

ISSN 1405-9940 • eISSN: 1665-1731



Archivos de Cardiología de México

**Año 95
Vol 95
Núm. 1
Enero - Marzo
2025**

International Journal listed in PubMed with Open Access



Disponible en:
www.archivosdecardiologia.com



www.permanyer.com



2025

LA SOCIEDAD MEXICANA DE CARDIOLOGÍA CELEBRA SUS 90 AÑOS DE HISTORIA

14-17 OCT
2025

EXPO
GUADALAJARA
◆ CONVENTION & EXHIBITION CENTER ◆



**ÚNETE A NOSOTROS EN EL CONGRESO MEXICANO
Y VIVE UNA GRAN EXPERIENCIA ACADÉMICA**

WWW.SMCARDIOLOGIA.ORG.MX

 [sociedadmexicanadecardiologia](https://www.facebook.com/sociedadmexicanadecardiologia)  [smexcardi](https://twitter.com/smexcardi)  [@smexcardiologia](https://www.instagram.com/smexcardiologia)



SESIÓN ESTATUTARIA

SAN LUIS POTOSÍ 11 - 12 de abril 2025
Holiday inn Quijote, SLP.

LA SOCIEDAD MEXICANA DE CARDIOLOGÍA TE INVITA A UN GRAN EVENTO REGIONAL SESIÓN ESTATUTARIA DE SAN LUIS POTOSÍ


**11-12 ABRIL
2025**

H Holiday Inn
AN IHG® HOTEL
SAN LUIS POTOSÍ QUIJOTE



**CONFERENCIAS AVALADAS
POR EL CONSEJO MEXICANO DE CARDIOLOGÍA**

WWW.SMCARDIOLOGIA.ORG.MX

 [sociedadmexicanadecardiologia](https://www.facebook.com/sociedadmexicanadecardiologia)  [smexcardi](https://twitter.com/smexcardi)  [@smexcardiologia](https://www.instagram.com/smexcardiologia)

Archivos de Cardiología de México

Síguenos en nuestras Redes Sociales

 Archivos de Cardiología de México

 @acmrevista

 @acmrevista

 Archivos de Cardiología de México



Disponible en:
www.archivosdecardiologia.com

Mádanos tu artículo aquí



Archivos de Cardiología de México

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

www.archivoscardiologia.com

VOLUMEN 95 - NÚMERO 1 / Enero - Marzo 2025 – 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

Ana Cecilia Zazueta
Mendizábal
(INC, CDMX, México)
Coeditora

Juan Verdejo París
(INC, CDMX, México)
Coeditor

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

Carlos Sierra
(INC, CDMX, México)
Coeditor

Instituto Nacional de Cardiología

Jorge Gaspar Hernández
Director General

Gilberto Vargas Alarcón
Director de Investigación

Sociedad Mexicana de Cardiología

Efraín Gaxiola López
Presidente

Ma. Alexandra Arias Mendoza
Vicepresidenta

Mauricio López Meneses
Secretario

Jorge Carrillo Calvillo
Tesorero

CONSEJEROS

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

Jesús Antonio González Hermosillo
(INC, CDMX, México)

José Fernando Guadalajara Bo
(INC, CDMX, México)

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

EDITORES ASOCIADOS (Nacional)

Stephanie Angulo
(INC, CDMX, México)

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

Alejandro Ávila Carrillo
(IMSS, CDMX, México)

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

Cecilia Britton
(Hospital Pediátrico Baca Ortiz, México)

Nilda Espinola Zavaleta
(INC, CDMX, México)

Karla Guadalupe Carvajal Aguilera
(INP, CDMX, México)

Marianna Andreina García
(INC, 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)

Zuilma Yurith Vásquez Ortiz
(INCM NSZ, CDMX, México)

Clara Andrea Vázquez Antona
(INC, CDMX, México)

Arturo Abundes Velazco
(INC, CDMX, México)

Carlos Alberto Aguilar Salinas
(INCMNSZ, CDMX, México)

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

Javier Eduardo Anaya Ayala
(INCM NSZ, CDMX, México)

Diego Araiza Garaygordobil
(INC, CDMX, México)

José Antonio Quibrera Matienzo
(Hosp. Pediátrica, Sinaloa, 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)

Enrique Alexander Berrios Bárcenas
(INC, CDMX, 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, México)

Eduardo Chuquiure Valenzuela
(INC, CDMX, México)

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

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

Sergio Criales Vega
(INC, CDMX, México)

Erasmio 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)

Mario Alberto Benavides González
(Hosp. Universitario de Nuevo León,
N.L., México)

Xavier Escudero Cañedo
(Médica Sur, CDMX, México)

Gerardo Gamba
(INCM NSZ, 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 Lomelí
(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)

Antonio Jordan
(INC, CDMX, México)

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

José Salvador López Gil
(Instituto Nacional de Cardiología, 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)

Efren Melano Carranza
(INC, CDMX, México)

Luis Gerardo Molina
(HGM, CDMX, México)

Javier Molina Méndez
(INC, CDMX, México)

Carlos Eduardo Morales
(DHR Health, UTRGV, Texas, EE. UU.)

