, endorsed their classification published 5 years before, with the participation of Maron himself⁸.

Two years later, the MOGE(S) classification for Cardiomyopathies appeared, and it included a phenogenotypic nomenclature system endorsed by the World Heart Federation, and which attempted to use a descriptive system of nomenclature and notation applied to diagnosis in the clinical practice (like the one used in oncological diseases) based on the knowledge of the genetics and pathophysiology of each cardiomyopathy, and they also placed the acronym S to refer to the functional class of the described condition⁹. Despite everything, in the European Guidelines for the Diagnosis and Treatment of HCM published in 2014, little value was given to the MOGE(S) Classification, and they adopted the recommendations of the ESC itself. They defined them with morphological and functional criteria with the family/genetic and non-family/non-genetic subtypes regardless of the presence of extra-cardiac disease. HCM was defined by the presence of an increase in the thickness of the left ventricular wall which cannot be explained by abnormal overload conditions (Fig. 1).

HCM

The first description of HCM was made by Schmincke et al. in 1907 in autopsy results¹⁰. In 1957, Brock called it aortic subvalvular stenosis¹¹, and in the same year, Donald Teare published his descriptive article of nine autopsy cases, which he had described as asymmetric cardiac hypertrophy in young adults; seven had suffered sudden death. He described the disorganization of the myocardial fibers for the 1st time and he even classified it as a muscular hamartoma¹². In 1962 in Mexico, Fishleder et al. described the clinical, auscultatory and exploratory findings in patients that they considered had a dynamic subaortic stenosis¹³. In 1964, Braunwald, Morrow et al. delineated the condition that they called idiopathic hypertrophic subaortic stenosis, based on analyzes of 64 patients¹⁴. That same year, Cohen et al. called it Obstructive HCM (oHCM) for the 1st time¹⁵. It should be mentioned here that, to date, the disease has been called in more than 75 different ways, which has generated greater confusion in its understanding¹⁶.

Today, we know that HCM is a hereditary disease transmitted in an autosomal dominant manner, characterized by an inexplicable hypertrophy of the myocardium, which has an estimated phenotypic prevalence of 1 in 500 (2/1000) in an urban adult population¹⁷ with a similar prevalence in different continents and countries and a possible genotypic prevalence of 1 in 200 (5/1000)¹⁸ which places it probably as the most

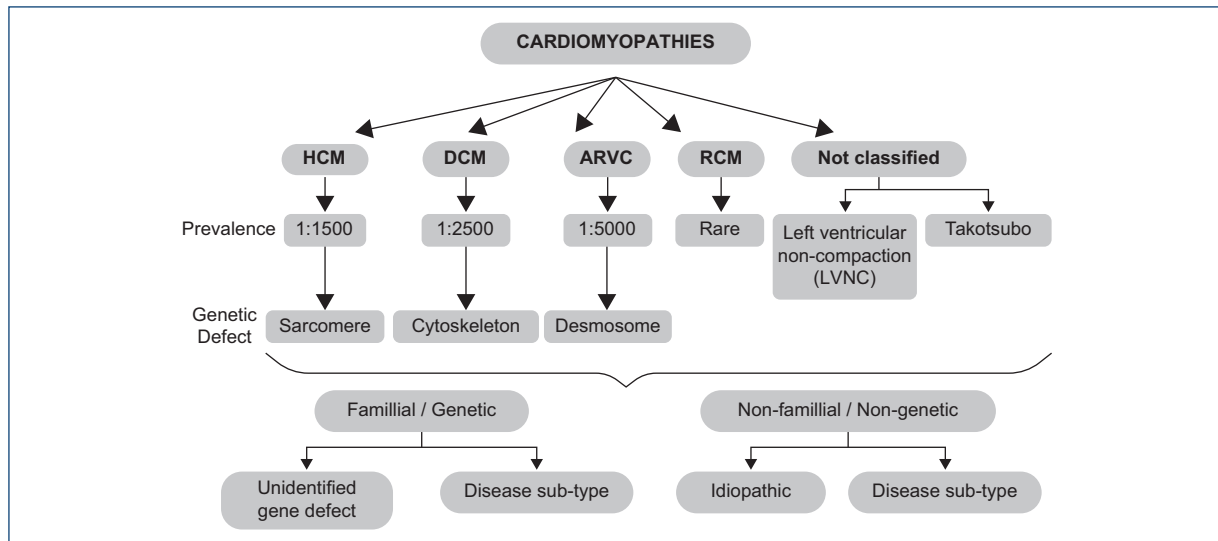


Figure 1. Classification of cardiomyopathies according to the European Society of Cardiology in 2008. HCM: hypertrophic cardiomyopathy, DCM: dilated cardiomyopathy, ARVC: arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, RCM: restrictive cardiomyopathy.

common of the genetic heart diseases¹⁹. To support this last hypothesis, there are several avenues of evidence, such as the fact that pathogenic sarcomere genes are more common in the general population than previously thought, as well as the fact that the genetic tests with a greater capacity that are carried out today have defined a new subgroup of patients, who don't have clinical expression or left ventricular hypertrophy (*positive genotype, negative phenotype*); and on the other hand, thanks to the image technology currently used, such as cardiac magnetic resonance imaging (MRI), the recognition of some HCM phenotypes that are difficult to delineate by means of 2D echocardiography (ECHO), is more feasible. In addition, it should be remembered that previous prevalence studies did not consider the hereditary nature of the disease, whereas now it is common to perform a family detection. So far, a little more than 11 genes, which may encode more than 1500 mutations in cardiac sarcomere proteins, have been identified. Around 60% of young and adult patients with HCM have one of these mutations and 5-10% are caused by another type of metabolic or neuromuscular genetic alteration. Its origin is still unknown in 25-30% of the patients.

Classification of HCM

The WHO determined to use the term HCM as it is considered the most accurate term to describe this

primary hypertrophy that can occur with or without dynamic left ventricular outflow tract obstruction. Therefore, today, it has been classified from the hemodynamic point of view, into two large groups:

The obstructive form

Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, which shows an obstruction to the LVOT which can be present at rest (*persistent*), can be *latent* (absent at rest but provoked by some maneuver or effort) or *labile* (variable). The first two (resting and latent) represent 70% of the cases. The two most common forms of obstruction are the one that is classified as subaortic (which is more frequent and is related to an LVOT obstruction, and the mid-ventricular, in which the obstruction, in case it is present, is precisely mid-ventricular). The LVOT obstruction may be conditioned either by the systolic anterior motion (SAM) of the anterior leaflet or posterior leaflet of the mitral valve, or it may be conditioned by alterations or malposition of the papillary muscle and/or the chordae tendineae, which by a drag (Venturi effect) causes an incomplete support on the septum, which also frequently favors the appearance of insufficiency of the mitral valve. The *mid-ventricular* obstruction can be caused by an abnormal insertion of the anterior papillary muscle or by excessive mid-ventricular hypertrophy or by the papillary muscle itself, with a pathological alignment. Both may coexist in the

same patient. There may also exist an obstruction in the right ventricular outflow tract, and it is seldom considered important.

In general, patients with the obstructive type of the disease are more symptomatic and have a worse prognosis. LVOT obstruction is closely related to higher mortality caused by obstruction or by sudden death²⁰. In the asymptomatic or slightly symptomatic patient, the magnitude of the obstruction loses predictive value for mortality²¹ and on the contrary, in the highly symptomatic patient, mortality is higher regardless of the degree of the obstruction²².

The non-obstructive form

The non-oHCM (nHCM) is characterized by disproportionate hypertrophy of the ventricular wall, but it is not possible to demonstrate an obstruction at any level at rest, and it may not be caused by maneuvers such as the Valsalva maneuver or exercise. These patients generally have a more benign and less symptomatic course than patients with the obstructive form.

Progression stages of hypertrophy

In 2012, Olivotto et al.²³ described 4 HCM progression patterns, which they classified into Stages I to IV, which are an excellent description of what the natural history of the disease usually is. They allow a clear understanding of the pathophysiological process of the condition. These patterns are:

Stage (HCM in the nonhypertrophic phase)

It is characterized by the absence of hypertrophy of the left ventricle (LV) in the context of the subject who has the genotype, usually detected in a systematic family study of a patient who has the disease. The phenotypic manifestation in the patient with the genetic alteration usually manifests itself during the 2nd decade of his life and it may even appear in later stages. An important point to consider is that we are not referring to the patient who has the genotype and who has a negative phenotype (genotype +/phenotype -) for the rest of his life. In this stage, the patient usually has some electrocardiographic manifestations, diastolic dysfunction, and slight dilation of the left atrium, as well as abnormalities of the subvalvular apparatus in the ECHO.

Stage II (Classic HCM phenotypically)

It refers to the stage in which phenotypic expression becomes manifest, with a hyperdynamic LV, with a LV expulsion fraction (LVEF) > 65%, in the absence of fibrosis. 75% of the patients will enter into this stage, depending on the penetrance of the causal genetic mutation. Typically, regional and asymmetric hypertrophy is observed, most often involving the anterior basal *septum* and the basal portion of the anterior free wall of the LV. The anatomic patterns of hypertrophy may be multiple (see below). Microscopically, myocardial fiber disarray, microvascular remodeling, and incipient fibrosis appear. In this stage, the LV is usually small, hypercontractile, and with an LVEF usually > 65%. The fibrosis determined by MRI, and late gadolinium enhancement (LGE) is usually 2% in a (low) average. This stage usually lasts for years or decades.

Stage III (adverse remodeling)

This stage of the disease has been called by some as “adverse remodeling”, and it is defined by the presence of unfavorable structural modifications superimposed on the classic pattern of HCM, a consequence of an increase in myocardial fibrosis and the consequent depression of the systolic function. It is important to mention that apparently this is not an expected average behavior in a patient with HCM as time goes by, but rather a selective pathway followed by approximately 15-20% of the patients, of which a small proportion, will progress to a severe dysfunction and heart failure. It has also been observed that this adverse remodeling is more prevalent in complex genotypes (patients with multiple mutations), which could reflect a profound disorder of sarcomere mechanics and cardiomyocyte energetics²⁴. The development of both, the extension and the time of evolution of this adverse remodeling are very heterogeneous, and it is possible to observe it in any age (including childhood and adolescence) and it will progress to a severe dysfunction and heart failure in some cases in a short time or, as in the majority of the cases, it occurs gradually evolving over years or decades²⁵. Of course, these patients will go through intermediate stages of progression that go from the hypercontractility phase to the reduced LVEF phase, which includes a moderate reduction in LVEF, moderate to significant diastolic dysfunction and a progressive dilation of the left atrium, an increase in the percentage of fibrosis measured by LGE, severe microvascular dysfunction, progressive thinning of the LV walls,

appearance of atrial fibrillation, spontaneous reduction or loss of LVOT obstruction, and the appearance of apical aneurysm (AA). Not all of these, but some coexist in the same patient, and this entails the presence of a poor evolution and progression toward adverse remodeling.

In general, this remodeling model behaves in a variable way with the appearance of moderate to large areas of intramyocardial fibrosis that can be confluent or in patches, which replace significant portions of the LV, usually from the middle portions of the wall that tend to radiate toward the subendocardium (although they can be transmural). This causes the LV wall to be thinner and it creates cicatrization or repair processes. Finally, it seems that everything is a consequence of microvascular ischemia, cardiomyocyte energy depletion, and apoptosis that leads to a progressive loss of myocytes that are replaced by fibrous tissue.

Stage IV (excessive dysfunction)

Although it is rare, it is characterized by significant LVEF deterioration ($< 50\%$), significant fibrosis and LV dilation with clinical manifestations of heart failure. Although it may be considered as an “end-stage” disease, some people have called it a “burned out” phase and it corresponds to $\sim 5\%$ of patients. Maron et al.²⁶ had already defined this stage, when in 1998, they described the progression of some patients with HCM to systolic dysfunction, in whom the wall thickness was reduced by approximately 25% in 5-6 years (from 20 to 15 mm in average) at a rate of 1 to 2 mm/year, and the LV cavity measured in diastole, dilated 20% in this period (from 45 to 55 mm in average) at a rate of 1 to 1.5 mm/year (Fig. 2).

A very important aspect is that in this stage, they cataloged two types of patients. The first type was defined as “*dilated hypokinetic*” characterized by an increased volume and remodeling with LV sphericity, and sometimes it was difficult to differentiate it from cases with dilated cardiomyopathy of idiopathic type. Usually at this stage, the LVOT obstruction has disappeared. It is common to find pulmonary arterial hypertension, biventricular dilation, and mitral regurgitation due to dilation of the valve ring (annulus). The second form was called “*hypokinetic-restrictive*” characterized by a small and rigid LV cavity with significant diastolic dysfunction that simulates restrictive cardiomyopathy; in these patients, systolic function was slightly compromised, and it was possible to distinguish some degree of asymmetry in the thickness of the LV wall. It is now

known that this last form is related to some specific type of mutations such as TPM1, MYL3 and MYL2²⁷. Although Olivetto et al.²³ did not define it this way, Melacini et al.²⁸ described a third pattern in terminal patients, characterized by progressive heart failure because of “*persistence of LVOT obstruction*,” which eventually conditions dilation and systolic dysfunction of the LV, without the total disappearance of the obstruction. These patients are represented by older individuals (50 ± 14 years at diagnosis). The onset of symptoms after diagnosis is also short (4 ± 6 years) although once started, they rapidly evolve to an advanced functional class (1 ± 2 years).

Distribution and classification of hypertrophy

In HCM, the distribution of LV hypertrophy is characteristically asymmetric and particularly heterogeneous; it can encompass a wide range of wall thickening patterns, from extensive and diffuse to mild and segmental, and without a single morphological expression considered typical or classical. However, for a better clinical understanding, there has been an effort to subclassify these patterns in such a way that it is possible to understand which could be the dominant hypertrophic point, and thus expect to a certain degree, a predictable clinical evolution. In spite of their diversity, the LV hypertrophy patterns are generally not extensive and usually involve $< 50\%$ of its wall in half of the patients, and their extension is less in a significant minority.

Although the phenotypic characteristics were initially described by autopsy findings and later by 2D ECHO analysis, the first formal attempt to classify HCM according to its anatomical characteristics was made by Maron BJ et al. in 1981²⁹, through the analysis of 125 patients with the disease, who underwent a 2D ECHO. They defined 4 dominant LV hypertrophy distribution patterns, which were called Type I - IV based on their location:

Type I (10% of the cases), it is characterized by having hypertrophy confined only to the anterior portion of the LV *septum*,

Type II (20% of the cases), it corresponds to patients with hypertrophy of the entire ventricular *septum* (anterior and posterior segment) but not to the LV free wall,

Type III (the most frequent), it corresponds to hypertrophy of basal portions of both the septum and the LV free wall (52% of the patients), and of these, a small

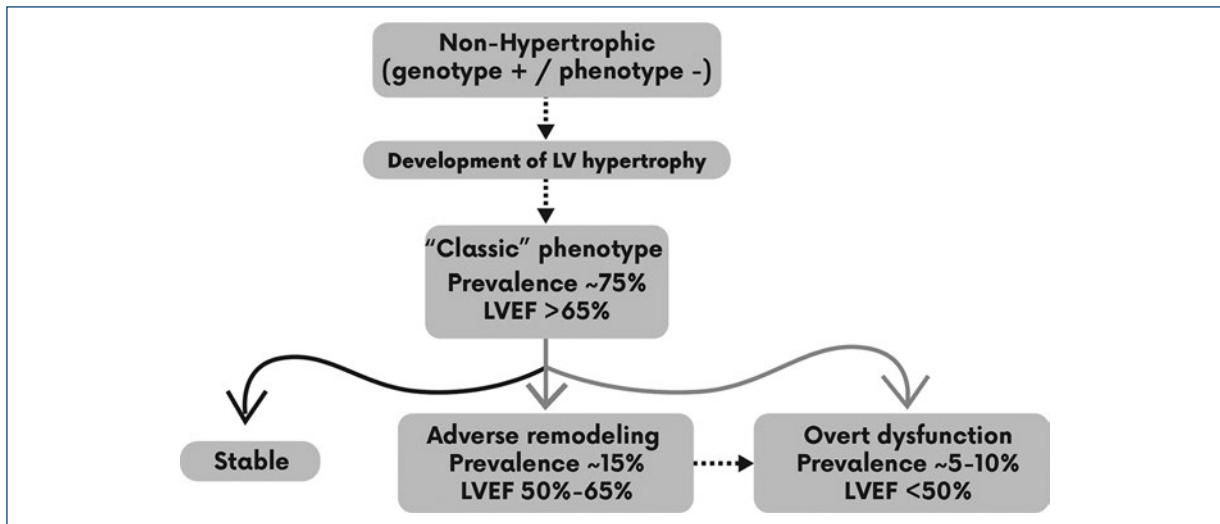


Figure 2. Development of Progression Patterns of Left Ventricular (LV) Hypertrophy in the Patient who has HCM Genotype. LVEF: left ventricular ejection fraction.

proportion (25 in 65 patients) had a predominance of hypertrophy in the apical regions; and finally,

Type IV (18% of the patients), with involvement of other LV regions and without showing hypertrophy of the anterior basal portion of the ventricular septum (Fig. 3).

They confirmed that previous studies performed by M-mode ECHO significantly underestimated (up to 5 mm) the maximum thickness of the septal or free LV wall. That same year, Yamaguchi et al.³⁰ published the ventriculographic and ECHO findings of 30 Japanese patients with apical HCM. They had a marked apical obliteration together with “giant” negative T waves in the electrocardiogram with high voltage QRS and a thickness of the apex wall > 15 mm. In Maron’s Description, patients with apical HCM in Type III and IV had been included, but it did not include concentric hypertrophy. Maron himself in 1985³¹, described 2 patients with posterobasal LV free wall hypertrophy with evidence of obstruction. This morphological type was not included in the classification. One year later (1986) Candel-Riera et al.³² added two types to the classification proposed by Maron:

Type V which corresponded to concentric hypertrophy, and

Type VI which corresponded to the apical hypertrophy described by Yamaguchi.

In the year 2000, Romero-Farina et al.³³ compared Maron’s ECHO classification with myocardial morphology analyzed by myocardial tomography scan (SPET).

Although their power of spatial resolution was lower than the ECHO and the other techniques such as MRI, they considered that allowing the distribution of hypertrophy to be observed and facilitated the classification of patients into different morphological types. They analyzed 119 patients and found that only in 64% of them, the ECHO was able to facilitate the measurement of all the LV segments, and with the SPET they obtained a more complete visualization of all the segments in the short axis, so although the spatial resolution did not allow them to accurately measure the thickness of the walls, it made it possible to establish which morphological type each case corresponded to. They confirmed that the most frequent type was Maron’s type III (74% of the cases), but in 25% of the cases, the ECHO made a mistake in defining the classification fundamentally in the same type. They also found that 4 patients could not be classified within type I - VI (they had septal and inferior hypertrophy).

Right ventricle (RV) involvement

In 2007, Maron et al.³⁴ described the involvement of the RV when studying 46 patients with HCM who underwent MRI and they compared them with 22 healthy individuals carefully analyzing the thickness of the wall of both ventricles. They found that the maximum RV wall thickness was greater in HCM patients compared to the control group (7 ± 2 vs. 5 ± 1 mm, $p < 0.001$), including fifteen (33%) with a maximum thickness

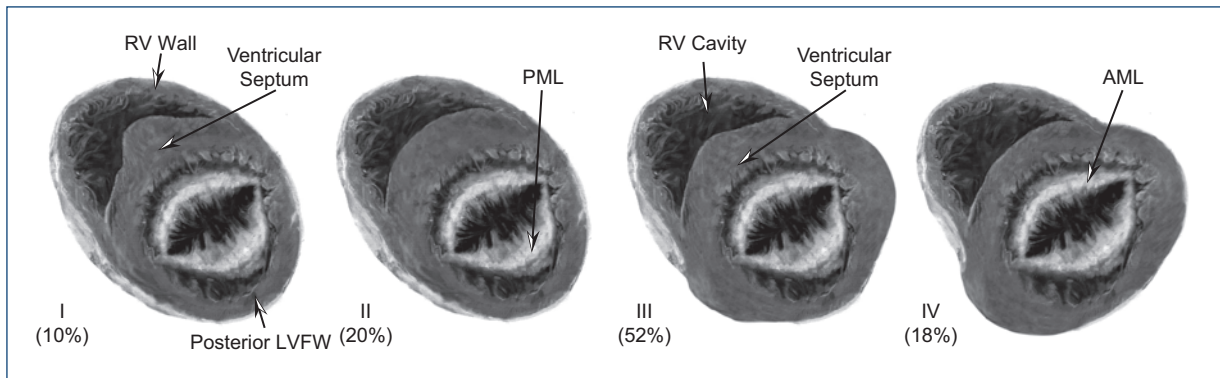


Figure 3. Maron's original classification of hypertrophic cardiomyopathy by 2D echocardiography. Type I to IV. (Modified from Maron et al.²⁹).

≥ 8 mm, and four (9%) with extreme hypertrophy (≥ 10 mm). They demonstrated a close correlation between the degree of LV hypertrophy and RV hypertrophy. The greater the hypertrophy of the former, the greater the hypertrophy of the latter ($R^2 = 0.4$, $p < 0.001$). The presence of RV hypertrophy was never included in Maron's classification.

In the same way, in 2010, Keeling et al.³⁵ published the case of a patient with HCM in whom they detected RV hypertrophy through MRI but who also had apical fibrosis and fibrosis of the free wall of this ventricle, which had been detected by LGE. It is now known that in addition to RV wall hypertrophy, it is common to find a prominence of some RV structures, such as the supraventricular crest (Wolf's spur) that is located between the pulmonary and right atrioventricular orifices and that can lead to confusion when measuring right septal thickness. The most important portion to evaluate is the right septal basal portion and the basal portion of the RV free wall, which can sometimes condition RV outflow obstruction, and it requires surgical treatment.

AA

Apical HCM, initially described by Sakamoto et al.,³⁶ and later discussed masterfully by Yamaguchi et al.²⁹ is a phenotypic variant apparently modulated by environmental and genetic factors, but in general, its diagnosis is a challenge when only ECO 2D is used. Although the apical LV involvement is a *sine qua non* component in the apical form of HCM, some mid-ventricular segments may also be hypertrophied (this is one of the mixed morphological subtypes), in which

mid-ventricular obstruction with obliteration may occur of the LV cavity. These patients may present an AA, which is usually another aspect that is difficult to diagnose, and which is usually underdiagnosed and undervalued. In patients with apical HCM, the presence of AA can be detected in 2-28% of patients (there is a higher incidence in patients with obstructive mid-ventricular hypertrophy). This anomaly corresponds to a small segment of the LV apex, with a thin, dyskinetic or akinetic wall, with a relatively narrow neck that communicates with the basal or medial portions of the LV. Patients with AA associated with mid-ventricular hypertrophy represent an important subgroup of patients who, in addition to being usually underdiagnosed if MRI is not used in their analysis, have special prognostic and therapeutic implications. MRI has demonstrated that AA is usually made up of fibrous tissue and that LGE can be infiltrated into the adjacent septum and free wall, representing a "nest" which fosters ventricular tachyarrhythmias and thus increases the risk of sudden death. In 2008, Maron et al.³⁷ demonstrated that AA patients had a higher risk of progressing to heart failure, having sudden death, generating systemic embolism, and having apical thrombi. The average risk of adverse clinical consequences in these patients was 10.5%/year, which is considerably higher than the amount reported in the totality of the patients with HCM. On Holter monitoring, more than 40% of these patients had monomorphic nonsustained ventricular tachycardia, which is considered high risk for sudden death in patients with HCM. AA may also be present in patients with pure apical HCM³⁸ (Fig. 4).

The presence of mid-ventricular obstruction with cavity obliteration is frequent and it is only possible to

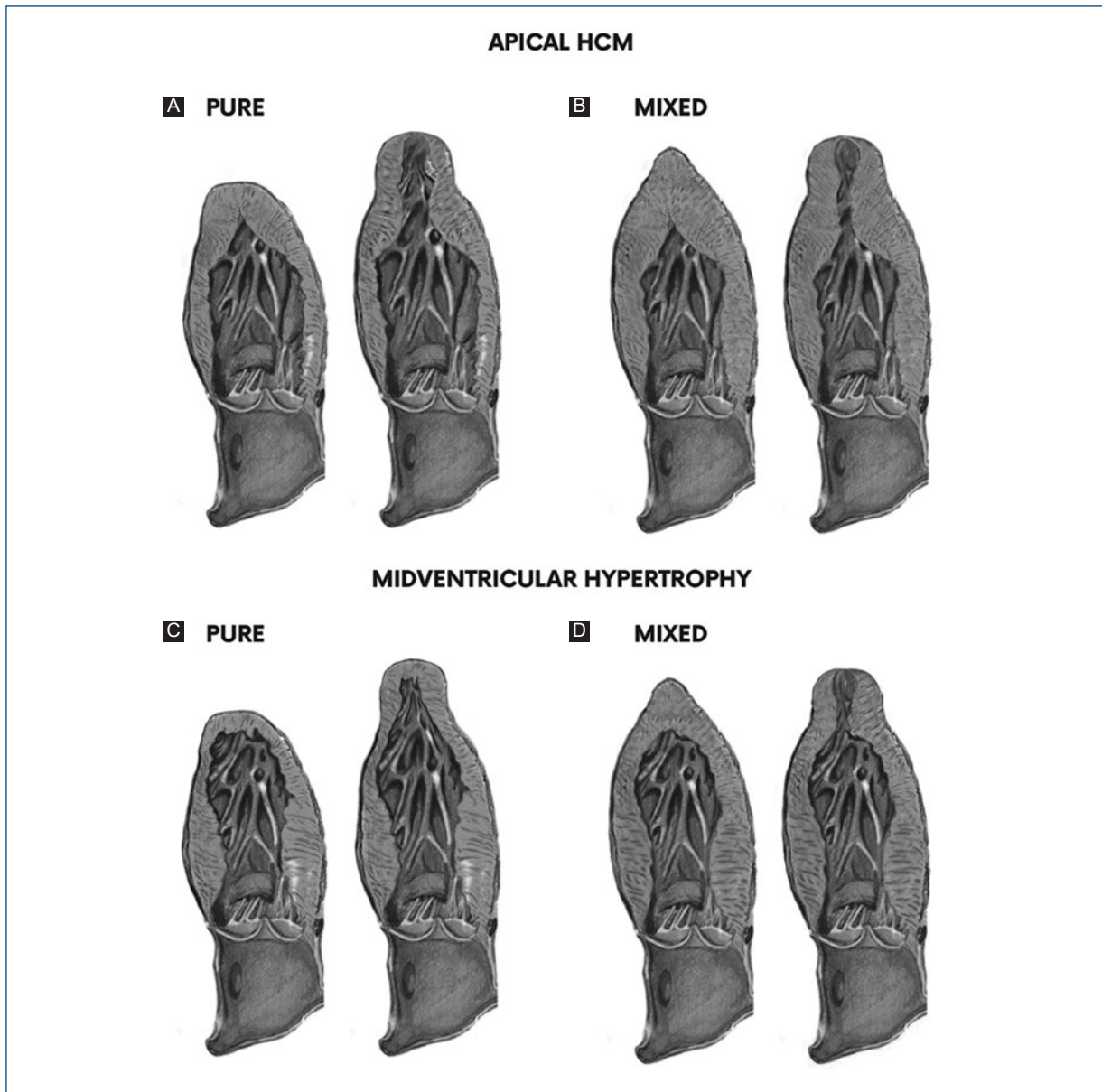


Figure 4. Classic phenotypes and subtypes of mid-ventricular and apical hypertrophic cardiomyopathy. **A:** isolated apical form (Type III), it is the traditional phenotype, limited to the apical segments of the LV, it may have an apical aneurysm (Type IIIa). **B:** mixed balanced form, in which the contiguous (mid-ventricular), and rarely the basal portions, are also hypertrophied, although apical hypertrophy predominates (Type III). It may or may not have an apical aneurysm. **C:** phenotype with isolated mid-ventricular hypertrophy, without involvement of the apical segments (Type II). It may or may not have an obstruction and an apical aneurysm. **D:** predominantly mid-ventricular form, in which this region has a greater hypertrophy (Type II), but the LV apex is also hypertrophied and it has an obstruction. It may have an apical aneurysm (Type IIa-o). (Modified from Jan et al.³).

observe it in apical HCM of the mixed type (mid-ventricular involvement); and in severe cases, the obliteration of the cavity persists until the end of the diastole, and it is associated with the presence of a paradoxical diastolic flow *jet* towards AA³⁹, which is usually a marker of poor prognosis.

Contemporary analysis of phenotypes

In 2009, Maron et al.⁴⁰ characterized the distribution pattern of LV hypertrophy using MRI, seeking to define more precisely the phenotypic expression of these patients. They studied 333 patients who had HCM with

MRI. They considered that since this offered a great spatial resolution and a complete anatomical reconstruction of the LV, it would allow them to evaluate the precise distribution of hypertrophy. It was thus possible to define that the contiguous basal portions of the anterior free wall and the ventricular septum (number 1 in the clock of the short-axis plane), it constituted the regions with a predominance of thickening (77%) that corresponded to the distribution known as Maron Type III²⁹. They found that just over half of the patients had areas of hypertrophy distributed over $\geq 50\%$ of the entire LV chamber (diffuse hypertrophy), and that a minority had focal or regional areas of hypertrophy. 12% of the patients had only 1 or 2 hypertrophied LV segments, and they were classified as *focal involvement*, which were not even enough to show an increase in the calculated total LV mass. They found a *moderate involvement* that represented between 13% and 49% of the entire LV (3 to 7 segments) in 34% of the patients, and finally *diffuse involvement* (≥ 8 segments), in other words, $> 50\%$ of the entire LV, in 54% of patients. Frequently, the phenotypic expression was non-contiguous segmental hypertrophy, which created abrupt changes in wall thickness (in patches separated by non-hypertrophied regions), which were present in up to 15% of the patients, and which they describe as a *lumpy aspect*. In this last group, it was common to find combinations of hypertrophy in patches of the basal anterior *septum* and in the apical anterior wall, as well as the basal anterior *septum* with the posterior medial *septum*.

In this study, Maron et al. also demonstrated that by means of LGE, it was possible to identify and quantify “*in vivo*” the presence of myocardial fibrosis which is so common in patients with HCM. They also found that the extent of hypertrophy (number of hypertrophied segments) was related to the presence of LVOT obstruction and to a greater deterioration in their functional class of heart failure. The greater the hypertrophy, the greater the degree of obstruction, and the greater the clinical deterioration.

In this study, various hypertrophy patterns were defined as follows:

- (a) Hypertrophy of the LV septum preserving the free wall,
- (b) Focal hypertrophy of the anterior basal portion of the LV *septum*,
- (c) LV apex hypertrophy,
- (d) Segmental hypertrophy predominantly of the anterolateral LV wall with normal anterior *septum*,
- (e) Massive asymmetric hypertrophy of the anterior wall of the LV *septum*, without involvement of the posterior septal portions,

- (f) Diffuse hypertrophy with involvement of the *septum* and the anterolateral wall.

Furthermore, they concluded that using 2D ECHO, LV wall thickness was underestimated in some patients, since the epicardial border of the free wall was frequently not adequately visualized. They concluded that MRI is the optimal method to precisely define the morphological characteristics in the patient with HCM. Since then, no more has been said about Maron's ECHO phenotypic classification, which has been forgotten by many people.

Since then, more than an anatomical classification, the concept of phenotype has been used to refer to the morphological and functional aspects of HCM. The most common morphologies of the *septum* and the distribution of hypertrophy in the left ventricular wall in patients with HCM (phenotypic expression) are shown in figure 5. In fact, this distribution has been used to subdivide the condition into these more commonly identified 4 groups.

As it has already been mentioned, although there are four phenotypic types which are considered as the most frequent in terms of the location of hypertrophy, such as basal sigmoid hypertrophy (with LVOT obstruction), reverse curvature hypertrophy (which usually corresponds to mid-ventricular hypertrophy, and may have mid-ventricular obstruction and/or AA), apical and neutral hypertrophy; in general, some of them may coexist in the same patient, or even have atypical or mixed localization components. A greater extent of left ventricular hypertrophy has been associated with a younger age and a mitral valve with a higher degree of SAM of the valve and outflow obstruction, but it has not been shown to be related to the magnitude of the symptoms or to the gender.

Another important point related to the findings of Maron et al. through the analysis of the MRI⁴⁰ is that today; it may not be possible to evaluate the patient with HCM and plan an adequate therapeutic strategy, without a correct non-invasive anatomical diagnosis through a detailed analysis of the MRI, which allows to specify the site or LV portion with greater hypertrophy, as well as the coexistence of morphological alterations of the mitral subvalvular apparatus.

Proposal for a new anatomic functional classification

Five forms of phenotypic expression have been identified that are considered the most common in the early stages of HCM, and one form was identified in late stages of the disease. On the other hand, there are many reports that have made it possible to define the most common

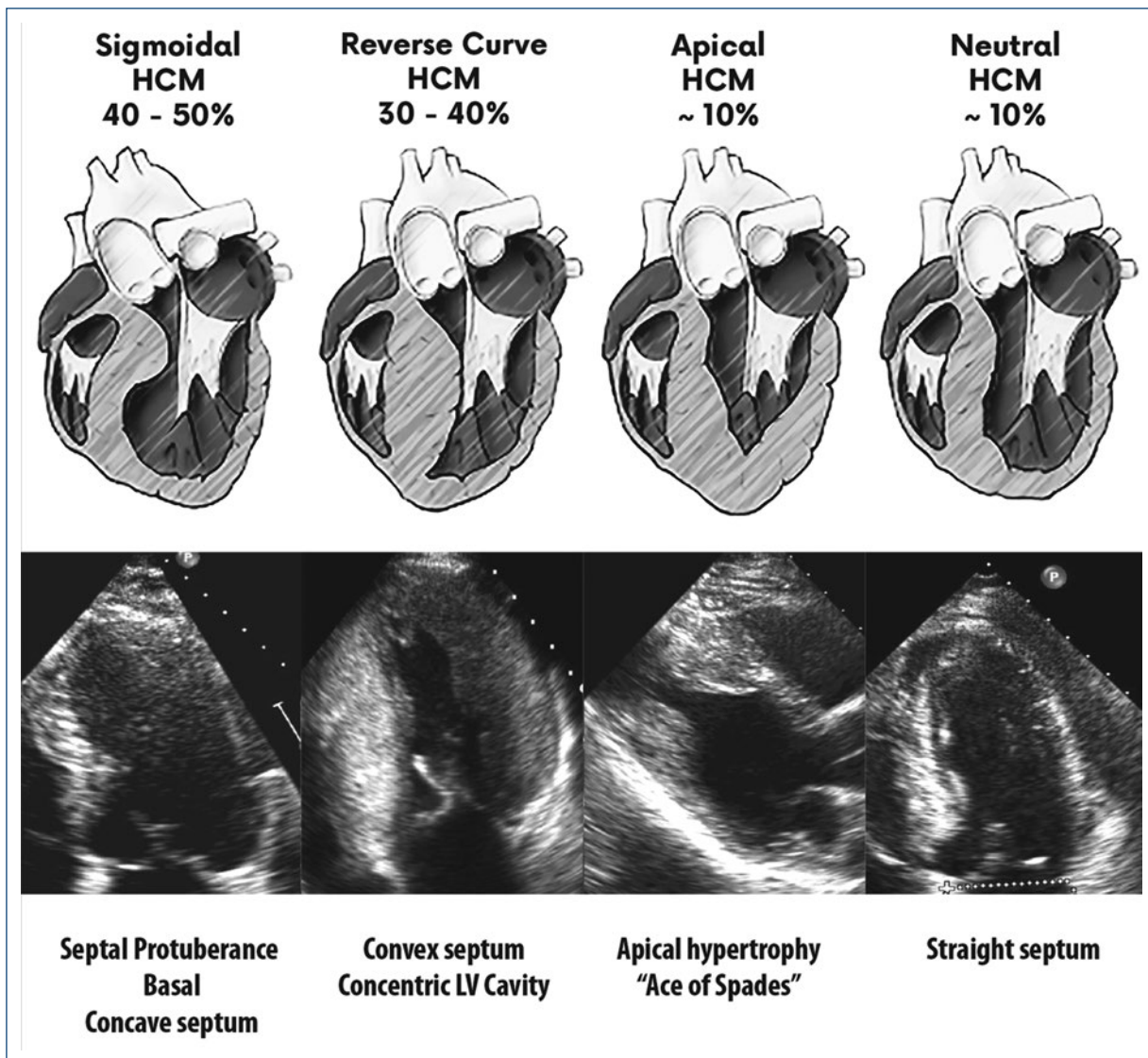


Figure 5. The most common morphologies of the HCM, showing the frequency of presentation and their anatomical characteristics. SIGMOID: prominent basal septal protuberance, concave septum and ovoid left ventricular cavity; REVERSE CURVATURE: convex septum, increasing left ventricular cavity; APICAL: hypertrophy of the apical portion $\pm$ middle segments, "Ace of spades" shaped cavity (More frequent in Asia); NEUTRAL: uniform hypertrophic septum.

morphological manifestations of the disease and now we know that in addition to the LV, the RV may be involved and there may also be an obstruction of the latter's outflow tract. Furthermore, it is known that a late phenotypic manifestation (end stage) of the disease may be an LV dilation phase with significant systolic dysfunction (*burned-out*). It is known that there is a group of patients with LVOT obstruction (some at rest and others with patent obstruction) and others with mid-ventricular obstruction, and a minority without obstruction at any level. Finally, there are patients who develop LV AA as a serious complication. For this reason, it is increasingly necessary to have an

anatomical-functional classification scheme, which allows each patient to be classified into a group that could also have different therapeutic and prognostic implications. For this reason, we are proposing the use of a classification system that facilitates its understanding in a clear and practical way. The proposal is to classify the morphological findings into six Types (Fig. 6):

Type I

Would correspond to the "sigmoid" variety with hypertrophy of the basal segments (anterior and/or

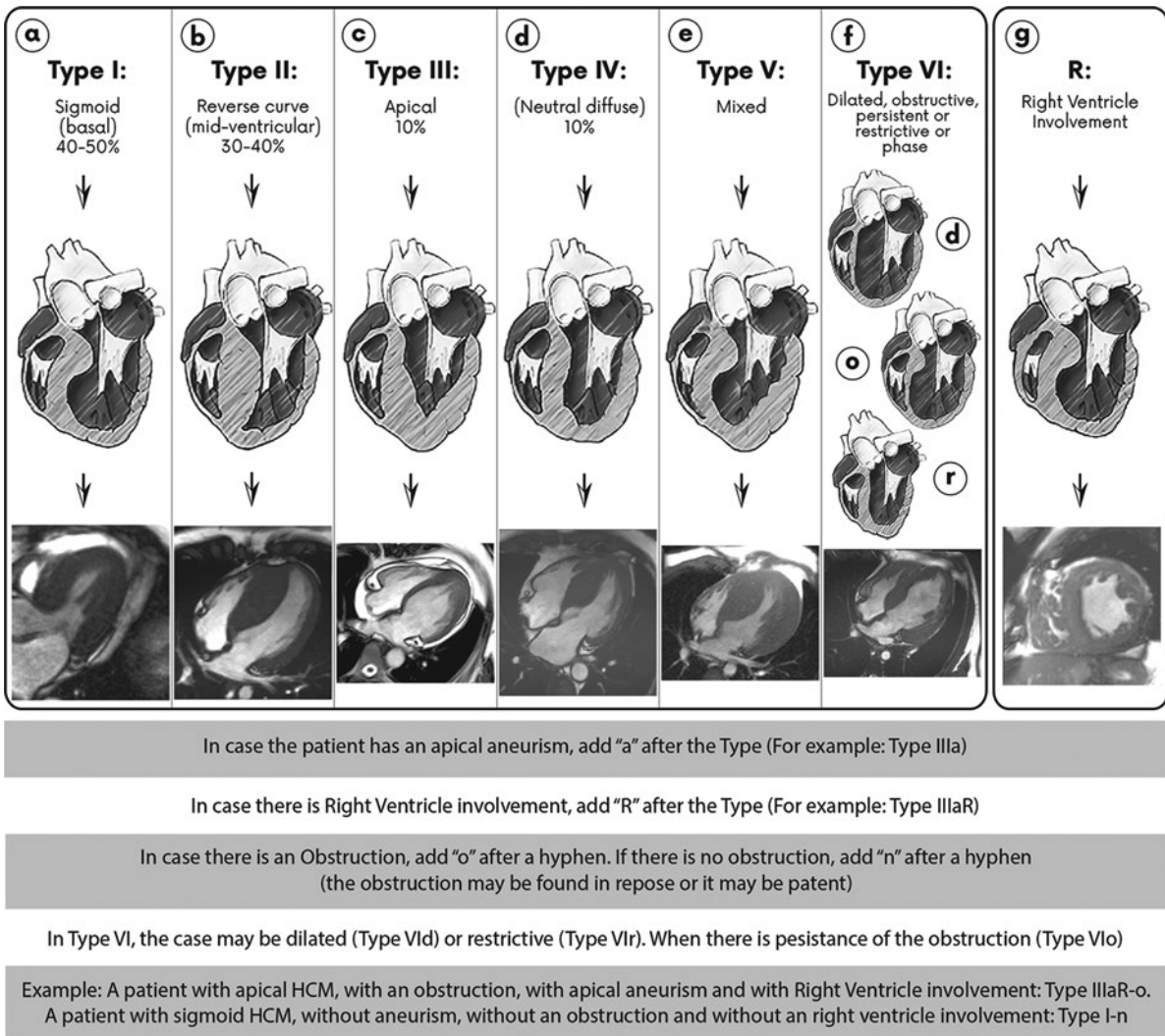


Figure 6. Proposal for a new anatomic-functional classification of hypertrophic cardiomyopathy. It is classified from type I to type V, according to the predominant location of the hypertrophied area of the Left Ventricle (LV). Type I (sigmoid) and Type II (reverse curve or mid-ventricular) are the most frequent. In the classification, they are presented as Type VI, when an evolutionary stage of the disease has appeared which is characterized by having an LV Ejection Fraction <50%; in other words, the patient has entered a stage of excessive dysfunction and may be classified as Type VI_d (LV dilation), Type VI_r (with restrictive pattern) or Type VI_o (persistence of obstructive pattern, but with LV dilation). When the right ventricle is involved, the capital letter "R" is added at the end of the Type. If there is an apical aneurysm, the letter "a" is added after the Type (See the text and the examples in the table). (Modified from Llamas-Espérón et al.⁴¹).

posterior) of the septum and the free anterior wall, which corresponds to the most frequent (40-50% of cases). This is characterized by a prominent basal septal bulge, a concave medial septum, and an ovoid left ventricular cavity (Fig. 6A). 40% of type I patients will have a detectable obstruction at rest (persistent) and 30% will have an obstruction provoked by some maneuver (latent), in other words, 70% will have an obstruction. This last group of patients will be those that may be defined as having oHCM.

Type II

Corresponds to patients with mid-ventricular hypertrophy (reverse curvature) and it represents 30-40% of all patients. They may also have mid-ventricular obstruction, or this obstruction be absent (≥ 30 mmHg peak instantaneous gradient in 9.4%) (Fig. 6B). There is a subgroup of patients in whom mid-ventricular hypertrophy is accompanied by apical hypertrophy, although to a lesser degree. They may or may not have

AA, but this type is the one that develops it most frequently (28%).

Type III

Corresponds to patients with apical hypertrophy, which represent approximately 10% of the cases (Fig. 6C). In these patients, the hypertrophy may be “purely” apical, or it may be accompanied by moderate mid-ventricular hypertrophy and very rarely by basal hypertrophy (mixed form) and may or may not have AA.

Type IV

Is the group of patients with diffuse, neutral hypertrophy, without obstruction and without a specific segmental pattern. It corresponds to approximately 10% of the cases. Usually, these cases, will not be obstructive (nHCM) (Fig. 6D)

Type V

Corresponds to those patients who have mixed patterns; in other words, areas of hypertrophy in patches in various LV sites, and which could be difficult to classify into one of the four types already described, which usually may only be identified by MRI (Fig. 6E).

Type VI

Refers to the patient who is in the dilated phase of the disease (*burned-out*), where it has been clearly defined, either genetically or with previous imaging studies, that he had HCM of any type and that finally the ventricle dilated and entered a phase of significant systolic dysfunction (Type VI_d) (Fig. 6F). These patients may rarely have a “restrictive” end-stage form (Type VI_r) or persist despite dilatation with some degree of LVOT obstruction (Type VI_o).

On the other hand, it is proposed in this classification to use additional acronyms, which include three fundamental aspects of the disease:

First

Whether there is an *obstruction*. If so, the lowercase letter “o” must be used for obstruction, after the corresponding type and a hyphen. If the patient has basal septal hypertrophy, he would be type I, but if he has either a persistent or latent obstruction, he would be type I-o. If he doesn’t have a detectable obstruction, he

would be type I-n (adding the letter “n” which means non-obstructive).

Second

Whether there is an AA. If so, the lowercase letter “a” meaning aneurysm, would be added. Thus, if the patient has mid-ventricular hypertrophy, he would be type II, but if there is mid-ventricular obstruction and AA, he would be Type IIa-o, and if there is no obstruction, but if there is AA, he would be Type IIa-n.

Third

Whether there is *RV involvement*. In the presence of right ventricular hypertrophy, the capital letter “R” would be added at the end of the text (R comes from Right). For example, in the latter case with mid-ventricular hypertrophy, with obstruction and AA, if there were RV involvement, it would be Type IIaR-o (Fig. 6)⁴¹.

Conclusions

This proposal seeks to facilitate the morphological and therefore pathophysiological understanding of the patient with HCM, in such a way that, classifying him within a particular Type, the therapeutic needs, both pharmacological and surgical, as well as their prognostic implications, can be understood.

The management and treatment of HCM has evolved since the first descriptions and thanks to the risk stratification models derived from registries and publications regarding a greater number of patients, we now have facilities for the more precise identification of patients at high risk of sudden death and future complications. Through the early recognition and directed management thanks to a morphological and functional classification, it is possible to identify the therapeutic needs and the prognostic implications in each particular case.

Funding

This research has not received any specific grant from agencies in the public, commercial, or non-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

- Goodwin J, Gordon H, Hollman A, Bishop M. Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J*. 1961;1:69-79.
- Bridgen W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet*. 1957;2:1179-84.
- World Health Organization. International Society and Federation Cardiology. Report of the WHO/ISFC Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980;44:672-3.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International society and federation of cardiology task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-2.
- Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau J, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982;65:384-98.
- Maron B, Towbin J, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-16.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. A. 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.
- Gersh B, Maron B, Bonow R, Dearani J, Fifer M, Link S, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force of practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:e212-60.
- Arbustini E, Narula N, Dec G, Reddy K, Greenberg B, Kushwaha S, et al. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy. Endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2046-72.
- Schmincke A. Ueber linksseitige muskulöse conusstenosen 1. *DMW-Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 1907;33:2082-3.
- Brock R. Functional obstruction of the left ventricle; acquired aortic subvalvar stenosis. *Guys Hosp Rep*. 1957;106:221-38.
- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20:1-18.
- Fishleder BL, Bermudez F, Friedland C. Estenosis subaórtica dinámica. Su diagnóstico clínico y por métodos gráficos externos. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1962;32:430-51.
- Braunwald E, Lambrew CT, Rockoff SD, Ross J, Morrow AG. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. I. A description of the disease based upon an analysis of 64 patients. *Circulation*. 1964;30 Suppl 4:3-119.
- Cohen J, Effat H, Goodwin JF, Oakley CM, Steiner RE. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1964;26:16-32.
- Maron BJ, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature. *Am J Cardiol*. 1979;43:1242-4.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Turosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary artery risk development in (Young) adults. *Circulation*. 1995;92:785-9.
- Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1249-54.
- Maron BJ, Peterson EE, Maron MS, Peterson JE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. *Am J Cardiol*. 1994;73:577-80.
- Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA, et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;348:295-303.
- Maron MS, Rowin EJ, Olivetto I, Casey SA, Arretini A, Tomberli B, et al. Contemporary natural history and management of non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1399-409.
- Autore C, Bernabo P, Barilla CS, Bruzzi P, Spirito P. The prognostic importance of left ventricular outflow obstruction in hypertrophic cardiomyopathy varies in relation to the severity of symptoms. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1076-80.
- Olivetto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy an individualized approach to clinical staging. *Circ Heart Fail*. 2012;5:535-46.
- Kelly M, Semsarian C. Multiple mutations in genetic cardiovascular disease: a marker of disease severity. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2:182-90.
- Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2006;114:216-25.
- Maron BJ, Spirito P. Implications of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998;81:1339-44.
- Caleshu C, Sakhuja R, Nussbaum RL, Schiller NB, Ursell PC, Eng C, et al. Furthering the link between the sarcomere and primary cardiomyopathies: restrictive cardiomyopathy associated with multiple mutations in genes previously associated with hypertrophic or dilated cardiomyopathy. *Am J Med Genet*. 2011;155:2229-35.
- Melacini P, Basso C, Angelini A, Calore C, Bobbo F, Tokajuk B, et al. Clinicopathological profiles of progressive heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31:2111-23.
- Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1981;48:418-28.
- Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, Nagasaki F, Nakanishi S, Takatsu F, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients. *Am J Cardiol*. 1979;44:401-12.
- Maron BJ, Spirito P, Chiarella F, Vecchio C. Unusual distribution of left ventricular hypertrophy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: localized posterobasal free wall thickening in two patients. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1474-7.
- Candell-Riera J, Álvarez-Auñón A, Balda-Caravedo F, del Castillo HG, Soler JS. Clasificación de la miocardiopatía hipertrófica mediante ecografía bidimensional. *Rev Esp Cardiol*. 1986;39:358-63.
- Romero-Farina G, Candell-Riera J, Perezol-Valdés O, Galve-Basilio E, Palet-Balart J, del Castillo HG, et al. Clasificación morfológica de la miocardiopatía hipertrófica mediante tomografía miocárdica. Comparación con la clasificación ecocardiográfica. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:511-6.
- Maron MS, Hauser TH, Dubrow E, Host TA, Kissinger KV, Udelson JE, et al. Right ventricular involvement in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100:1293-8.
- Keeling AN, Carr JC, Choudhury L. Right ventricular hypertrophy and scarring in mutation positive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2010;31:381.
- Sakamoto T, Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada Y. Giant T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasono-cardiotomographic study. *Jpn Heart J*. 1976;17:611-29.
- Maron MS, Finley JJ, Bos JM, Hauser TH, Manning WJ, Haas TS, et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2008;118:1541-9.
- Jan MF, Todaro MC, Oretto L, Tajik AJ. Apical hypertrophic cardiomyopathy: present status. *Int J Cardiol*. 2016;222:745-59.
- Matsubara K, Nakamura T, Kuribayashi T, Azuma A, Nakagawa M. Sustained cavity obliteration and apical aneurysm formation in apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:288-95.
- Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buross J, Gibson CM, Olivetto I, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:220-8.
- Llamas-Esperón G, Cosío-Aranda J, Alexanderson-Rosas E. Miocardiopatía Hipertrófica. Como Tratarla y Entenderla Mejor. Spain: PyDESA; 2021.

Evolutionary cardiology and experimental research

Cardiología evolutiva e investigación experimental

Agustina Cano-Martínez, Ma. Esther Rubio-Ruiz, and Verónica Guarner-Lans*

Department of Physiology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Mexico City, Mexico

Abstract

Evolutionary medicine studies the role of evolution in health problems. Diseases are considered as phenotypes generated by the expression of sets of genes and a complex interplay with the environment. The main mechanisms involved in evolutionary medicine are antagonistic pleiotropy, ecological antagonistic pleiotropy, atavisms and heterochrony. Antagonistic pleiotropism refers to genes that are beneficial during certain stages of development but become detrimental in others. Ecological antagonistic pleiotropy refers to the misadaptation to current lifestyle conditions which are different from those in which humans evolved. These mechanisms participate in the development of congestive heart failure, hypertension and atherosclerosis. Atavistic conditions or genes are expressed in our ancestors but have remained silent during evolution being suddenly expressed without an apparent cause during the appearance of a disease is another mechanism in evolutionary cardiology. The change in the heart metabolism from fatty acid to glucose dependent can be considered as an atavistic condition that appears in the heart after a stroke and may underlie impaired cardiomyocyte regeneration. Heterochrony is the expression of genes that cause the appearance of traits at a different timing during development and is therefore related to atavisms. Evolutionary medicine explains the interactions of pathogens and the host in infectious diseases where the cardiac tissue becomes a target. Mechanisms involved in evolutionary medicine participate in the generation of diseases and may be approached experimentally. Therefore, to better understand health problems and therapeutical approaches, an evolutionary medicine approach in experimental medicine may prove useful.

Keywords: Evolution. Experimental Cardiology. Pleiotropy. Atavism. Heterochrony. Neoteny.

Resumen

La medicina evolutiva estudia el papel de la evolución en los problemas de salud. Las enfermedades son fenotipos generados por la expresión de genes y una interacción compleja con el medio ambiente. Los principales mecanismos implicados son la pleiotropía antagonista, la pleiotropía antagonista ecológica, los atavismos y la heterocronía. El pleiotropismo antagonista se refiere a situaciones donde los genes que son beneficiosos durante ciertas etapas del desarrollo resultan perjudiciales en otras. La pleiotropía antagonista ecológica se refiere a la mala adaptación a las condiciones de vida actuales, que difieren de aquellas en las que los humanos evolucionaron. Estos mecanismos participan en el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión y aterosclerosis. Las condiciones o genes atávicos fueron características que se expresaron en nuestros antepasados pero han permanecido silenciadas durante la evolución, expresándose repentinamente durante una enfermedad; un ejemplo es el cambio metabólico en el corazón de dependiente de ácidos grasos a dependiente de

Correspondence:

*Verónica Guarner-Lans

E-mail: veronica.guarner@cardiologia.org.mx

1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 27-08-2021

Date of acceptance: 18-01-2022

DOI: 10.24875/ACM.210002751

Available online: 06-05-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):390-398

www.archivoscardiologia.com

glucosa en condiciones de hipoxia que aparece después de un infarto y puede subyacer a la dificultad de la regeneración de los cardiomiocitos. La heterocronía es la expresión de genes que provocan la aparición de rasgos en un momento diferente durante el desarrollo. La medicina evolutiva también explica las interacciones entre los patógenos y el huésped en enfermedades infecciosas. Los mecanismos implicados en la medicina evolutiva participan en la generación de enfermedades y pueden abordarse experimentalmente. Por tanto, la medicina experimental puede enriquecer la medicina evolutiva y el origen de muchos problemas de salud.

Palabras clave: Evolución. Cardiología experimental. Pleiotropismo. Atavismo. Heterochronia. Neotenia.

Introduction

Evolutionary biology is central to understanding the causes of health problems^{1,2}, including cardiovascular diseases. Many cardiovascular ailments and their risk factors are linked to the mechanisms that explain evolutionary medicine which include antagonistic pleiotropy, ecological antagonistic pleiotropy, atavisms and heterochrony. In this review we analyze each mechanism and show examples of their application in experimental medicine. Pleiotropism refers to genes participating in different functions while antagonistic pleiotropism refers to genes that are beneficial during certain stages of development but become detrimental in others. A poor adaptation to the current environment and lifestyle is known as antagonistic pleiotropy or ecological antagonistic pleiotropy^{3,4}. Congestive heart failure, hypertension and atherosclerosis may result from ecological antagonistic pleiotropy. Atavistic genes or conditions are characteristics that were expressed in our ancestors but have remained silent during evolution being suddenly expressed without an apparent cause during the appearance of a disease. It also refers to situations that were present early in development and reappear suddenly and an example of them could be the change in the metabolism of the heart from fatty acid dependent to glucose dependent in hypoxic conditions such as a stroke. Heterochrony is the expression of genes that cause the appearance of traits at a different timing during development and is therefore related to atavisms^{3,5}.

It was not until 1994 that a proper anchorage of evolutionary biology to medicine was reached when doctor Randolph M. Neese and evolutionary biologist George C. Williams, published their book “Why we get sick” and novel area of study, known as “Darwinian Medicine” was proposed⁶. Also recently, information of developmental biology has been added to explain some aspects of Darwinian medicine after a new field of research that takes into account evolutionary developmental biology evolved, which is known as Evo-Devo (figure 1). The approach of the origin of the diseases

being determined in the early stages of development had been previously addressed by the “life history” theory of Ronald A. Fisher. This author, in his work “The Genetical Theory of Natural Selection” in 1930, proposed the concept of “trade-off” (commitment or investment exchange)⁷. This concept explains that there exists a limited amount of resources (energy, nutrients or time) which must be administered between different activities in the individual, determining lifespan and susceptibility to diseases. Even before a baby is born, the maternal environment is critical for fetal development and the expression of genes in terms of resources⁷. According to these new fields of research, diseases, including cardiovascular ailments, are considered as phenotypes generated by the expression of sets of genes during development⁸ in a determined environment which are then subject to natural selection⁹. The genetic material, the environment or an interaction between both may be the cause of diseases, including those of the cardiovascular system¹⁰⁻¹².

Mechanisms involved in evolutionary medicine, diseases that may be caused by these mechanisms, particularly in cardiovascular illnesses, and some possible experimental approaches that can be used in experimental medicine based on these mechanisms are illustrated in Table 1. Moreover, infectious diseases and the recent epidemic of COVID-19 where the cardiovascular system is compromised are associated to microbial pathogenesis and the ecology and evolution of viruses and microorganisms¹³. Pathogenesis which is the capacity of microorganisms to cause damage in a host organism¹⁴ is also studied by evolutionary medicine. Therefore, the increased knowledge of evolutionary medicine and its mechanisms is important to understand cardiovascular problems and the current and future pandemics that may affect the cardiovascular system.

Pleiotropy in cardiovascular diseases

Pleiotropy is the property of genes to affect multiple functions or characters of an organism and it was first noticed 100 years ago when mutations were found to

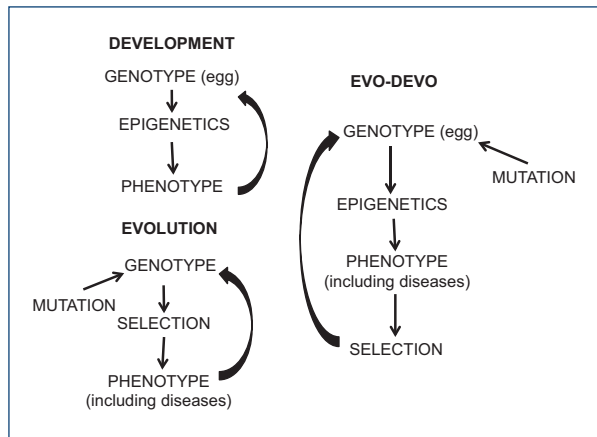


Figure 1. Evo-Devo, the new field of research that takes into account the influence of evolutionary concepts in developmental biology.

affect more than one phenotypic characteristic¹⁵. Some hormonal agents that are involved in the regulation of the cardiovascular system, such as the natriuretic peptides (NP)s and the rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), are highly pleiotropic. The NP system and particularly the atrial NP is a cardiac hormone with cardiovascular, renal and metabolic properties¹⁶. The NP are genetically different but are related functionally and structurally and they are secreted by cardiomyocytes, fibroblasts, endothelial cells, immune cells and immature cells. In fact, the ANP and BNP are encoded by the same precursor. NPs are mainly produced in response to wall stretch and they protect from natriuresis, diuresis, vasodilation, antiproliferation, antihypertrophy and antifibrosis. NPs also constitute a compensatory mechanism against elements from the RAAS and sympathetic nervous system. Moreover, NPs play a central role in the regulation of heart failure (HF)¹⁷.

On the other hand, the RAAS mediators have pleiotropic properties including the improvement of cognition. Different RAS components promote neuroprotection against diseases such as Alzheimer. Moreover, there exists a crosstalk between the RAAS and other systems such as the cholinergic, dopaminergic and adrenergic systems¹⁸.

Pleiotropic genes underlie genetic covariance between traits, often causing evolutionary constraints. Genes vary widely in their degree of pleiotropy, but this variation is often considered as a by-product of their evolutionary history¹⁹. The finding of pleiotropy has major implications for the evolution of complex organisms and the mapping of mutations that cause diseases¹⁵.

Whether genes become pleiotropic or specialize on a single function depends on the nature of trade-offs as gene activities contribute to different traits and on how the functionality of these traits affects fitness. When a gene product can perform well at two functions, it evolves to do so, but it does not evolve when pleiotropy would greatly disrupt each function. Even when pleiotropy does evolve, not all genes are expected to become equally pleiotropic. Genes with higher levels of expression are more likely to evolve greater pleiotropy. In many cases, genes duplicate when they develop pleiotropy. Duplicates are expected to maintain a certain degree of functional redundancy, with the gene contributing more to the trait with the most important functionality¹⁹.

Antagonistic pleiotropy and cardiovascular diseases

Antagonistic pleiotropy, or genetic trade-off, is frequently invoked in theories of aging, cancer, genetic disease and other common phenomena important to Darwinian medicine²⁰. An adaptive change in one character at a certain stage can be associated with deleterious pleiotropy later in life^{21,22}. The concept of a Darwinian-evolutionary basis for the development of diseases related to age postulates that genetic traits that are beneficial in younger years to allow for successful reproduction may become deleterious in the elderly when selective pressure is not effective anymore. Diseases associated to antagonistic pleiotropy include atherosclerosis, benign and malignant prostate hypertrophy, Alzheimer's disease and the reciprocal relationship between cellular senescence and cancer²³. In fact, as an example of antagonistic pleiotropy in the cardiovascular system, the RAAS has been implied to participate in cancer in the elderly population²⁴. The prevalence of antagonistic pleiotropy, the genes selected, and to what extent and how its undesirable effects can be resolved remains unclear²⁰.

Evolutionary pressures have selected for successful reproduction, making it likely that the post-reproductive physiology is an epigenetic and pleiotropic manifestation of the optimization for early fitness. Cellular senescence and aging are antagonistically pleiotropic manifestations of evolutionary pressures to prevent malignant transformation, and therefore, aging may be the price we pay to avoid cancer. The beneficial paradox may be that the maximum lifespan potential of humans may have been achieved, in part, due to our ability to

Table 1. Examples of conditions in which humans evolved and later changed, leading to mis- adaptation and an increased risk to develop diseases

Condition to which humans are not adapted	Environmental conditions to which adaptation occurred	Diseases to which RISK increased
Diet high in salt	Little salt in the diet	Hypertension
Abundant diet high in carbohydrates	Famine and necessity to store fat	Increased risk of obesity, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and type-2 Diabetes
Sedentarism	High physical activity	Insulin Resistance, Obesity, Metabolic Syndrome and type-2 Diabetes
Longevity	Shorter lifespan	Increased exposure to the above mentioned risk factors

grow old²⁵. Furthermore, aging which is also a late acquisition in the evolution of the human species, has brought with it an enormous increase in cardiovascular diseases and the related risk factors²⁶.

Ecological antagonistic pleiotropy

Many diseases are generated by a poor adaptation to current environmental conditions that differ from those in which humans evolved, thus being the result of ecological antagonistic pleiotropy. This causes a mismatch between our evolutionary constitution and our nowadays conditions of life rendering us more vulnerable to diseases. Therefore, there seems to be an ecological antagonistic pleiotropy effect upon evolutionary traits that predisposes our species to many diseases that are becoming epidemics in the XXI century. When viewed from the perspective of evolutionary biology a thrifty and a pro inflammatory condition could underlie the appearance of atherosclerosis and other cardiovascular diseases constituting an example of ecological antagonistic pleiotropism. During the Miocene and Pleistocene periods, evolutionary pressures selected for subjects with a large part of the genome codifying for innate immunity responses and inflammation that helped in the fight against infections and trauma survival²⁷.

Insulin resistance is accompanied by an increase in the synthesis of insulin (hyperinsulinemia) as a compensatory mechanism. The acquisition of insulin resistance was a key event to survive famine periods in ancient times. Some tissues such as skeletal muscle develop resistance to insulin, while other cells are still highly responsive to insulin. Since many cells have a limited capacity to utilize glucose, the remaining sugar was stored as fat. Genes participating in the storage of nutrient were also selected favoring individuals who

performed gluconeogenesis and were resistant to insulin. The thrifty genotype allowed for the survive of long fasting situations, but nowadays, it may bring negative consequences since it is linked to the development of obesity or type 2 diabetes²⁸. Moreover, insulin resistance may also alter processes such as aging, reproduction, immunity and brain functions²⁹.

Our hunter-gatherer ancestors did not develop atherosclerosis and their lifestyle was characterized by large periods of physical activity and a diet rich in protein. In our nowadays lifestyle, the genes with which we evolved have been turned into risk factors for cardiovascular diseases^{26,27}. Congestive cardiac failure and hypertension also result from our ancestral adaptation to gravitation and bipedalism and an environment poor in salt and water which resulted in neurohumoral mechanisms adapted to a terrestrial lifestyle 500,000 years ago³⁰. In fact, hypertension is present in giraffes since their brain is in need of a mechanisms to receive and adequate supply of blood against gravitation due to their long neck^{31,32}. Metabolic Syndrome and obesity that are important risk factors to develop cardiovascular diseases could be the result of our current feeding habits and sedentary lifestyle. Some diseases that may be the result of this pleiotropy are shown in Table 2 and include Metabolic Syndrome, obesity and diabetes that increase the risk to develop cardiovascular diseases.

Experimental conditions in which ecological antagonistic pleiotropy is approached

Several experimental models in which diet is changed simulate feeding alterations or our current lifestyle contrasting to the conditions in which we evolved. Consequences of changes in diet during the adult stage or during development have been studied³³.

Table 2. Mechanisms involved in Darwinian medicine with examples of their participation in different diseases. Experimental models based in the Darwinian medicine mechanisms

Mechanisms involved in darwinian medicine	Diseases	Experimental models in which research has been done
– Atavistic traits	– Heart hypoxia and ischemia where metabolism changes from fatty acid dependent to glucose dependent. – Heart regenerative capacity – Cancer	– Role of stem cells in tissue reparation – Change in metabolism in the hypoxic heart
– Heterochrony (neoteny)	– Congenital malformations of the heart where there is intercommunication between the atria or ventricles – Psychiatric and neurological diseases (Attention deficit disorder and hyperactivity)	– Regeneration in the axolotl
– Antagonistic pleiotropy – Ecological antagonistic pleiotropy	– Atherosclerosis – Congestive heart failure – Hypertension – Aging – Metabolic syndrome – Obesity – Diabetes	– Aging of the cardiovascular system – Vascular responses in metabolic syndrome – Early programming of hypertension

A Metabolic Syndrome rat model in which sucrose at a high concentration such as is present in soda beverages is administered since weaning rats has been developed³⁴. Rats become obese, hypertense, hypertriglyceridemic and they show insulin resistance³⁵. The long-lasting effects of changes in the diet during short periods of time during development that lead to programming of diseases during adulthood have also been studied³⁶⁻³⁷. A change in the diet to a sucrose rich diet during a critical window of development around weaning has been studied and it was found that rats are programmed by this change in the diet to develop hypertension when they reach the adult stage^{38,39}. The acceleration of aging, particularly at the level of the vessels, when Metabolic Syndrome is present in rats has also been studied⁴⁰.

Atavistic genes and heterochrony

Characteristics phylogenetically or developmentally remote, belonging to organisms of earlier appearance in evolution or to earlier stages of development that are suddenly shown during the development of a disease are considered as atavisms⁴¹. Atavistic genes are fragments of DNA whose expression seemed to have disappeared from the development of the organism and that appear suddenly during its life course. The first studies of Evo-Devo identified conserved sets of tool-kits common to most metazoans which include atavistic genes⁴². Atavistic traits may be a characteristic or a cause

of diseases and are important mechanism in Darwinian medicine⁴³.

The change in the heart metabolism from dependent on fatty acids to dependent on glucose of under hypoxic conditions^{44,45} could constitute an atavistic trait that is suddenly brought about in hypoxic conditions such as a stroke. During ontogeny, the fetal and neonatal heart oxidizes glucose easier than the adult heart. Glucose is obtained first by simple diffusion and its transport is limited by its utilization rate. However, later, glucose enters cardiac muscle cells through a facilitated diffusion process and it is at this time that transport begins to be regulated by a variety of factors⁴⁶. During the perinatal period, myocardial metabolism changes from a carbohydrate-based system as an energy source with anaerobic capacity to an aerobic metabolism, using free fatty acids as a substrate^{47,48}. Furthermore, glucose is not the only carbohydrate that is largely consumed by the developing heart, but a large amount of lactate is also consumed⁴⁹.

In a similar way as in ontogeny, during the evolutionary development of the heart, a trend towards greater dependence on oxidative metabolism is observed, indicating that the most primitive cardiac muscles were less dependent on oxygen. The most efficient machinery for the use of carbohydrates is found in hearts that depend on anaerobic metabolism, and perhaps even in some primitive vertebrates. However, when the contractility and strength requirements of the hearts were exceeded, hearts began to develop another type of metabolism

and expanded their ability to obtain energy from fatty acids⁵⁰. These evolutionary changes could explain why anaerobic glycolysis is maintained in amphibians such as the axolotl and the frogs and is lost in the mammals. Furthermore, in many current organisms the metabolism of the heart is still capable of changing from fatty acid dependent to carbohydrate dependent under hypoxic conditions in a similar way as in abnormal hypoxic conditions in vertebrates. This occurs in some vertebrates that dive in the water such as lungfish⁵¹, in turtles⁵², in Weddell seals⁵³ and during the flight and flutter of hummingbirds⁵⁴. The work of the heart during diving in seals is maintained by oxidative metabolism and lactate is the preferred substrate⁵³.

The metabolic change found during ontogeny results in an accumulation of reactive oxygen species (ROS), which activates the DNA damage response pathway, resulting in permanent cardiac myocyte cell cycle arrest. As a consequence of changes in oxygen levels in the postnatal environment, a permanent arrest of the cardiomyocyte cell cycle occurs, contributing to the loss of the regenerative capacity. Postnatal hypoxemia, ROS clearance, or inhibition of the DNA damage response pathway may prolong the proliferative capacity of cardiomyocytes, which could result in an enhanced regenerative response beyond the first week of life in mammals⁵⁵. Atavisms seem to violate one of the central evolutionary principles, known as the Dollo's law. This law states that "an organism is unable to return, even partially, to a previous stage already reached in the ranks of its ancestors." Although it is still not clear what triggers and controls the reactivation of dormant traits, atavisms are a challenge to evolutionary biologists and geneticists⁵⁶.

The participation of conserved atavistic genes in essential functions in primitive organisms and their possible functionality before the appearance of multicellular species illustrates their importance. Some atavistic genes are considered to be proto-oncogenes. The return to the functionality of certain genes by defective regulation in modern organisms might be involved in the appearance of diseases such as cancer⁵⁷. This is consistent with current understanding of cancer and explains the paradoxical rapidity with which cancer acquires a suite of mutually-supportive complex abilities⁵⁷. Comparative genomics and the phylogeny of basal metazoans should help identify relevant genes associated to atavisms in mammals and yield the order in which they evolved.

Other diseases in which atavistic conditions have been described to play a role include pulmonary fibrosis⁵⁸.

Abnormal recapitulation of developmental pathways and epigenetic changes link idiopathic pulmonary fibrosis with ageing and aberrant epithelial activation⁶⁷. Atavistic traits have also been associated to neurological diseases such as attention deficit disorder and hyperactivity⁵⁹ and Down syndrome.

When genes or traits appear with a different timing during development, the process is known as heterochrony. Changes in timing in development were identified since Haeckel⁶⁰. Heterochrony constitutes a mechanism by which new gene expression patterns can produce novel morphological structures or can form robust patterns that can both facilitate and resist change. Heterochrony could be explained by the timing of appearance of modular structures of trait development and epigenetic interactions among modules during ontogeny which affect patterns of phenotypic and genetic variation⁶¹. Genetic modules include gene networks and gene cascades that link the genotype with cellular modules that comprise germ layers, embryonic fields or cellular condensations. Epigenetic processes such as embryonic inductions, tissue interactions, and functional integration, link morphogenetic units to the phenotype⁶². Any genetic change in the mapping of modules is reflected by a change in development^{21,22}.

Heterochrony includes three patterns: a) neoteny, b) progenesis, and c) direct development. Neoteny or the appearance of the capacity to reproduce while the somatic development of the organism has not been reached could be the most and well-known form of heterochrony⁶³.

An example of interest in cardiovascular diseases is found in the congenital malformations of the heart where communication between the chambers (atria or ventricles) persists in infancy or the adult life. These communications are found early in the embryological development and in other phylogenetically related vertebrates with hearts consisting of 3 or 2 chambers⁶⁴. Another example of heterochrony in the human population is the consideration of prolonged youthfulness or child-like behavior as advantageous for modern life with the consequent retention of characteristic behaviors and attitudes of earlier developmental stages for longer periods of time⁵⁹.

Experimental conditions in which atavistic conditions or heterochrony are approached

Regarding experiments in relation with atavistic conditions or heterochrony, several diseases show traits or

conditions that were present at earlier stages of life. It has been found that the mechanical and electric activity of the fetal and newborn hearts depends on glucose and fatty acid concentrations in the environment, being adapted to the conditions that are present at the different stages⁶⁵. We have also worked on the change of metabolism in the adult heart under hypoxia and described the participation of the glucose transporters (GLUTs)⁶⁶. As a possible application of this knowledge to practical medicine we studied the effect of the polarizing solution on the hypoxic heart and on coronary artery vasoconstriction. Benefic effects of the polarizing solution were found and under hypoxic conditions, coronary arteries relax in the presence of the polarizing solution which contrasts with the vasoconstrictive effect of hypoxic femoral arteries. This response of coronary arteries allows for a better perfusion of the myocardium⁶⁷.

Regarding experimental work dealing with heterochrony studies have been done on the regeneration of the heart in a neotenic species, the axolotl. In this species the cardiomyocytes are able to regenerate and there is a functional recovery of this organ^{68,69}.

On the other hand, when the differentiation stage of certain cells or organisms does not correspond to the environment in which they finally develop and live, a predisposition to diseases exists or a difficult situation arises to apply methodologies such as the use of stem cells for regeneration. A mismatch between the developmental stage of stem cells and the tissue in which they are implanted, that constitutes the environment to which they must adapt, is also an important issue for regenerative and Darwinian medicine³.

Infectious diseases affecting the cardiovascular system and evolutionary medicine

Infectious diseases related to cardiovascular consequences such as rheumatic fever and aortic valvulopathy which are caused by a previous streptococcal infection are associated to microbial pathogenesis and the ecology and evolution microorganisms¹³ which is studied by evolutionary medicine. There are pathogenic sets of genes that are jointly transcribed in microorganisms and that codify for virulence factors⁷⁰. Pathogens are in a constant fight to survive and natural selection is acting on both the infectious agents and the hosts. Microorganisms modify their environment to survive, but since their environment is constituted by the host, they alter the host's vital functions. These alterations are expressed as a disease, thus generating a

physiological response that may lead to death. During the disease process, an arms race is established in which an increased survival for one of the participants in the infectious interaction results in a decreased survival for the other.

A decreased incidence in their appearance of rheumatic fever and valvulopathy has been related to hygienic changes in the environment brought about by a decrease in poverty and malnutrition, as well as a decrease in overcrowding that helps in the transmission of the microorganism from one host to another⁷¹. Another factor is the decrease in the virulence of the pathogen. Antibiotics that cause the death of the pathogen for these diseases and for those caused by other pathogens are only a short-term solution since the microorganisms will evolve to become resistant. An improved success in the fight against these infectious diseases will include the survival of pathogenic agents as commensal microorganisms, forming part of the microbiome¹³.

Regarding the current epidemic of COVID-19, the disease manifestations are associated to endothelial dysfunction⁷², thrombotic problems⁷³ and it affects the heart⁷⁴. The SARSCoV-2 virus interacts with the Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor⁷⁵ that forms part of the RAAS and the virus disrupts cardiac mitochondrial functions, as part of its mechanisms to survive⁷⁶. The virus also causes alterations in plasma lipids and in the activity of desaturases in its attempt to modify the host's metabolism to favor its survival⁷⁷.

Therefore, infectious diseases where the cardiovascular system is compromised are linked to microbial pathogenesis and the ecology and evolution microorganisms¹³ and the study of evolutionary medicine and its mechanisms may help understand the current and future pandemics that may affect the cardiovascular system.

Conclusion

Cardiovascular diseases are phenotypes generated by the expression of genes in a determined environment and are the subject of evolutionary medicine. Antagonistic pleiotropy, ecological antagonistic pleiotropy, atavisms and heterochrony. Antagonistic pleiotropism and ecological antagonistic pleiotropy are the main mechanisms involved in evolutionary medicine and participate in the development of congestive heart failure, hypertension and atherosclerosis. The change in the heart metabolism from fatty acid dependent to glucose dependent can be considered as an atavistic condition that appears in the heart after a stroke and may underlie the difficulty of the cardiomyocytes to regenerate. Heterochrony is the

expression of genes that cause the appearance of traits at a different timing during development and is therefore related to atavisms. Evolutionary medicine also explains the interactions of pathogens and the host in infectious diseases where the cardiac tissue becomes a target. Mechanisms involved in evolutionary medicine participate in the generation of diseases and may be approached experimentally. Therefore, experimental medicine can shed light to evolutionary medicine and the origin of many health problems.

Funding

This research has not received any specific grant from public, commercial, or non-profit sector agencies.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

- Eguarte LE, Souza V, Guarner V. Evolución y salud. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V. *Cardiología evolutiva* capítulo 1. Editorial Lulu.com. Primera edición. España. 2012:1-15.
- Nesse RM, GC. Williams. Why we get sick: The new science of Darwinian Medicine. Times Books, New York, N.Y., EUA. 1995.
- Guarner-Lans V, Cano-Martínez A. Mechanisms of Darwinian medicine in chronic non communicable diseases. Editorial Lulu, Primera edición. España. 2020: 1-104.
- Sivakumaran S1, Agakov F, Theodoratou E, Prendergast JG, Zgaga L, Manolio T, et al. Abundant pleiotropy in human complex diseases and traits. *Am J Hum Genet* 2011; 89(5): 607-18. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.10.004.
- Wakahara M. Heterochrony and neotenic salamanders: possible clues for understanding the animal development and evolution. *Zoolog Sci* 1996;13(6):765-76.
- Nesse RM, Williams GC. Why we get sick: The new science of Darwinian Medicine. Times Books, New York, N.Y., EUA. 1995.
- Fisher RA. The Genetical Theory of Natural Selection. Oxford, U.K, Books Renaissance. www.ren-books.com, 1930.
- Cheverud JM. The relationship between development and evolution through heritable variation. *Novartis Found Symp*. 2007; 284:55-65; discussion 65-70, 110-5.
- Frank SA. Natural selection. II. Developmental variability and evolutionary rate. *J Evol Biol* 2011;24(11):2310-20. doi: 10.1111/j.1420-9101.2011.02373.x.
- Gilbert SF, Tuan RS. New vistas for developmental biology. *J Biosci* 2001; 26 (3): 293-298. doi: 10.1007/BF02703737.
- Gilbert SF. The morphogenesis of evolutionary developmental biology. *Int J Dev Biol* 2003; 47: 467-77.
- Gilbert SF. Ecological developmental biology: developmental biology meets the real world. *Dev Biol* 2001. 233:1-12.
- Sánchez L, González A, Souza V, Eguarte LE (2012) Patogénesis bacteriana: ecología y evolución. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V. *Cardiología Evolutiva*, capítulo 15. Editorial Lulu, España. Primera edición: 157-66.
- Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions. Basic concepts of microbial commensalism, infection and disease. *Infect Immun* 2000; 68: 6511-18.
- Wagner GP, Zhang J. The pleiotropic structure of the genotype-phenotype map: the evolvability of complex organisms. *Nat Rev Genet*. 2011; 12(3): 204-13. doi: 10.1038/nrg2949.
- Cannone V, Cabassi A, Volpi R, Burnett JC, Jr. Atrial Natriuretic Peptide: A Molecular Target of Novel Therapeutic Approaches to Cardio-Metabolic Disease. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(13): 3265. doi: 10.3390/ijms20133265.
- Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng*. 2018;12: 2. doi: 10.1186/s13036-017-0093-0.
- Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(3): 876. doi: 10.3390/ijms19030876.
- Guillaume F, Otto SP. Gene functional trade-offs and the evolution of pleiotropy. *Genetics*. 2012; 192(4): 13891-409. doi: 10.1534/genetics.112.143214.
- Qian W, Ma D, Xiao C, Wang Z, Zhang J. The genomic landscape and evolutionary resolution of antagonistic pleiotropy in yeast. *Cell Rep*. 2012; 2(5): 1399-1410. doi: 10.1016/j.celrep.2012.09.017.
- Pavlicev M, Wagner GP. A model of developmental evolution: selection, pleiotropy and compensation. *Trends Ecol Evol* 2012; 27(6): 316-22. doi: 10.1016/j.tree.2012.01.016.
- Pavlicev M, Norgard EA, Fawcett GL, Cheverud JM. Evolution of pleiotropy: epistatic interaction pattern supports a mechanistic model underlying variation in genotype-phenotype map. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2011; 316(5):371-85. doi: 10.1002/jez.b.21410.
- Wick G, Berger P, Jansen-Dürr P, Grubeck-Loebenstein B. A Darwinian-evolutionary concept of age-related diseases. *Exp Gerontol* 2003; 38(1-2): 13-25.
- Xu J, Fan J, Wu F, Huang Q, Guo M, Lv Z, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Pleiotropic Roles in Cancer. *Front Physiol* 2017; 8: 276. doi: 10.3389/fphys.2017.00276.
- Troen BR. The biology of aging. *Mt Sinai J Med* 2003; 70(1): 3-22.
- Rubio-Ruiz E, Peredo-Escárcega AE, Cano-Martínez A, Guarner V. Evolution of inflammation and nutrition as causes of cardiovascular diseases. *Int J Evol Biol* 2015; 2015, Article ID 179791, 1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/179791>
- Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 2-4.
- Guarner-Lans V, Rubio-Ruiz ME. La desadaptación a la alimentación actual como origen del síndrome metabólico. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V. *Cardiología Evolutiva*, capítulo 10. Editorial Lulu, España. Primera edición 2012:107-15.
- Wavle MG, Yajnik CS. Evolutionary origins of insulin resistance: a behavioral switch hypothesis. *BMC Evol Biol*. 2007;7:61. doi:10.1186/1471-2148-7-61.
- Sánchez-Torres G. Insuficiencia Cardíaca congestiva. Un ejemplo de disparidad de ambientes ancestrales y estilos recientes de vida. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V. *Cardiología Evolutiva*, capítulo 11. Editorial Lulu, España. Primera edición 2012: 116-26.
- Guarner-Lans V, Sánchez-Torres G. La evolución biológica y la hipertensión arterial esencial. Editorial Lulu, primera edición, España 2014: 1-96.
- Sánchez-Torres G. Medicina Darwiniana. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V. *Cardiología Evolutiva*, capítulo 4. Editorial Lulu. España. Primera edición: 2012: 35-40.
- Fuchs T, Loureiro MP, Macedo LE, Nocca D, Nedelcu M, Costa-Casagrande TA. Animal models in metabolic syndrome. *Rev Col Bras Cir* 2018;45(5):e1975. doi: 10.1590/0100-6991e-20181975.
- Baños G, Carvajal K, Cardoso G, Zamora J, Franco M. Vascular reactivity and effect of serum in a rat model of hypertriglyceridemia and hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 379-88.
- Nava P, Guarner V, Posadas R, Pérez I, Baños, G. Insulin-induced endothelin release and vasoreactivity in hypertriglyceridemic and hypertensive rats. *Am J Physiol. (Heart Circ Physiol)*: 1999; 277(1): H399-H404.
- Lucas A. Programming by early nutrition. An experimental approach. *J Nutr* 1998; 128:401S-406S.
- Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucosa-insulin metabolism. *TRENDS Endocrinol Metab* 2002; 13: 368-373.
- Villegas-Romero M, Castrejón-Téllez V, Pérez-Torres I, Rubio-Ruiz ME, Carreón-Torres E, Díaz-Díaz E, et al. Short-Term Exposure to High Sucrose Levels near Weaning Has a Similar Long-Lasting Effect on Hypertension as a Long-Term Exposure in Rats. *Nutrients* 2018; 10: 728; doi:10.3390/nu10060728.
- Castrejón-Téllez V, Villegas-Romero M, Pérez-Torres I, Zarco G, Rubio-Ruiz ME, Carreón-Torres E, et al. Effect of Sucrose Ingestion at the End of a Critical Window that Increases Hypertension Susceptibility on Peripheral Mechanisms Regulating Blood Pressure in Rats. Role of Sir-tuins 1 and 3. *Nutrients* 2019; 11, 309, 1-16. doi:10.3390/nu11020309

40. Rubio ME, Baños G, Diaz E, Guarner V. Effect of age on insulin-induced endothelin release and vasoreactivity in hypertriglyceridemic and hypertensive rats. *Exp Gerontol* 2006; 41(3): 282-88.
41. Moldavskii MI. Phylogenetic aspect of human pathology. *Arkh Patol* 1982; 44(1):3-9.
42. Baguña J, García-Fernández J. Evo-Devo: the long and winding road. *Int J Dev Biol*. 2003; 47(7-8): 705-713.
43. Thomas F, Ujvari B, Renaud F, Vincent M. Cancer adaptations: Atavism, de novo selection, or something in between? *Bioessays* 2017; 39(8). doi: 10.1002/bies.201700039.
44. Carbó R, Guarner V. Cambios en el metabolismo cardiaco y su posible aprovechamiento en la terapéutica (parte 1). *Arch Card Mex* 2003; 73(3): 218-229.
45. Carbó R, Guarner V. Cambios en el metabolismo cardiaco y su posible aprovechamiento en la terapéutica (parte 2). *Arch Card Mex* 2004; 74(1): 68-79.
46. Foa PP, Melli M, Berger CK, Billinger D, Guidotti GG. Action of insulin on chick embryo heart. *Fed Proc* 1965; 24: 1046-50.
47. Tripp ME. Developmental cardiac metabolism in health and disease. *Pediatr Cardiol* 1989; 10: 150-58.
48. Opie LH. Substrate utilization and glycolysis in the heart. *Cardiology* 1971;72; 56: 2-21.
49. Fisher DJ, Heymann MA, Rudolph AM. Myocardial oxygen and carbohydrate consumption in fetal lambs in utero and in adult sheep. *Am. J. Physiol.* 1980; 238 (Heart Circ. Physiol. 7): H399-H405.
50. Driedzic WR, Sidell BD, Stowe D, Branscombe R. Matching of vertebrate cardiac energy demand to energy metabolism. *Am J Physiol* 1987; 252: R930-R937.
51. Dunn JF, Hochachka PW, Davidson W, Guppie M. Metabolic adjustments to diving and recovery in the african lungfish. *Am J Physiol* 1983; 245: R651-R657.
52. Kelly DA, Storey KB. Organ-specific control of glycolysis in anoxic turtles. *Am J Physiol* 1988; 255: R774-R779.
53. Murphy B, Zapol WM, Hochachka PW. Metabolic activities of heart, lung and brain during diving and recovery in the Weddell seal. *J Appl Physiol* 1980; 48: 596-605.
54. Suarez RK, Brown GS, Hochachka PW. Metabolic sources of energy for hummingbird flight. *Am J Physiol* 1986; 251: R537-R542.
55. Xin M, Olson EN, Bassel-Duby R. Mending broken hearts: cardiac development as a basis for adult heart regeneration and repair. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14(8): 529-41. doi: 10.1038/nrm3619.
56. Tomić N, Meyer-Rochow VB. Atavisms: medical, genetic, and evolutionary implications. *Perspect Biol Med* 2011; 54(3): 332-53. doi: 10.1353/pbm.2011.0034.
57. Davies PC, Lineweaver CH. Cancer tumors as Metazoa 1.0: tapping genes of ancient ancestors. *Phys Biol* 2011; 8(1): 015001. doi: 10.1088/1478-3975/8/1/015001.
58. King TE Jr, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011; 378(9807): 1949-61. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
59. Charlton BG. The rise of the boy-genius: psychological neoteny, science and modern life. *Med Hypotheses* 2006; 67(4): 679-81.
60. Olsson L, Levit GS, Hossfeld U. Evolutionary developmental biology: its concepts and history with a focus on Russian and German contributions. *Naturwissenschaften*. 2010; 97(11): 951-69. doi: 10.1007/s00114-010-0720-9.
61. Wolf JB, Frankino WA, Agrawal AF, Brodie ED 3rd, Moore AJ. Developmental interactions and the constituents of quantitative variation. *Evolution* 2001; 55(2): 232-45.
62. Hall BK. Evo-Devo: evolutionary developmental mechanisms. *Int J Dev Biol* 2003; 47(7-8): 491-95.
63. Gould SJ. Ontogeny and phylogeny. Chapter 7. Heterochrony and the parallel of Ontogeny and Phylogeny. Belknap Press, of Harvard University Press. First edition. USA. 1977: 209-66.
64. Guarner V. The ontogeny and phylogeny of the circulation and internal medium. En Guarner V. *Ontogeny and Phylogeny of the functions*. Chapter 4. IPESA. First edition, Mexico. 1996: 61-83.
65. Guarner V, Contreras K, Carbó R. Effects of glucose and fatty acid availability on neonatal and adult heart contractility. *Biol. Neonate* 2002; 82: 39-45.
66. Carbó R, Nava P, Guarner V. Polarizing solution effects on glucose uptake of rat oxygenated or hypoxic ventricular myocytes. *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.* 2003; 30: 64-71.
67. Nava P, Carbó R, Guarner V. Coronary and femoral arterial contraction with high glucose, insulin and glucose-insulin-potassium solution. Effects of hypoxia. *Heart and Vessels* 2002; 16(2): 57-63.
68. Vargas-González A, Prado-Zayago E, León-Olea M, Guarner-Lans V, Cano Martínez A. Regeneración miocárdica en *Ambystoma mexicanum* después de lesión quirúrgica. *Arch Card Mex* 2005; 75; S3: 21-9.
69. Cano-Martínez, A, Vargas-González A, Guarner-Lans V, Prado-Zayago E, León-Olea M, Nieto-Lima B. Functional and structural regeneration in the axolotl heart (*Ambystoma mexicanum*) after partial ventricular amputation. *Arch Cardiol Mex* 2010; 80(2): 79-86.
70. Dorbindt U, Hochhurt B, Hentschel U, Hacker J. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. *Nature Reviews Microbiol* 2004; 2: 414.
71. Sánchez-Torres G. Decaimiento de la fiebre reumática aguda y de la valvulopatía cardiaca. En: Sánchez-Torres G, Guarner-Lans V. *Cardiología Evolutiva*, capítulo 15. Editorial Lulu, España. Primera edición. 2012; 167-173.
72. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 2020; 314:5 8-62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014.
73. Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95(12): 1578-89. doi: 10.1002/ajh.25982.
74. Wang Y, Wang Z, Tse G, Zhang L, Wan EY, Guo Y, et al. Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. *J Arrhythm* 2020; 36(5): 827-36. doi: 10.1002/joa3.12405.
75. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020; 52(5): 731-33. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.003.
76. Soria-Castro E, Soto ME, Guarner-Lans V, Rojas G, Perezpeña-Diazconti M, Criales-Vera SA, et al. The kidnapping of mitochondrial function associated with the SARS-CoV-2 infection. *Histol Histopathol* 2021 (en prensa).
77. Pérez Torres I, Guarner-Lans V, Soria Castro E, Manzano Pech L, Palacios Chavarria A, Valdez Vázquez RR, Domínguez Cherit JG, et al. Alteration in the lipid profile and the desaturases activity in patients with severe pneumonia by SARS-CoV-2. *Front Physiol* 2021; 12, 1-13. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.667024

Pregnancy and severe left ventricle outflow tract obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy: a case report and review

Miocardopatía hipertrófica, obstrucción grave del tracto de salida del ventrículo izquierdo y embarazo: reporte de caso y revisión

Ricardo Alves-Pinto^{1*}, Tânia Proença¹, Miguel Martins-Carvalho¹, Paula Dias¹, Ana P. Machado², and Filipe Macedo¹

¹Department of Cardiology, Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E.; ²Department of Gynecology and Obstetrics, Centro Hospitalar Universitário de São João, E.P.E. Porto, Portugal

We present a case of a 34-year-old female with Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) without family history of HCM or sudden cardiac death, diagnosed 13 years earlier with a mutation in TNNC1 gene (ALA-8VAL substitution, encoding troponin C protein). Usually she was at class II of New York Heart Association (NYHA) functional class; she was medicated with 20 mg of bisoprolol and 200 mg of disopyramide. Her last transthoracic echocardiography (TTE) showed a severe asymmetric left ventricle hypertrophy (LVH), a left ventricle outflow tract (LVOT) obstruction with peak pressure gradient of approximately 80 mmHg at rest, and a moderate to severe mitral regurgitation (MR) due to systolic anterior motion (SAM) of anterior mitral valve leaflet. After counseling with her cardiologist and obstetrician, she decided to get pregnant. Disopyramide was withdrawn and it was decided to augment dose of bisoprolol to 30 mg/day to control LVOT obstruction. The first and second trimesters of pregnancy were uneventful. At 30 weeks of gestation, she presented *de novo* fetal growth restriction (2.5th centile) and vasodilation of middle cerebral artery (<5th centile); the dose of bisoprolol was diminished to 15 mg/day and the patient was admitted to nursery to supervise pregnancy. At the hospital, the patient maintained

hemodynamic and echocardiographic stability without new fetal complications. At 33 weeks of gestation, she was medicated with dexamethasone for fetal lung maturation. One week later, due to sustained deterioration of fetal, placental growth, and fetal cerebral flow, the patient was transferred to a tertiary center with capability to cardiac mechanical support. TTE was repeated and exhibited a severe asymmetric LVH (maximum left ventricle wall thickness of 29 mm at level of basal septum), a LVOT obstruction with peak pressure gradient of approximately 90 mmHg at rest, moderate MR due to SAM of anterior mitral valve leaflet, and preserved biventricular systolic function (Fig. 1 and supplementary data). Intravascular fluid administration was started to avoid hypovolemia. One day after admission in the tertiary center, because of pathologic fetal cardiocardiography, an emergent caesarean section was performed at 34 weeks and 4 days of gestation. The patient delivered a female newborn with 1,470 g; Apgar score at 1, 5 and 10 min of 8, 9 and 9, respectively. The patient presented a good clinical evolution, without maternal or neonate complications and was discharged 5 days after delivery medicated with 20 mg of bisoprolol per day.

Correspondence:

*Ricardo Alves-Pinto

E-mail: Ricardoalvespinto@gmail.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 26-01-2021

Date of acceptance: 17-08-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000037

Available online: 06-09-2021

Arch Cardiol Mex (Eng). 2022;92(3):399-401

www.archivoscardiologia.com

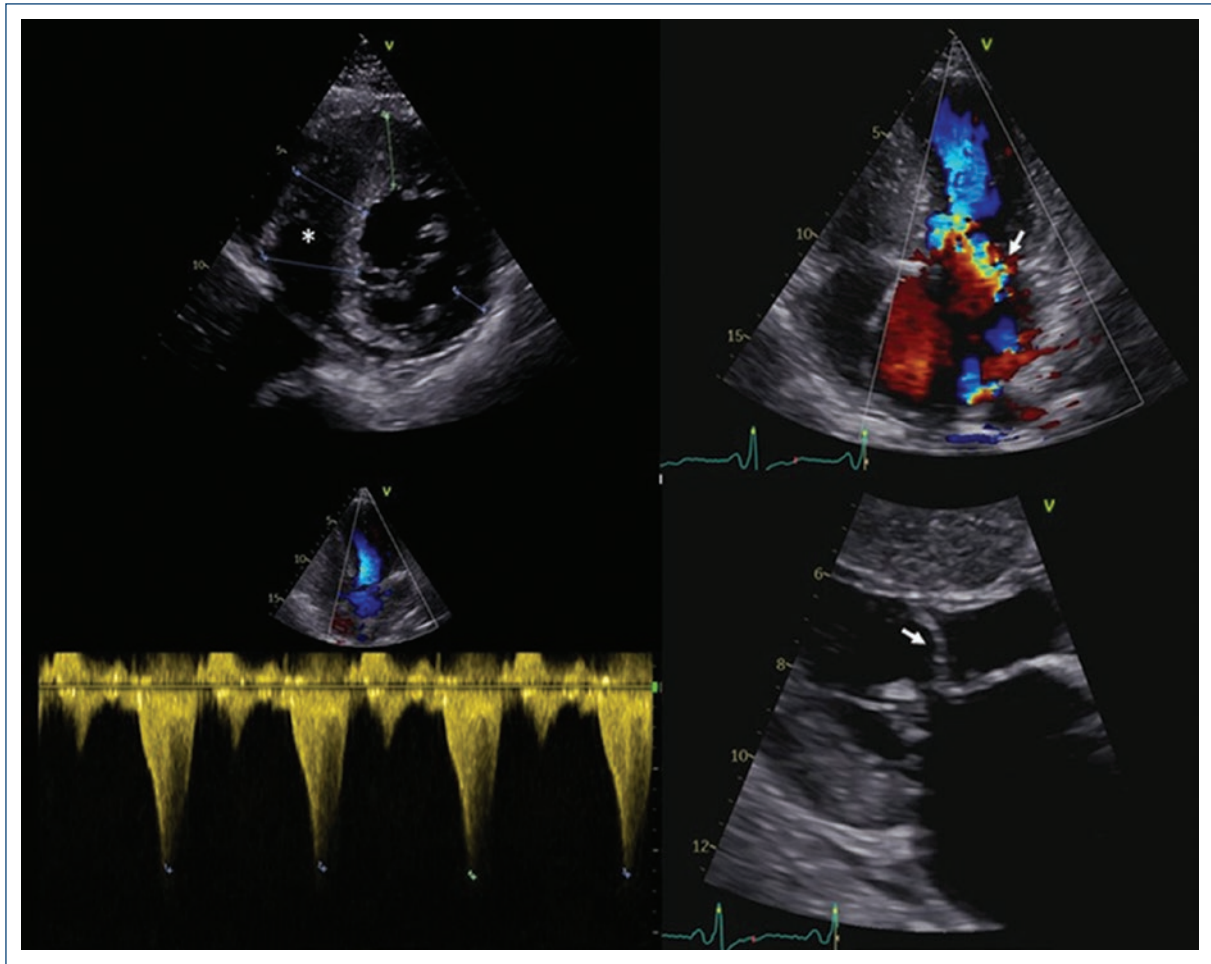


Figure 1. Transthoracic echocardiogram performed at 34 weeks of gestation showing a preserved biventricular systolic function with severe asymmetric LVH presenting a maximum LV wall thickness of 29 mm at level of basal septum (*, upper left panel), a severe left ventricle outflow tract obstruction with peak pressure gradient of approximately 90 mmHg at rest (lower left panel) and a moderate mitral regurgitation (↘, upper right panel) due to systolic anterior motion of anterior mitral valve leaflet (↘, lower right panel).

One year after discharge, the patient is in NYHA class II with no cardiovascular events or hospitalizations. Her son started long-term follow-up in cardiology clinic and TTE performed at 2 months after birth exhibited a structurally normal heart.

Discussion

HCM is a frequent genetically determined heart muscle disease characterized by LVH that is not solely explained by abnormal loading conditions. LVH can be general or local, frequently asymmetric and located in the LVOT. The widespread use of echocardiography has led to a growing number of young women diagnosed with HCM planning to conceive¹. In a normal

pregnancy cardiac output increase 40-50%; this effect is due to increased stroke volume during first and second trimesters and due to increased heart rate during third trimester². The increase of plasma volume is also an important change during pregnancy, which leads to physiological anemia thanks to hemodilution; other hemodynamic modification is hypercoagulability and a reduction in systemic vascular resistance³. Despite the increased risk of premature birth and the occurrence of symptoms in up to 48% of pregnant women with HCM, pregnancy is usually well tolerated⁴. The maternal mortality rate in these patients is 0.5% and the fetal mortality is comparable to the general population². This good tolerance, at least in part, is due to the increase of plasma volume during pregnancy, which

may reduce the LVOT gradient. In addition, hypovolemia is poorly tolerated, so special attention should be taken to blood loss and to hypovolemia caused by anesthetics during delivery². Follow-up frequency during pregnancy depends on the risk assessment of HCM. Most women with HCM can be evaluated clinically and by TTE each trimester. As in the presented case, patients with high-risk profile defined by symptomatic HCM pre-pregnancy, diastolic dysfunction, history of arrhythmia, or CARPREG or ZAHARA score ≥ 1 should have a more strict follow-up, at least monthly, since they are at higher risk of complications during pregnancy³. Although severe LVOT obstruction has been classically considered a risk factor, recent reports from ROPAC registry showed no difference in adverse outcomes in these patients¹. Justification for advising against pregnancy (WHO Class IV) in HCM is only present in a small minority of women with significant left ventricle (LV) dysfunction or severe symptomatic LVOT obstruction⁴. Concerning drug withdrawal before pregnancy, beta blockers are considered safe during pregnancy and should be continued if already used before pregnancy². Beta-1-selective drugs are preferred and, as we saw in this report, careful should be taken with side effects such as fetal growth restriction, bradycardia, and hypoglycemia⁴. In general, antiarrhythmic medications should be avoided if possible during the first trimester. Disopyramide, despite being a category C drug from the former FDA classification, should only be used when potential benefits outweigh risks because it is related to some relevant adverse effects, namely, uterine contraction and placental abruption^{4,5}. Low-risk cases may have a spontaneous labor and vaginal delivery, but cesarean section should be considered in patients with severe LVOT obstruction, pre-term labor while on oral anticoagulation or severe HF².

Conclusions

This case highlights that pregnancy in patients with HCM is generally well tolerated, even in those with significant LVOT obstruction. Hypovolemia should be avoided, especially during labor and delivery. Follow-up frequency during pregnancy depends on the risk

assessment of HCM and beta blockers are considered safe and should be continued if already used before pregnancy.

Authors' contributions

All authors have participated in the work of this manuscript.

Funding

The authors have no funding sources or conflict of interest to declare with regard to this manuscript.

Conflicts of interest

None.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Goland S, van Hagen IM, Elbaz-Greener G, Elkayam U, Shotan A, Merz WM, et al. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European society of cardiology initiated registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J*. 2017;38:2683-90.
2. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39:3165-241.
3. Schaufelberger M. Cardiomyopathy and pregnancy. *Heart*. 2019;105:1543-51.
4. Authors/Task Force Members; Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733-79.
5. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:457-76.

De una asistencia biventricular mínimamente invasiva al implante de Heartware

From minimally invasive temporary biventricular support to Heartware implantation

Manuel Pérez-Guillén^{1*}, Ana M. Bel-Mínguez¹, Carlos Domínguez-Massa¹, Tomás Heredia-Cambra¹, Raquel López-Vilella² y Salvador Torregrosa-Puerta¹

¹Servicio de Cirugía Cardiovascular; ²Servicio de Cardiología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Introducción

Los dispositivos de asistencia ventricular izquierda (LVAD) son una alternativa segura en la insuficiencia cardíaca terminal con contraindicaciones al trasplante cardíaco. Pueden implantarse como terapia de destino, puente al trasplante o a la candidatura. Con las nuevas generaciones de dispositivos, se ha prolongado la supervivencia y reducido las complicaciones, aumentando su uso^{1,2}. Muchos grupos han demostrado que el implante con técnicas mínimamente invasivas es seguro, reproducible y con ventajas respecto a la esternotomía^{3,4}. Nosotros adaptamos una técnica novedosa, en dos fases, para minimizar la transición de una asistencia biventricular temporal (BIVADt) a un LVAD definitivo, usando el anillo del Heartware HVAD (HeartWare Inc., Framingham, Mass) para el implante de una bomba centrífuga izquierda Centrimag (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA, EE.UU.).

Descripción del caso

Hombre de 70 años con una miocardiopatía dilatada conocida, contraindicado para trasplante cardíaco y en estudio para implante de LVAD, que ingresó de forma urgente en INTERMACS 3. Requirió perfusión de

dobutamina y a las 48 horas empeoró a *shock* cardiogénico con fallo multiorgánico incipiente (disfunción renal y hepática). Preciso ventilación mecánica e incremento progresivo de dobutamina con inicio de noradrenalina. En la ecocardiografía se evidenció disfunción ventricular derecha severa *de novo*. Por ello se decidió el implante urgente de BIVADt, pretendiendo revertir el fallo multiorgánico previo implante de LVAD definitivo. Se quería adaptar el implante del LVAD tipo Centrimag, para facilitar posteriormente el implante del LVAD definitivo tipo Heartware. El procedimiento fue realizado en quirófano híbrido con escopia y ecocardiografía transesofágica.

En una primera fase, se implantó el LVAD con dos toracotomías bilaterales. Para la colocación de la cánula de *outflow* se realizó una minitoracotomía derecha en el segundo espacio intercostal implantándose un injerto de 10 mm en aorta ascendente. Para insertar la cánula del *inflow* se utilizó una toracotomía izquierda por quinto espacio intercostal, insertándose la cánula apical Centrimag de 34 Fr a través de un neoanillo de Heartware creado con parche de pericardio, para facilitar posteriormente su implante definitivo (Fig. 1). Tras el implante del LVAD se implantó una asistencia ventricular derecha percutánea (RVADp) bajo control radioscópico: se introdujo una cánula multiperforada de

Correspondencia:

*Manuel Pérez-Guillén
E-mail: manupogui@yahoo.es

Fecha de recepción: 02-03-2021

Fecha de aceptación: 18-08-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000073

Disponible en internet: 08-09-2021

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):402-404

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

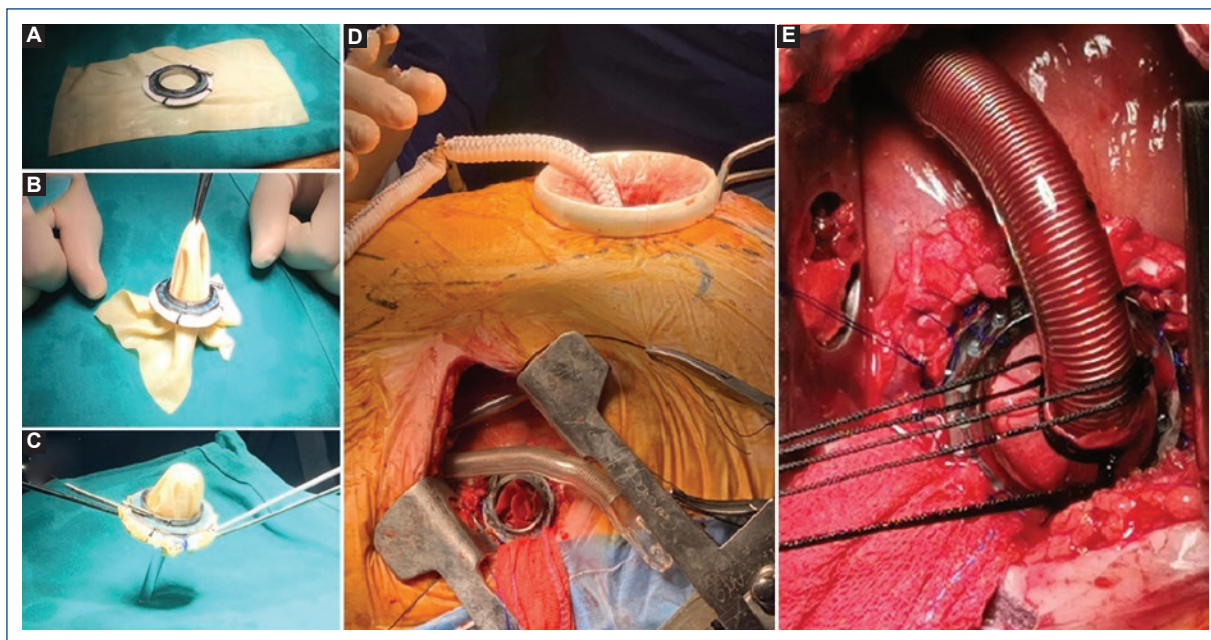


Figura 1. A, B y C: formación del neorillo de fijación para la cánula del Centrimag izquierdo. D: abordaje con las dos toracotomías, la izquierda para implantar la cánula apical y la derecha para el injerto en aorta. E: fijación de la cánula del Centrimag izquierdo al neorillo.

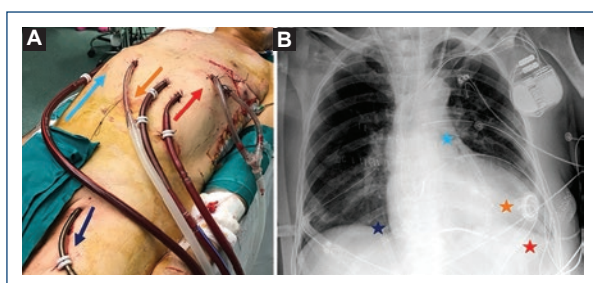


Figura 2. Asistencia biventricular temporal (BIVADt) implantada. Naranja: *inflow* Centrimag izquierdo. Rojo: *outflow* Centrimag izquierdo. Azul oscuro: *inflow* Centrimag derecho. Azul claro: *outflow* Centrimag derecho.

25 Fr hasta aurícula derecha por vena femoral, de *inflow*, y otra cánula no multiperforada de 19 Fr hasta la arteria pulmonar a través de la vena yugular derecha, de *outflow*, conectándose a otra bomba Centrimag (Fig. 2).

A las 48 horas del implante del BIVADt, el paciente fue extubado. Al sexto día postoperatorio, la función ventricular derecha mejoró, permitiendo el destete del RVADp bajo anestesia local.

En una segunda etapa, cinco días tras retirada del RVADp, se transfirió del Centrimag izquierdo al LVAD definitivo tipo Heartware. Se estableció circulación

extracorpórea por arteria y vena femorales y se realizó el implante del Heartware con reapertura de la toracotomía izquierda previa y retirada de la cánula del Centrimag. Aprovechando el injerto en aorta y el anillo del Heartware en ápex, el implante definitivo se realizó de forma fácil, rápida y reduciendo al mínimo la agresión quirúrgica. No hubo complicaciones reseñables intraoperatorias ni durante su estancia posterior. El paciente fue alta hospitalaria tras 30 días del implante del LVAD definitivo, debido a una miopatía importante por estancia prolongada crítica.

Discusión

La incidencia y prevalencia de la insuficiencia cardíaca terminal está aumentando considerablemente. El trasplante cardíaco es la terapia de elección, pero puede ser necesario un LVAD en espera de este⁵. Por otra parte, los LVAD son una alternativa segura en la insuficiencia cardíaca terminal con contraindicaciones al trasplante cardíaco^{1,2}.

El abordaje mínimamente invasivo del LVAD se ha propuesto como una técnica que disminuye notablemente las complicaciones: menor sangrado y agresión quirúrgica, prevención de la disfunción ventricular derecha y reducción de la estancia. Este tipo de abordaje, conocido como técnica Hannover y descrito por Schmitto et al., combina

una hemiesternotomía superior y una minitoracotomía izquierda³. Nosotros seguimos una modificación de Popov, et al., sustituyendo la miniesternotomía por una minitoracotomía derecha para acceder a la aorta, de menor agresividad quirúrgica⁴. No obstante, si aparece disfunción ventricular derecha postimplante del LVAD, dificulta el acceso a la arteria pulmonar para establecer una asistencia derecha. En este escenario, el implante de un RVADp es de elección^{6,7}.

En pacientes en INTERMACS 1 (*critical cardiogenic shock*), el implante directo del LVAD conlleva elevada mortalidad, en torno al 60-70% el primer año. La incidencia de fallo ventricular derecho tras implante de LVAD es de alrededor del 30-40%, con una mortalidad asociada del 10-40%^{6,8}. Como en nuestro caso, una estrategia de puente, con el implante del BIVADt para revertir el fallo multiorgánico y estabilización hemodinámica preparando al paciente para el implante definitivo del LVAD, es la mejor opción⁸. Sin embargo, la estrategia del puente al puente continúa presentando elevada mortalidad⁹.

Conclusión

Creemos que la combinación del BIVADt, implantado de forma mínimamente invasiva, y el uso del neoaño para facilitar la transferencia al LVAD definitivo disminuyen al máximo la agresión y el riesgo quirúrgico. Este abordaje podría disminuir de forma significativa la alta mortalidad que presentan estos pacientes sometidos a una estrategia del puente al puente, entre una asistencia temporal y otra definitiva.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Takeda K, Takayama H, Kalesan B. Long-term outcome of patients on continuous-flow left ventricular assist device support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:1606-14.
2. Kormos RL, Cowger J, Pagani FD. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database Annual Report: evolving indications, outcomes, and scientific partnerships. *Ann Thorac Surg.* 2019;107:341-53.
3. Schmitto JD, Molitoris U, Haverich A, Strueber M. Implantation of a centrifugal pump as a left ventricular assist device through a novel, minimized approach: upper hemisternotomy combined with anterolateral thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:511-3.
4. Popov AF, Hosseini MT, Zych B, Simon AR, Bahrami T. Heartware left ventricular assist device implantation through bilateral anterior thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 2012;93:674-6.
5. Mancini D, Colombo PC. Left ventricular assist devices. A rapidly evolving alternative to transplant. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2542-55.
6. Takayama H, Naka Y, Kodali SK. A novel approach to percutaneous right-ventricular mechanical support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:423-6.
7. Coromilas EJ, Takeda K, Ando M. Comparison of percutaneous and surgical right ventricular assist device support after durable left ventricular assist device insertion. *J Card Fail.* 2019;25:105-13.
8. Pagani FD, Lynch W, Swaniker F. Extracorporeal life support to left ventricular assist device bridge to heart transplant: A strategy to optimize survival and resource utilization. *Circulation.* 1999;100:II206-II210.
9. Shah P, Smith S, Haft JW. Clinical outcomes of advanced heart failure patients with cardiogenic shock treated with temporary circulatory support before durable LVAD implant. *ASAIO J.* 2016;62:20-7.

Una anomalía coronaria poco común como posible causa de taquicardia ventricular

A rare coronary anomaly as a possible cause of ventricular tachycardia

Javier Cuevas-Pérez^{1*}, Rodrigo Fernández¹, Yván R. Persia-Paulino¹ y Luis Gutiérrez²

¹Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo; ²Servicio de Cardiología, Hospital San Agustín, Avilés. Asturias, España

Resumen

Se presenta el caso de un varón de 77 años que acude a urgencias tras un episodio sincopal en el contexto de una taquicardia ventricular monomorfa sostenida, por lo que se realizó cardioversión eléctrica. Para filiar la etiología del evento arritmico ventricular se realizó un estudio de la anatomía coronaria mediante coronariografía invasiva, en el que se objetivaron las arterias coronarias sin lesiones significativas, pero como hallazgo casual se describió una anomalía coronaria, con ausencia de tronco coronario y salida independiente de las arterias circunfleja (Cx) y descendente anterior (DA) del seno coronario derecho, originándose la DA y la coronaria derecha del mismo ostium coronario. Dichos hallazgos se confirmaron mediante tomografía computarizada con reconstrucción tridimensional. Además, se objetivó un trayecto interarterial de la DA (entre las arterias aorta y pulmonar) y un trayecto intramuscular de la DA, así como un trayecto retroaórtico de la Cx. Debido a estos hallazgos, se procedió al implante de un desfibrilador automático implantable como prevención secundaria. El paciente tuvo una buena evolución posterior y fue dado de alta a su domicilio sin incidencias. Se presenta el caso para ayudar a comprender mejor estos trastornos, dado que actualmente constituyen un reto diagnóstico, ya que en muchas ocasiones se trata de un hallazgo casual en pruebas complementarias o incluso en autopsias. Además, es una causa relativamente frecuente de parada cardiorrespiratoria en pacientes jóvenes. De las muchas variables anatómicas que constituyen las anomalías coronarias, existe poca literatura sobre esta anomalía presentada y no hay imágenes similares a las de este caso.

Palabras clave: Anomalía coronaria. Taquicardia ventricular. Tomografía computarizada de arterias coronarias.

Abstract

We present the case of a 77-year-old man who came to the emergency room after a syncopal episode in the context of sustained monomorphic ventricular tachycardia for which electrical cardioversion was performed. In order to determine the etiology of the ventricular arrhythmic event, a study of the coronary anatomy was carried out using invasive coronary angiography, observing coronary arteries without significant lesions, although, as a chance finding, a coronary anomaly was described, with absence of the main coronary artery, with independent exit of circumflex (Cx) and anterior descending (AD) arteries of the right coronary sinus, originating the AD and right coronary artery from the same coronary ostium. These findings were later confirmed by computed tomography with 3D reconstruction. In addition, an interarterial path of AD (between aorta and pulmonary artery) and an intramuscular path of AD were observed, as well as a retro-aortic path of Cx. Given these findings, an implantable cardioverter defibrillator was implanted as secondary prevention. Good subsequent evolution with

Correspondencia:

*Javier Cuevas-Pérez

E-mail: javiercuevas1993@gmail.com

Fecha de recepción: 07-10-2020

Fecha de aceptación: 25-08-2021

DOI: 10.24875/ACM.20000457

Disponible en internet: 07-10-2021

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):405-408

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

home discharge without incident. We present this case to help better understand these disorders, since they currently constitute a diagnostic challenge, since in many cases it is a chance finding in complementary tests or even in autopsies. It is also a relatively frequent cause of cardiorespiratory arrest in young patients. Of the many anatomical variables that make up the group of coronary anomalies, there is little bibliographic information on this anomaly presented, without finding images similar to those reported in this case.

Keywords: Coronary anomaly. Ventricular tachycardia. Coronary artery computed tomography.

Introducción

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares, entre ellas la patología aterosclerótica coronaria, y el número de paradas cardiorrespiratorias, muestran un incremento cada vez mayor en las exploraciones angiográficas¹. Esto ha llevado a descubrir con más frecuencia pacientes con anomalías congénitas de las arterias coronarias.

En un principio estas anomalías fueron consideradas como simples «hallazgos» de la coronariografía, sin que se les asignara ninguna significación clínica, pero luego algunos estudios las relacionaron con casos de muerte súbita². La prevalencia de las anomalías de las arterias coronarias en pacientes sometidos a coronariografías es del 1-5%. A pesar de ser infrecuentes en la población general, las arterias coronarias son la segunda causa de muerte súbita cardíaca en deportistas jóvenes³. Fue entonces cuando creció el interés por su diagnóstico, ya que se observó que solo un reducido porcentaje de estas anomalías se asociaba con enfermedades cardíacas (muerte súbita, infarto de miocardio, angina de esfuerzo, etc.), mientras que la gran mayoría no tenían trascendencia clínica.

Las investigaciones posteriores demostraron la importancia del trayecto inicial de las arterias coronarias anómalas, sobre todo en su relación con la aorta y con la arteria pulmonar, debido a la posible compresión que estos grandes vasos pueden producir sobre la arteria coronaria anómala^{4,5}.

Existen diferentes formas de clasificar las arterias coronarias. Desde una perspectiva clínica pueden dividirse, según la presencia de isquemia del miocardio, en anomalías sin isquemia, anomalías con isquemia episódica y anomalías con isquemia obligatoria. A pesar de esta valoración funcional tan importante, en la práctica clínica se suelen clasificar por sus características anatómicas.

Hoy en día es fundamental identificar su trayecto antes de tomar una decisión terapéutica; para ello, en muchas ocasiones no basta con la información que proporciona la coronariografía, ya que esta solo ofrece una visión bidimensional de una compleja estructura tridimensional, y entonces se emplean otras técnicas, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética

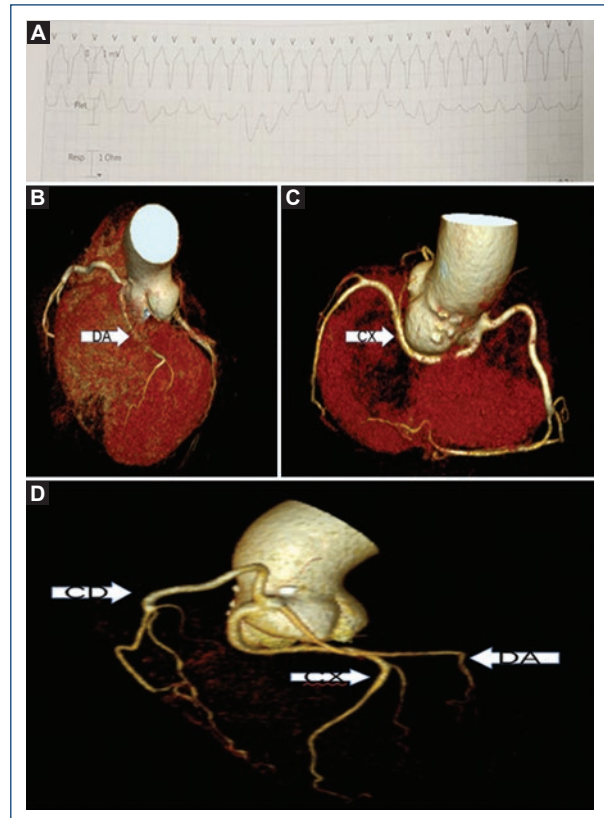


Figura 1. A: trazado electrocardiográfico de una derivación que muestra la taquicardia ventricular. B y C: reconstrucción tridimensional con tomografía computarizada de las arterias coronarias. Se observa un trayecto intramuscular de la arteria descendente anterior (DA) (B) y un trayecto retroaórtico de la arteria circunfleja (Cx) (C). D: reconstrucción de la arteria aorta ascendente. CD: coronaria derecha.

(RM), que proporcionan información adicional. Con el uso de la TC y la RM ha aumentado la capacidad de detectar y caracterizar las anomalías anatómicas, y es posible determinar el manejo óptimo de los pacientes⁶⁻⁹.

Caso clínico

Varón de 77 años que acude a urgencias tras un episodio sincopal en el contexto de una taquicardia

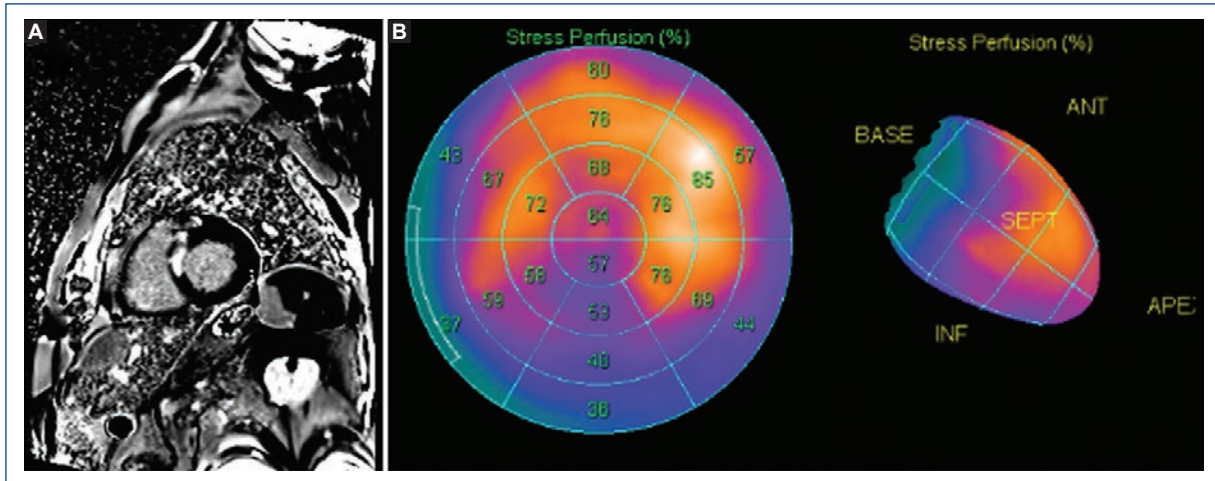


Figura 2. A: resonancia magnética cardíaca en secuencia de realce tardío de gadolinio con área de realce tardío intramiocárdico en la zona del tabique interventricular. **B:** tomografía por emisión de fotón único de perfusión miocárdica con ⁹⁹Tc Myoview® tras estímulo con regadenosón en la que se evidenció una dudosa isquemia inferior, de intensidad ligera.

ventricular monomorfa sostenida, por lo que se realizó cardioversión eléctrica, objetivando posteriormente un bloqueo auriculoventricular avanzado. Por todo ello, se procedió a su ingreso en la planta de cardiología. Para filiar la etiología del evento arritmico ventricular se realizó un estudio de la anatomía coronaria mediante coronariografía invasiva, en el que se objetivaron las arterias coronarias sin lesiones significativas, pero como hallazgo casual se describió una anomalía coronaria, con ausencia de tronco coronario y salida independiente de las arterias circunfleja (Cx) y descendente anterior (DA) del seno de Valsalva derecho, originándose la DA y la coronaria derecha del mismo *ostium* coronario. Estos hallazgos se confirmaron posteriormente mediante TC con reconstrucción tridimensional (Fig. 1). Además, se objetivó un trayecto interarterial de la DA, entre la aorta y la pulmonar, un trayecto intramuscular de la DA (Fig. 2 A), así como un trayecto retroaórtico de la Cx (Fig. 2 B).

Tras esto, se realizó una RM cardíaca que mostró un ventrículo izquierdo de tamaño y función sistólica normales, con contractilidad normal, con áreas de realce tardío intramiocárdico en la unión inferior de ambos ventrículos y en el septo basal; hallazgos compatibles con cambios fibróticos secundarios a una posible miocarditis previa como causa alternativa del evento arritmico que presentó el paciente. Parece menos probable, dado el patrón de realce tardío del gadolinio, que se trate de una zona isquémica/necrótica, pues seguiría un patrón subendocárdico o transmural. Por último, se

completó el estudio con una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) de perfusión miocárdica con ⁹⁹Tc Myoview® tras estímulo con regadenosón, en la que se evidenció una dudosa isquemia inferior, de intensidad ligera, que pudiera haber sido originada por la patología de base del paciente. Por ello, en el diagnóstico diferencial se plantea la posibilidad de que el origen de la taquicardia sea el área de fibrosis detectada en la RM secundaria a una miocarditis y el bloqueo auriculoventricular secundario a la desfibrilación, o bien que el inicio del cuadro fuera el bloqueo auriculoventricular, ocasionando un fenómeno «R sobre T».

Dados estos hallazgos, se procedió al implante de un desfibrilador automático implantable como prevención secundaria. Por la buena evolución del paciente, se procedió a alta a su domicilio, sin incidencias.

Discusión

En la actualidad, las indicaciones de cirugía en pacientes con anomalías coronarias son muy controvertidas y se reducen principalmente a jóvenes con isquemia documentada, muerte súbita recuperada o angina¹⁰.

Existe poca evidencia en cuanto a las indicaciones quirúrgicas en pacientes de edad avanzada o con anomalías diagnosticadas como hallazgos casuales. Las técnicas de revascularización incluyen desde el reimplante ostial al baipás aortocoronario¹¹.

En este caso, debido a la edad avanzada, el riesgo quirúrgico y la ausencia de síntomas previos, se optó por no realizar intervención quirúrgica y proceder al implante de un desfibrilador automático implantable.

Presentamos el caso para ayudar a comprender mejor estos trastornos porque constituyen un reto diagnóstico, ya que en muchas ocasiones se trata de un hallazgo casual en pruebas complementarias o incluso en autopsias. Además, es una causa relativamente frecuente de parada cardiorrespiratoria en jóvenes. De las muchas variables anatómicas que constituyen las anomalías coronarias, existe poca literatura sobre esta anomalía presentada y no hay imágenes similares a las de este caso.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Patel N, Patel J, Macon C, Thakkar B, Desai M, Rengifo-Moreno P, et al. Trends and outcomes of coronary angiography and percutaneous coronary intervention after out-of-hospital cardiac arrest associated with ventricular fibrillation of pulseless ventricular tachycardia. *JAMA Cardiol.* 2016;1:890-9.
2. Roberts WC. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J.* 1986;111:941-63.
3. Pérez-Pomares JM, de la Pompa JL, Franco D, Henderson D, Ho SY, Houyel L, et al. Congenital coronary artery anomalies: a bridge from embryology to anatomy and pathophysiology — a position statement of the development, anatomy, and pathology ESC Working Group. *Cardiovasc Res.* 2016;109:204-6.
4. Barriales-Villa R, Morís C, López Muñoz A, Hernández L, San Román I, Barriales Álvarez V, et al. Anomalías congénitas de las arterias coronarias del adulto descritas en 31 años de estudios coronariográficos en el Principado de Asturias: principales características angiográficas y clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:269-81.
5. Barriales-Villa R, Morís de la Tassa C. Anomalías congénitas de las arterias coronarias con origen en el seno de Valsalva contralateral: ¿qué actitud se debe seguir? *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:360-70.
6. Ramírez R, Bitar H, Paolinelli G, Pérez C, Furnaro F. Anomalías congénitas de arterias coronarias, estudio de aquellas con importancia hemodinámica. *Rev Chil Cardiol.* 2018;24:375-82.
7. Mehran R, Dangas G. Coronariografía y pruebas de imagen intracoronaria. En: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editores. *Braunwald. Tratado de cardiología.* Barcelona: Elsevier; 2019. p. 384-5.
8. Rodríguez ML, Bernal HA. Anomalías congénitas de arterias coronarias. Hallazgos en TC multicorte de 64 canales. *Rev Colomb Radiol.* 2007;18:2165-72.
9. Hernández-Hernández JM, Guzmán-Ramírez D, Enríquez-Rodríguez R. Anomalías de arterias coronarias. Evaluación por angiotomografía cardíaca multidetector y otras técnicas de imagen cardíaca. *RETIC.* 2017;5:13-21.
10. Basso C, Maron BJ, Corrado D, Thiene G. Clinical profile of congenital coronary artery anomalies with origin from the wrong aortic sinus leading to sudden death in young competitive athletes. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:1493-501.
11. Reul RM, Cooley DA, Hallman GL, Reul GJ. Surgical treatment of coronary artery anomalies. Report of a 37 1/2-year experience at the Texas Heart Institute. *Tex Heart Inst J.* 2002;29:299-307.

Discordant atrioventricular connections with truncus arteriosus

Discordancia atrioventricular con tronco arterioso común

Leonardo Rivera-Rodríguez^{1*}, Luis Muñoz-Castellanos², Juan Calderón-Colmenero¹,
Alfonso Buendía-Hernández¹, Irma Miranda-Chávez¹, and Emilia Patiño-Bahena¹

¹Department of Pediatric Cardiology; ²Department of Embryology, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Mexico City, Mexico

Atrioventricular discordance occurs when the atria are connected to inappropriate ventricles. Indeed, the morphological right atrium is connected to the morphological left ventricle through the mitral valve, and the morphological left atrium is connected to the morphological right ventricle through the tricuspid valve. The purpose of this manuscript is to report a case of an anatomical specimen of atrioventricular discordance with a single outlet through the common truncus arteriosus from the collection of the department of embryology.

This specimen was studied with the morphological method of the segmental sequential system¹, and an anatomical-embryological correlation was made to explain this uncommon combination.

The anatomical specimen showed situs solitus; the ventricles were inverted: the morphological right ventricle was on the left and in an anterior position, while the morphologically left was right and in a posterior position. The right atrium was connected to a morphological left ventricle; both located on the right through a mitral valve. The left atrium was connected to a morphological right ventricle; both located on the left through a tricuspid valve (Fig. 1).

Both ventricles were externally delimited by the anterior descending artery. A single vessel emerged from the morphological right ventricle above an infundibulum that ran from front to back and from left to right; this vessel was divided into a left-sided aortic trunk and a

right-sided pulmonary trunk (Fig. 2). The truncal valve was tricuspid with thickened leaflets and without stenosis. In addition, there was a permeable foramen ovale.

In atrioventricular discordance, the ventricles are inverted both in situs solitus and situs inversus. Therefore, the spatial orientation of the atrioventricular orifices (the anterior mitral and the posterior tricuspid) is inverted. The atrioventricular valves are at the same level. In situs solitus, the morphological left ventricular outflow tract is located between the mitral and tricuspid valves with fibrous continuity. This feature produces a misalignment of the atrial and ventricular septa with the consequent formation of a prominent anterior recess in the morphological left ventricle. The incorrect alignment of the septa causes ventricular septal defect and infundibular pulmonary stenosis. Furthermore, it gives rise to a more extensive membranous septum. The anatomy of the outflow tract depends directly on the type of ventriculoarterial connection².

In this pathology, we can find all types of ventriculoarterial connection; however, the most frequent is the discordant connection, traditionally known as congenitally corrected transposition. Less frequent connections are the double outlet of the morphological right ventricle and the single outlet through the truncus arteriosus or the solitary aortic trunk due to pulmonary atresia. The presentation with concordance of ventriculoarterial connection and double outlet of the morphological left ventricle is uncommon².

Correspondence:

*Leonardo Rivera-Rodríguez
E-mail: rivleonard@gmail.com

Date of reception: 08-03-2021

Date of acceptance: 15-09-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000080

Available online: 06-10-2021

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):409-411

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

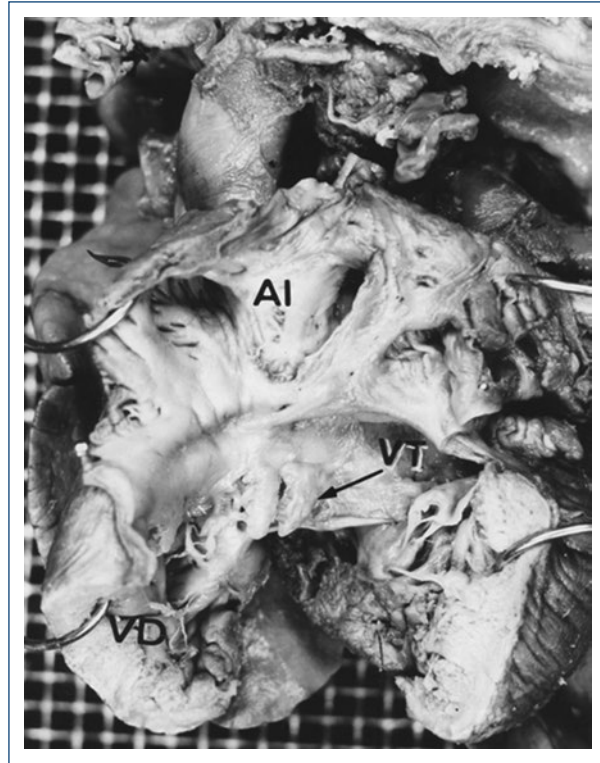


Figure 1. Internal view of the cardiac chambers located on the left showing the atrioventricular discordance. AI: left atrium; VD: right ventricle; VT: tricuspid valve.

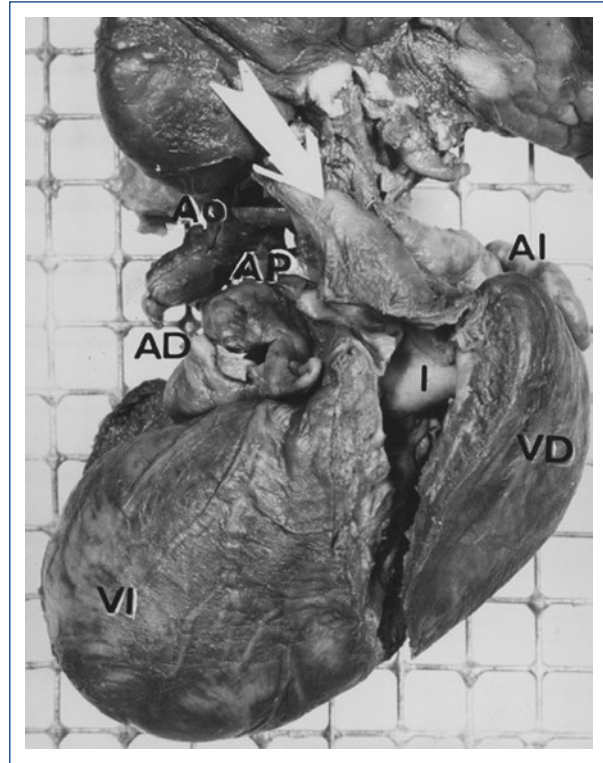


Figure 2. External frontal view of the heart with atrioventricular discordance and truncus arteriosus (white arrow). I: infundibulum; Ao: aorta; AP: pulmonary artery; AI: left atrium; AD: right atrium; VI: left ventricle; VD: right ventricle.

The conduction system is modified due to misalignment between the atrial and ventricular septa. In consequence, neither the node nor the His bundle makes contact with the ventricular conduction tissue or the trabeculated septum. Hence, in the corrected transposition, an atrioventricular branch is formed anterior to the pulmonary outflow tract, originating from an abnormal anterior atrioventricular node. In the presence of ventricular septal defect, the bundle descends in front of the septal defect. Moreover, the bundle descends anterior and lateral to the pulmonary outflow tract, directly related to the merging of the pulmonary valves to the interventricular septum².

In more than half of the cases, the most frequently associated lesion is ventricular septal defect (usually perimembranous). Pulmonary stenosis is present in just under half of the cases and can be valvular or subvalvular. Malformations of the atrioventricular valves, of which the most frequent is the Ebstein-type anomaly of the tricuspid valve, are found in up to 75% of cases³. Other associated lesions are atrial septal defect, mitral

cleft, right ventricular hypoplasia, mitral stenosis, pulmonary atresia, and ductus arteriosus.

De la Cruz et al.⁴ proposed an embryological explanation for atrioventricular discordance, in which they anticipated the existence of truncus arteriosus as a form of ventriculoarterial connection within this heart disease. Atrioventricular discordance is caused by the reversed torsion of the heart tube at the time of bulboventricular loop development. In situs solitus, the normal loop is twisted to the right (D-loop) resulting in concordant atrioventricular connections. On the other hand, when the torsion occurs to the left (L-loop), atrioventricular discordance occurs. Truncus arteriosus originates from the lack of development of the trunk septum that separates the aortic and pulmonary canals from the arterial trunk of the embryonic heart.

In the literature, there are some reports of cases of atrioventricular discordance with truncus arteriosus diagnosed by clinical data but without pathological specimen documentation⁵. This report is so far the third case corroborated by necropsy in the published research. In

the only two previous cases, the morphological description of the piece was not detailed, the segmental sequential system was not used as a reference, and there was no embryological correlation^{6,7}. In the first case reported in the literature, the specimen had a type II truncus arteriosus associated with ventricular septal defect. In the second report, the trunk valve was bivalve with a small ventricular septal defect. In our case, truncus arteriosus was type I associated with foramen ovale.

Funding

This research has not received any specific grant from public, commercial, or non-profit sector agencies.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

1. Tynan MJ, Becker AE, Macartney FJ, Quero-Jiménez M, Shinebourne EA, Anderson RH. Nomenclature and classification of congenital heart disease. *Br Heart J* 1979;41:544-53.
2. Ovseyevitz J, Muñoz-Castellanos L, Attie F, Buendía A. Anatomía de las discordancias atrioventriculares. *Arch Inst Cardiol Mex* 1981;51:39-46.
3. Wallis GA, Debich-Spicer D, Anderson RH. Congenitally corrected transposition. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:22.
4. De la Cruz MV, Muñoz-Castellanos L, Espino-Vela J, Attie F. Inversiones Ventriculares. Barcelona: Editorial Científico-Médica; 1972. p. 26-31.
5. Nadal-Ginard B, Malpartida F, Espino Vela J. Inversión ventricular con tronco común. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1972;42:181-92.
6. Marino B, Ballerini L, Soro A. Ventricular inversión with truncus arteriosus. *Chest*. 1990;98:239-41.
7. Smith A, McKay R. Common arterial trunk with discordant atrioventricular connections. *Cardiol Young*. 2000;10:145-46.

Cardiogenic shock as the initial manifestation of takotsubo syndrome

Choque cardiogénico como manifestación inicial de síndrome de takotsubo

Mario R. García-Arias^{1,2*}, Jorge E. Reyes-Tovilla^{1,2}, Jorge I. García-Espinoza^{1,2},
Uriel Encarnación-Martínez^{1,2}, Rodrigo Gopar-Nieto³, and José L. Briseño-De la Cruz³

¹Department of Cardiology, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"; ²School of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México;

³Coronary Care Unit, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Mexico City, Mexico

Case presentation

A 75-year-old female with a lymphoma record, diabetes mellitus 2, and hypertension, was hospitalized in another institution with a diagnosis of urosepsis; she required vasopressor treatment and a 3rd generation cephalosporin 2 weeks ago with a partial clinical improvement; but two weeks later she returned to the same hospital with dyspnea and peripheral edema. At the physical examination highlights general rales and peripheral edema, an electrocardiogram (ECG) showed sinus rhythm with ST-segment elevation in V2-V6, DI, and aVL. The troponin I level was 620 ng per liter on a high-sensitivity assay, and she was referred to our institute. Upon her arrival to the emergency department at our institution, she had a Glasgow score of 10 points, respiratory distress and medium blood pressure <65 mmHg. The ECG persists with a ST-segment elevation in V2-V6, DI, and aVL (Fig. 1). The patient was intubated and required invasive mechanical ventilation, we started anti-ischemic treatment and vasopressor. In the context of ST-segment elevation myocardial infarction and cardiogenic shock, she was transferred to the cardiac catheterization laboratory, where it was reported the absence of injuries in the right coronary, circumflex, and anterior descending arteries (Fig. 2). With anterior and inferior akinesia, and apical dyskinesia,

suggestive of Takotsubo cardiomyopathy (Fig. 3). After that, she was transferred to the coronary care unit where the diagnosis of cardiogenic shock was integrated. We initiated treatment with an inodilator (levosimendan) and inserted an intra-aortic balloon pump (IABP) as a ventricular-assistant device. A transthoracic echocardiogram was performed, reporting basal hypokinesia, apical akinesia. LVEF 12%, without a dynamic obstruction of the left ventricular outflow tract and a lung ultrasound with a B-profile. Urine and blood culture were negative; she presented a clinical improvement, so the vasopressor and inodilator were retired and started deflating the IABP. We performed another echocardiogram obtaining a LVEF 27%. As she presented clinical improvement as the days went by, we removed the ventricular assistant device. Unfortunately, in a sudden way, the patient started with ventricular tachycardia requiring pharmacological, electrical defibrillation, and resuscitating maneuvers without a response.

Discussion

The patient had three of four criteria according to the Mayo Clinic diagnostic criteria for takotsubo syndrome and 38 points of InterTAK diagnostic score. Cardiogenic shock as a presentation of takotsubo syndrome is not

Correspondence:

*Mario R. García-Arias

E-mail: mario.aris7@gmail.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 09-10-2020

Date of acceptance: 15-09-2021

DOI: 10.24875/ACM.20000464

Available online: 15-10-2021

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):412-414

www.archivoscardiologia.com

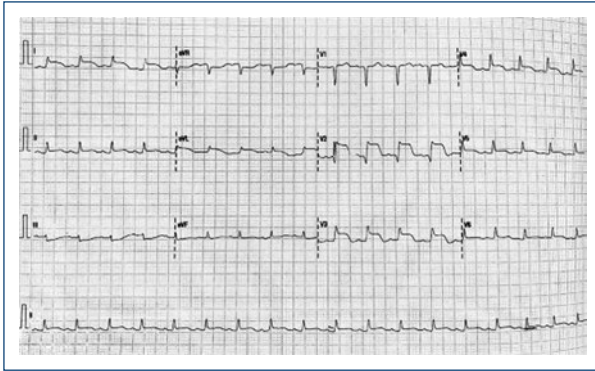


Figure 1. Electrocardiogram. ST segment elevation in V2-V6, DI and aVL.

common, in this case, female gender and a decreased LVEF are well-known risk factors associated with takotsubo syndrome and its complications. In addition, diabetes mellitus presents only in 12% of patients and is associated as a protective factor due to slow release of catecholamines¹. Some prospective studies enhance that 50% of patients developed complications but only 2-3% died during the acute phase; being our case report part of this statistic². In this context, patients that receive cardiac mechanical support (IABP, Impella, or extracorporeal membrane oxygenation [ECMO]) have a lower in-hospital mortality rate (12.8%) than those without cardiac mechanical support (28.3%), making this intervention a key factor in the evolution of the patients³. It is important to mention that IABP is the predominantly used mechanical support device all over the world. However, it is also established and supported by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology that in case of having the source and according to the clinical evolution of the patient progression of mechanical support to Impella or V-A ECMO is indicated to avoid refractory cardiogenic shock^{4,5}. Early implantation of mechanical devices should be considered as a bridge to recovery therapy to reduce the high mortality rate during the acute phase⁶. Identifying more predictor data of shock valuable for an appropriate algorithm of treatment strategies are imperative^{6,7}. According to the results of the international registry of takotsubo syndrome, identifying variables such as apical takotsubo syndrome, physical stress, lower LVEF, and atrial fibrillation should be components to include in a primary risk stratification model³.

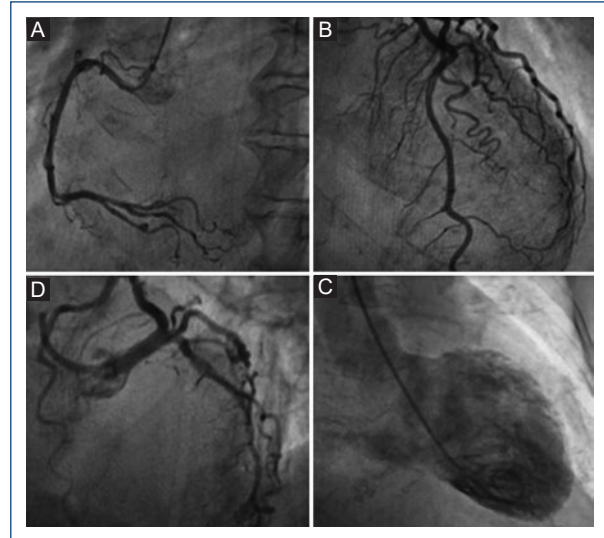


Figure 2. Coronary angiography; **A:** right coronary artery without obstruction. **B:** left anterior descending artery without obstruction. **C:** circumflex coronary artery without obstruction. **D:** apical ballooning pattern in coronary angiography, Left ventricular apical dyskinesia.

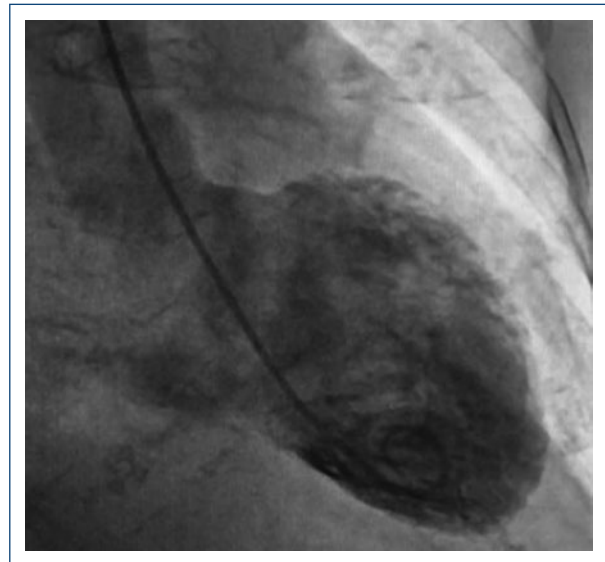


Figure 3. Ventriculography: transient left ventricular apical ballooning.

Acknowledgments

The authors thank the Coronary Care Unit, the Clinical Research, and the Medical Education areas of the Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” in Mexico City for their support and collaboration in this paper.

Funding

This research has not received any specific grant from public, commercial, or non-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the

patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Madias JE. Low prevalence of diabetes mellitus in patients with Takotsubo syndrome: a plausible "protective" effect with pathophysiologic connotations. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2016;5:164-70.
2. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J, Pistner W, Gottwald U, Schoeller R, et al. Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;176:199-205.
3. Di Vece D, Citro R, Cammann VL, Kato K, Gili S, Szawan KA, et al. Outcomes associated with cardiogenic shock in Takotsubo syndrome. *Circulation*. 2019;139:413-5.
4. Beneduce A, Bertoldi LF, Melillo F, Baldetti L, Spoladore R, Slavich M, et al. Mechanical circulatory support with impella percutaneous ventricular assist device as a bridge to recovery in Takotsubo syndrome complicated by cardiogenic shock and left ventricular outflow tract obstruction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12:e31-2.
5. Aalberts JJ, Klinkenberg TJ, Mariani MA, van der Harst P. Mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock in Takotsubo syndrome: a case report and review of the literature. *Eur Heart J Case Rep*. 2017;1:ytb005.
6. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnbert-Pettersson H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1931-6.
7. Saxena A, Garan AR, Kapur NK, O'Neill WW, Lindenfeld J, Pinney SP, et al. Value of hemodynamic monitoring in patients with cardiogenic shock undergoing mechanical circulatory support. *Circulation*. 2020;141:1184-97.

Choque inapropiado en DAI por estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

Inappropriate ICD shock from transcutaneous electrical neuromuscle stimulation

José Pardo*, Julián Sepúlveda y Gonzalo Lira

Unidad de Arritmias y Laboratorio de Electrofisiología Cardíaca, Departamento de Cardiología, Hospital Militar de Santiago, Santiago, Chile

Se trata de varón de 26 años con síndrome de QT largo congénito (SQTL) tipo I (Fig. 1A) y desfibrilador automático implantable (DAI) unicameral con doble bobina Biotronik Iforia 5 VR-T (Fig. 1B), indicado para prevención secundaria de muerte súbita (MS), con terapia de fibrilación ventricular (FV) en 222/min (RR 270 ms), 25J/30J/40J x 6.

Durante kinesioterapia por lumbalgia, recibió estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) con dispositivo CareTec™ IV en región subescapular derecha, teniendo choque inapropiado sin consecuencias. Telemetría del DAI (Fig. 2 A-D) mostró interferencia

electromagnética (IEM) generada por TENS que simula FV, determinando descarga con 25 J.

La indicación del DAI es indiscutible en prevención secundaria de MS por SQTL congénito y otras canalopatías, con un 8-35% de complicaciones y descargas inapropiadas^{1,2}.

Un 20% de los pacientes con DAI tienen choques inapropiados por sobredetección de taquiarritmias supraventriculares de alta frecuencia y secundariamente por artefacto, miopotenciales e IEM^{1,2}, debido a ruido en canal intraventricular, interpretándose erróneamente como FV.

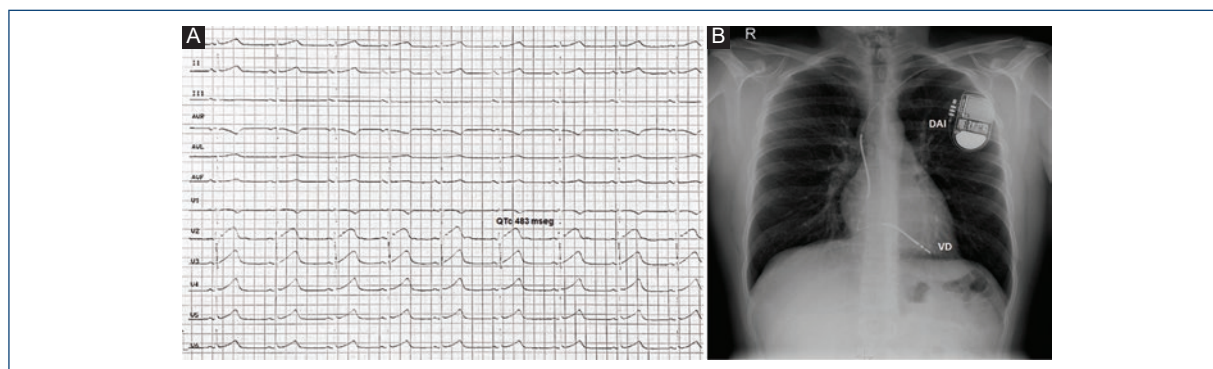


Figura 1. A: electrocardiograma muestra ritmo sinusal 52/min y QT largo tipo I con intervalo QTc de 483 ms, según fórmula de Bazett. **B:** radiografía de tórax muestra desfibrilador automático implantable (DAI) unicameral con doble bobina implantado en ápex de ventrículo derecho (VD).

Correspondencia:

*José Pardo

E-mail: joseapardo@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-07-2021

Fecha de aceptación: 16-11-2021

DOI: 10.24875/ACM.210002191

Disponible en internet: 17-06-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):415-417

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

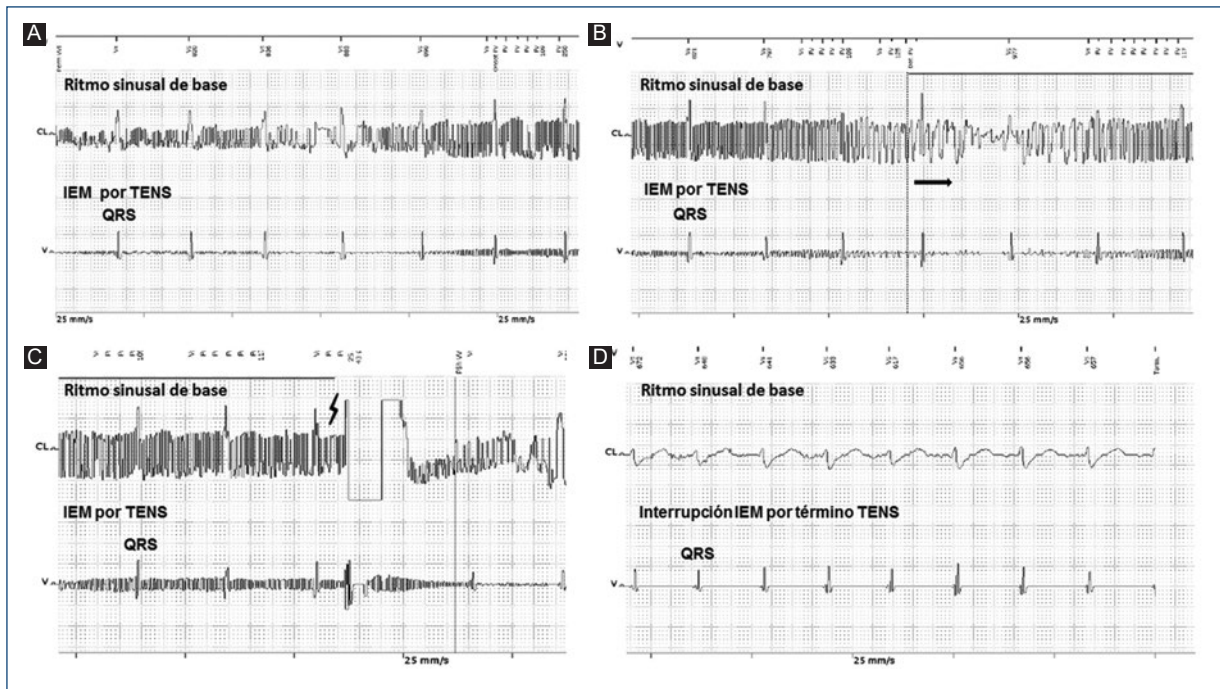


Figura 2. Telemetría desfibrilador automático implantable: **A:** en relación con la aplicación de estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) en canal de campo lejano (CL), se observa ritmo sinusal 75/min e interferencia electromagnética (IEM) generada por TENS. En canal ventricular (V) se observa complejo QRS y a partir de quinto complejo se observa una señal de bajo voltaje con longitud de ciclo 109 ms equivalente a 550/min simulando fibrilación ventricular (FV). **B:** desfibrilador inicia detección de señal interpretada como FV (→), con carga de capacitores. **C:** se observa choque con 25 Joules (⚡). **D:** se observa ausencia de IEM tras término de TENS.

Los choques deterioran la calidad de vida, aumentan la mortalidad, agotan la batería y pueden inducir taquiarritmias ventriculares malignas².

La TENS es muy utilizada para el tratamiento del dolor musculoesquelético, de bajo costo y fácil acceso extrahospitalario. Reconocida como causa de IEM, puede generar descarga inapropiada del DAI e inhibir la función de estimulación cardíaca, por lo que su empleo no es recomendable en estos pacientes³.

Si es estrictamente necesaria, debe aplicarse lejos del sitio de inserción del DAI y cables, con monitoreo continuo del ritmo cardíaco, analizando previamente la telemetría y la dependencia de estimulación cardíaca, confirmando su correcto funcionamiento, dejando transitoriamente en *off* las terapias no requeridas³.

Esta comunicación contribuye a evitar esta complicación.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:e91-e220.
2. Kossaify A. Sensing and detection functions in implantable cardioverter defibrillators: The good, the bad and the ugly. *Acta Cardiol Sin*. 2020;36:308-17.
3. Crossley GH, Poole JE, Rozner MA, Asirvatham SJ, Cheng A, Chung MK, et al. The Heart Rhythm Society (HRS)/American Society of Anesthesiologists (ASA) Expert Consensus Statement on the perioperative management of patients with implantable defibrillators, pacemakers and arrhythmia monitors: facilities and patient management: executive summary this document was developed as a joint project with the American Society of Anesthesiologists (ASA), and in collaboration with the American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). *Heart Rhythm*. 2011;8(7):e1-18.

Severe arterial pulmonary hypertension in a 34-year-old patient

Hipertensión pulmonar arterial severa en una paciente de 34 años de edad

Darío A. Rueda*, Rafael A. Aguirre, Horacio di Fonzo, and Mariano E. Mazzei

Department of Internal Medicine, Hospital de Clínicas José de San Martín, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Pulmonary hypertension (PH) is a syndrome with multiple etiologies. The WHO classifies it into five different groups based on its pathophysiological mechanisms, clinical presentation, hemodynamic characteristics, and therapeutic management.¹

The last Pulmonary Hypertension Symposium, held in Nice, established an elevation of mPAP > 20 mmHg as a new diagnostic value for HP. Furthermore, the isolated precapillary pulmonary hypertension phenotype requires a pulmonary capillary pressure (PCP) ≤ 15 mmHg and a pulmonary vascular resistance (PVR) ≥ 3 wood units (WU).^{1,2}

We present the case of a 35-year-old patient with neurological maturation retardation and a history of bicuspid aortic valve and subaortic membrane, who had started 15 days earlier with progressive dyspnea of functional class II to III-IV, orthopnea and angina in the last 24 hours. She had edema in the lower limbs, crackles in the lung bases, first and second tones present, and a tricuspid systolic murmur of 3/6 intensity with Rivero Carvallo's sign. The chest X-ray revealed cardiomegaly and dilatation of the pulmonary artery (Figure 1). Trans-thoracic echocardiography showed a preserved ejection fraction, systolic flattening of the interventricular septum, slightly dilated right ventricle with a 19 mm TAPSE, bicuspid aortic valve with preserved opening, with a small subaortic membrane, pulmonary, tricuspid, mitral and mild aortic aortic insufficiencies, PSAP 67mmHg, without intracardiac shunts. Acute pulmonary embolism was excluded by pulmonary angiography. The tomography

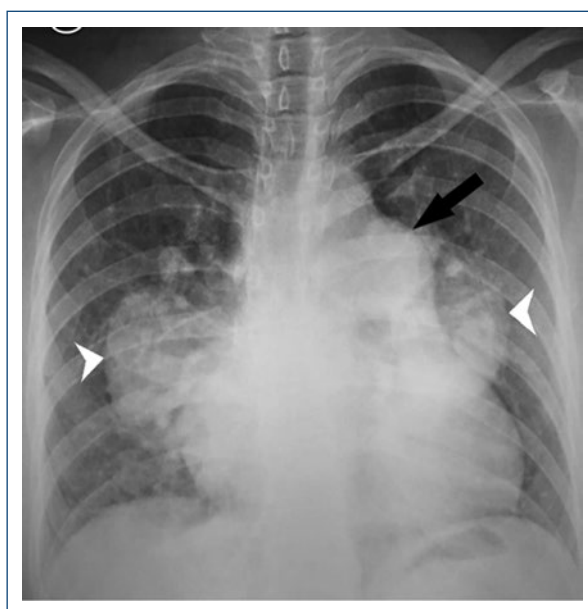


Figure 1. X-ray of the chest. Cardiothoracic index > 0.5, prominent main pulmonary artery (arrow) and dilated right and left pulmonary arteries (arrowhead).

showed a dilation of all the branches of the pulmonary artery (Figures 2 and 3). The right heart catheterization showed a mean pulmonary pressure (PAPm) of 52 mmHg, pulmonary capillary pressure (PCP) 13mmHg, pulmonary vascular resistance (PVR) 6 wood units, and cardiac index of 3.53 liters/minute/m². Diuretic treatment

Correspondence:

*Dario Alvaro Rueda

E-mail: darioalvarorueda@gmail.com

1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permayer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 17-10-2020

Date of acceptance: 23-02-2022

DOI: 10.24875/ACM.20000475

Available online: 17-06-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):418-419

www.archivoscardiologia.com

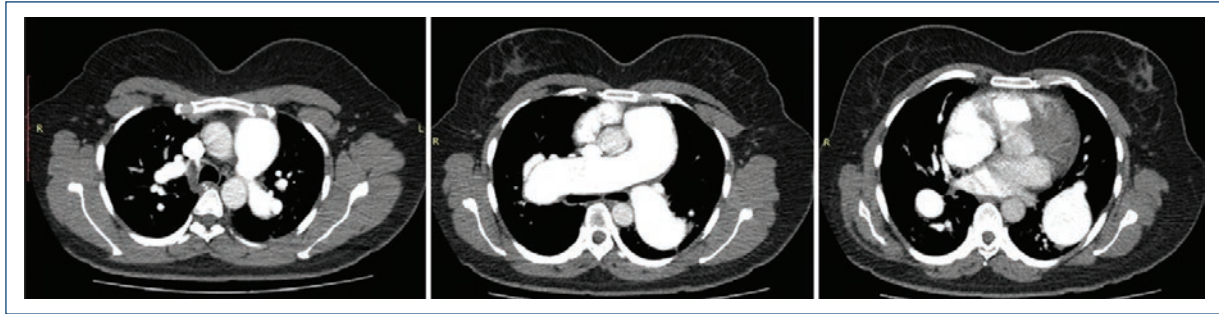


Figure 2. Three axial slices at three different levels of a pulmonary angiography. 48mm pulmonary artery trunk, AP/Ao ratio: 1.7, dilation of the interlobar pulmonary arteries.

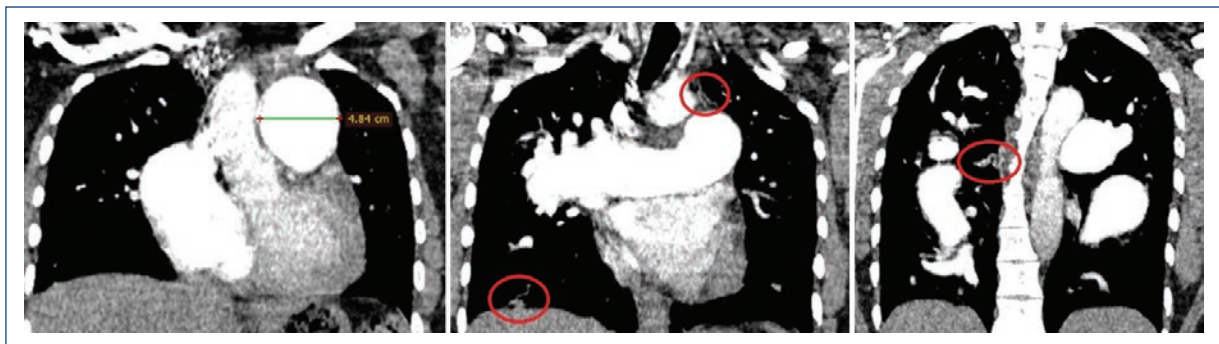


Figure 3. Three coronal sections of the pulmonary angiography. 48mm pulmonary trunk; red circle shows neovascularization.

with furosemide generated clinical improvement. Sildenafil and bosentan were subsequently started.

This case is classified as a severe pulmonary hypertension precapillary phenotype of group 1.4.4 associated with congenital heart disease. The great dilation of the pulmonary artery and its branches led us to present chest radiography and pulmonary angiography images.

Funding

No sponsorship of any kind was received for this manuscript.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical disclosures

Protection of people and animals. The authors did not perform experiments on humans or animals during the course of this work.

Confidentiality of the data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the informed consent of the patient referred to in the manuscript.

References

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer D, Denton C, Gatzoulis M, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53(1):1–13.
2. Condon DF, Nickel NP, Anderson R, Mirza S, Perez VA de J. The 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: what's old is new. *F1000Research* 2019;8:1–8.

Percutaneous occlusion of five pulmonary arteriovenous fistulas in the same pulmonary lobe

Oclusión percutánea de cinco fístulas arteriovenosas pulmonares en el mismo lóbulo pulmonar

Marco A. Ruiz-Ontiveros*, Alejandro Flores-Arizmendi, and Antonio Salgado-Sandoval

Departamento de Cardiología Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Mexico City, Mexico

Introduction

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) or Osler Weber Rendu Syndrome (OWRS) is a multiorgan disorder, of autosomal dominant inheritance, resulting in fibrovascular dysplasia with multiple arteriovenous malformations in different organs¹.

Pulmonary arteriovenous malformations are the most common pulmonary findings found in patients with HHT^{2,3}. They can be asymptomatic or may present various symptoms such as cyanosis, dyspnea, heart failure, hemoptysis, and paradoxical embolism⁴.

Case

A 9-year-old female presented with cyanosis, dizziness, and headache for a month. No family history for heart disease. No murmurs, peripheral cyanosis, oxygen saturation 70% and normal electrocardiogram. The echocardiogram did not report structural abnormalities but with a positive bubbles test appearing after three cardiac cycles. She was referred with a report without images of pulmonary computed tomography that reported two arteriovenous malformations in the left lower lobe.

Interventional catheterization was performed, a catheter was advanced through a venous access to the lower left lobar artery, angiography was performed to identify

the pulmonary arteriovenous fistulas, four were identified (Fig. 1), it was started by the central one, an Amplatzer® Vascular Plug device II of 10 mm was advanced and delivered. This procedure was repeated, cannulating the other three malformations, which were a few millimeters from the first one; a 12, 6, and 8 mm vascular plugs were used, respectively. A final angiogram showed occlusion of all four vessels (Fig. 1). Peripheral oxygen saturation in ambient air increased from 70% to 95%. The procedure was completed without complications.

Six-monthly follow-up was given and after 6 years the patient was asymptomatic, but her oxygen saturation decreased to 82%, so we performed a new diagnostic and interventional catheterization. Multiple angiographies were performed where a single anomalous vessel was identified (Fig. 2), we decided to use an 8 mm Amplatzer® Vascular Plug device II, Subsequent angiography confirmed total occlusion of the fistula and no other was observed. (Fig. 2), the patient had no complications and the oxygen saturation increased to 92%.

Discussion

OWRS occurs in approximately 10 to 20 individuals per 100,000³. With vascular involvement at different levels, being the pulmonary the most frequent, and the

Correspondence:

*Marco A. Ruiz-Ontiveros
E-mail: mco0403@gmail.com

Date of reception: 26-02-2021

Date of acceptance: 18-08-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000066

Available online: 06-09-2021

Arch Cardiol Mex (Eng). 2022;92(3):420-422

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Permayer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

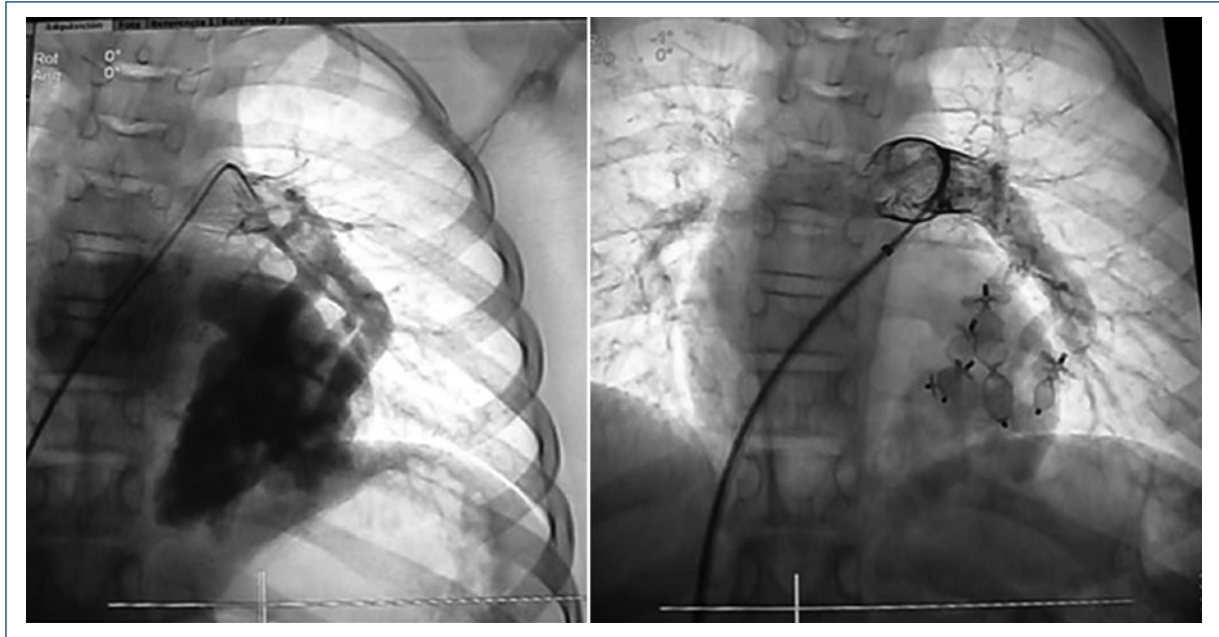


Figure 1. (Right) Selective angiography of the left lower lobar showing three pulmonary arteriovenous fistulas in this projection. (Left) Control after implantation of 4 Amplatzer vascular plugs II occlusion device.

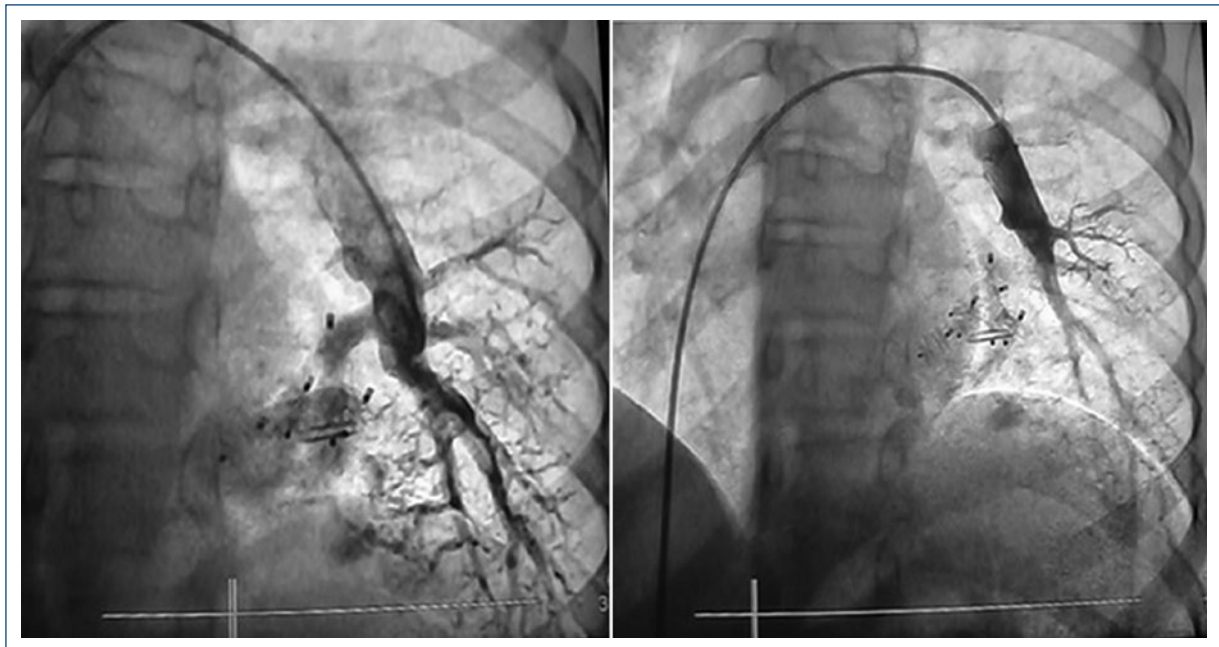


Figure 2. (Left) Left lower lobar angiography showing devices from a previous procedure and evidence of a new pulmonary arteriovenous fistulas. (Right) All five devices are observed, with no evidence of residual shunt.

pulmonary arteriovenous fistulas the most reported lesions in these patients.

Until the 1980s, the treatment options in these cases were partial or total lobectomies, after which various

percutaneous occlusion devices, mainly coils, began to be used with different degrees of success. The main difference between these approaches was the evolution and days of hospitalization.

In recent years, Amplatzer® devices have been the preferred device for occlusion of this type and, in general, for vascular malformations^{5,6}. In the review of national and international publications, we did not find another case in which this number of malformations has been occluded percutaneously in the same patient and especially in the same lung, in some of the reported cases they were single lesions, and in those with multiple pulmonary arteriovenous fistulas, the location and/or size was not feasible for closure⁷⁻⁹.

Conclusion

We present a successful case of occlusion of five pulmonary arteriovenous fistulas in the same pulmonary lobe with five devices in two different procedures 6 years apart in an adolescent patient with HHT. The patient is now asymptomatic with normal oxygen saturation.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in

accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Lacombe P, Lacout A, Marcy PY, Binsse S, Sellier J, Bensalah M, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: an overview. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94:835-48.
2. Leung AK, Leong KF, Barankin B. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Pediatr*. 2019;210:232.
3. Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, Kaneko S, Kobayashi K. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). *Lancet*. 2003;362:1490-4.
4. Peirone AR, Spillman A, Pedra C. Successful occlusion of multiple pulmonary arteriovenous fistulae using amplatzer vascular plugs. *J Invasive Cardiol*. 2006;18:E121-3.
5. Letourneau-Guillon L, Faughnan ME, Soulez G, Giroux MF, Oliva VL, Boucher LM, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations with amplatzer vascular plugs: safety and midterm effectiveness. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:649-56.
6. Baldi S, Rostagno RD, Zander T, Rabellino M, Maynar M. Occlusion of a pulmonary arteriovenous fistula with an amplatzer vascular plug. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:239-41.
7. Andersen PE, Kjeldsen AD. Occlusion of pulmonary arteriovenous malformations by use of vascular plug. *Acta Radiol*. 2007;48:496-9.
8. Xi SB, Xie YM, Qian MY, Shi JJ, Li YF, Zhang ZW. Follow-up of percutaneous transcatheter closure of pulmonary arteriovenous fistulas. *Chin Med J*. 2019;132:980-3.
9. Sulaiman S, Vinayakumar D, Bastian C. Percutaneous closure of a giant pulmonary arteriovenous malformation using multiple devices. *J Cardiol Cases*. 2017;16:62-5.

Diferencias de sexo en la mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo

Gender differences in mortality in patients with acute coronary syndrome

Gianella K. Bermeo-Suárez^{1*} y Juan C. Roque-Quezada^{2,3}

¹Escuela Profesional de Medicina Humana; ²Instituto de Investigación de Ciencias Biomédicas (INICIB); ³Facultad de Medicina Humana. Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

Estimado Sr. Editor,

Luego de haber leído el interesante artículo *Diferencias de género en la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST*, por la Dra. Grecia Raymundo Martínez et al., publicado en el número 3, volumen 91 de su revista (el cual consideramos un estudio de amplia relevancia en la especialidad de cardiología y medicina cardiovascular, por su extenso impacto en la morbilidad y mortalidad en el Perú y por la creciente incidencia como enfermedad crónica no transmisible en el mundo), quisiéramos acotar la importancia de reportar también las diferencias de sexo en la mortalidad de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en futuros estudios de la institución.

El SCA es parte de las enfermedades cardiovasculares, la cual constituye desde hace muchos años una de las primeras cinco causas de muerte en el país¹. Según la Organización Mundial de la Salud, dichas alteraciones produjeron el 32% de todas las muertes en mujeres y el 27% en hombres en 2004².

El SCA se considera una complicación de la aterosclerosis con alta morbilidad y mortalidad en ambos sexos. El término SCA engloba tres diferentes entidades dentro de las manifestaciones de la enfermedad coronaria: el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la angina inestable y el

infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST. Todas con una fisiopatología común: la rotura o erosión de una placa aterosclerótica en el 90% de los pacientes³.

Las manifestaciones del SCA se clasifican en típicas y atípicas; las primeras se relacionan con malestar o incomodidad, dolor torácico irradiado hacia miembros superiores y diaforesis. Las segundas, presentes con mayor frecuencia en mujeres, se encuentran asociadas a disnea, palpitaciones, fatiga, cansancio, dolor de mandíbula, cuello, tos y trastornos digestivos como pérdida del apetito, náuseas y vómitos⁴.

Las manifestaciones atípicas para SCA son incomprendibles de relacionar con una alteración cardíaca; por consiguiente, son difíciles de identificar y clasificar, lo cual retarda la gestión de pruebas diagnósticas y tratamientos oportunos, lo que conlleva una mayor tasa de complicaciones como el choque cardiogénico y la muerte⁴.

Varios estudios muestran que las mujeres componen un tercio de la población que presenta SCA y es más frecuente después de los 50 años en las mujeres en proporción de 2:1, siendo las que tienen peores resultados clínicos a pesar de ser más prevalente en hombres^{5,6}. La razón principal de esos hallazgos es la presentación clínica atípica e incremento de los factores de riesgo del SCA en mujeres, lo que hace que su

Correspondencia:

*Gianella K. Bermeo-Suárez

E-mail: Gianella.Bermeo0211@gmail.com

Fecha de recepción: 13-10-2021

Fecha de aceptación: 19-20-2021

DOI: 10.24875/ACM.21000315

Disponible en internet: 01-04-2022

Arch Cardiol Mex. 2022;92(3):423-424

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

curso haya variado en un sentido desfavorable. Es por esa razón que la mortalidad a largo plazo es mayor en comparación con los hombres⁷, siendo la angina postinfarto, la insuficiencia cardíaca congestiva y el *shock* cardiogénico las complicaciones más frecuentemente encontradas, y estas dos últimas, las más asociadas a la mortalidad⁸.

Conclusión

Con todo lo expuesto, esta carta pretende incentivar la investigación en las características destacadas previamente, pues a nivel nacional no se cuenta con muchos estudios que traten el tema. Además, dichas investigaciones podrían servir para tomar nuevas medidas que ayuden a disminuir la mortalidad de SCA en nuestro medio.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se ha realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Bernabé A, Carrillo RM. La transición epidemiológica en el Perú: análisis de los registros de mortalidad del 2003 al 2016. *Acta Med Perú.* 2020;37(3):258-66.
2. Jimeno J, Fuertes G, Ruiz A, Caballero I, Diarte JA, Ortas MR. Diferencias en el tratamiento antitrombótico y pronóstico en función del sexo en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con stent. *Arch Cardiol Mex.* 2019; 89(4):330-8.
3. Sellén E, Hernández E, Sellén J, Ybargollín R, Sellén E, Hernández E, et al. Diferencias de género en la presentación clínica y angiográfica del síndrome coronario agudo. *Rev Haban Cienc Med.* 2020;19(2):e2918.
4. Andrade B, Omaira L, Arias D. Síndrome coronario agudo en mujeres desde la teoría del manejo del síntoma. *Enferm Glob.* 2020;19(60):170-95.
5. Sulbarán M, Chacín A, Guevara H. Caracterización del síndrome coronario agudo en mujeres, Carabobo, Venezuela. *Salus.* 2019;23(2):34-41.
6. Poll JA, Rueda NM, Poll A, Linares MJ. Caracterización clínicoepidemiológica de pacientes con síndrome coronario agudo según sexo. *MEDI-SAN.* 2017;21(10):3003-10.
7. Robles A, Becerra VM, López MA, Orellana HN, Guijarro A, Abdeslam N, et al. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes jóvenes ingresados por síndrome coronario agudo. ¿Existen diferencias entre sexos? *Cardiocyte.* 2018;53(1):21-7.
8. Cruz LO, Gato RM, Ravelo R, Cárdenas Y, Valdés E, Bulies G. Caracterización del síndrome coronario agudo en mujeres. *CorSalud.* 2020;12(4):372-82.