Luis Antonio Moreno Ruiz
(IMSS, CDMX, México)

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

Yatzil Necochea
(INC, CDMX, México)

Emilia Patiño
(INC, CDMX, México)

Marco Antonio Peña Duque
(Médica Sur, CDMX, México)

Mauricio Pierdant
(Universidad Autónoma de San Luis Potosí,
SLP, México)

Tomas Pulido Zamudio
(INC, CDMX, México)

Alejandro Ricalde
(Centro Médico ABC, CDMX, México)

Gerardo Rodríguez Díez
(CMN, 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)

Daniel Sierra
(INC, CDMX, México)

María Elena Soto
(INC, CDMX, México)

Enrique Vallejo Venegas
(ABC, CDMX, México)

EDITORES ASOCIADOS (Internacional)

Daniel Aguirre Nava (Hosp. Roberto del Río, Santiago, Chile)	Jorge Catrip Torres (USCL, California, EUA)	Ismael Guzmán Melgar (Hospital Roosevelt, Guatemala)	Samuel Ramírez Marroquín (Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala)
John Jairo Araujo (Vall d'Hebron-Sant Pau, Barcelona España)	Wistremundo Dones (Hosp. Humacao, Puerto Rico)	Sauri Hernández Reséndiz (Academic Medical Center, Singapur)	Juan Ramírez Taveras (Corazones CIBAO, Rep. Dominicana)
Juan José Badimon (Inst. Cardiovascular, New York, EUA)	Pablo Martínez Amezcua (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, BA, EUA)	Daniel Piñeiro (Hosp. Clínicas, Buenos Aires, Argentina)	Jorge Francisco Trejo (Mayo Clinic, EUA)
Adrián Marco Baranchuk (Queen's University, Ontario, Canada)		Daniel Piskorz (Sanatorio Británico, Argentina)	Jose Mauricio Velado (Hospital Centro Pediátrico, El Salvador)

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	Deborah Bolnik Sissa	Teresa Ramírez Vidal	Vicente Romero Ferrer
-----------------------	----------------------	----------------------	-----------------------

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Alicia Manceira (Hospital La Fe, España)	Ernest García (Emory Nuclear Cardiology R&D Laboratory, EUA)	José Luis López Sendón (Hospital Universitario La Paz, España)	Marcelo Di Carli (Brigham and Women's Hospital, EUA)
Adolfo Vera Delgado (Sociedad Médica del Pacífico, Colombia)	Expedito E. Ribeiro da Silva (Instituto del Corazón del Hc FMUSP, Brasil)	José Luis Zamorano (Hospital Clínico San Carlos, España)	Max Amor (Clinique Louis Pasteur, Francia)
Alfredo Ramírez (Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile)	Félix Malpartida de Torres (Servicio Andaluz de Salud, Málaga, España)	Juan Antonio Muntaner (Instituto de Cardiología Tucumán, Argentina)	Miguel Ángel Gómez Sánchez (Eborasalud, España)
Antonio Bayés de Luna (Hospital Quironsalud, España)	Francisco López Jiménez (Mayo Clinic, EUA)	Juan Carlos Kaski (Hospital St. George's, España)	Natesa Pandian (Tufts Medical Center, EUA)
Cándido Martín Luengo (Hospital Universitario de Salamanca, España)	Francisco Navarro López (Hospital Clínico, España)	Julio E. Pérez (Washington Univ. Sch. Med, St. Louis, EUA)	Paul Friedman (Mayo Clinic, EUA)
Carlos Macaya (Hospital Clínico San Carlos, España)	Françoise Hidden Lucet (Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Francia)	Leonardo Rodríguez (Cleveland Clinic, EUA)	Pedro Brugada (Hospiten Estepona, Málaga, España)
Conrad Simpfendorfer (Cleveland Clinic, EUA)	Ginés Sanz Romero (Centro Nac. Invest. Cardiovasculares, España)	Leopoldo Pérez de Isla (Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España)	Robert Frank (Multicare Puyallup Int. Med. Clinic, Francia)
Eduardo Sosa (Instituto del Corazón-InCor, Brasil)	Joelci Tonet (Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 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)	Jesús Canale Huerta (Hospital CIMA, Hermosillo, Sonora, México)	Enrique Hong Chon (INP-CINVESTAV, CDMX, México)	Jesús Martínez Sánchez (Medica Sur, CDMX, México)
Martha Franco Guevara (INC, CDMX, México)	Manuel de la Llata Romero (CMN Siglo XXI, CDMX, México)	Guillermo Llamas Esperón (Hospital Cardiológica de Aguascalientes, México)	Santiago Nava Townsend (INC, CDMX, México)
Emilia Patiño Bahena (INC, CDMX, México)	Mauro Echavarría Pinto (Hospital Star Medica, Querétaro, México)	Luis Llorente Peter (INCMNSZ, CDMX, México)	Yatzil Necoechea (INC, CDMX, México)
Lydia Rodríguez Hernández (Hospital Angeles Pedregal, CDMX, México)	Emilio Exaire Murad (Hospital Médica Sur, CDMX, México)	Jorge Luna Guerra (Hospital Angeles, Tijuana, México)	Gerardo Rodríguez Díez (Centro Médico ABC, CDMX, México)
Marco Antonio Alcocer Gamba (Hospital Ángeles, Querétaro, México)	Adolfo García Sainz (Instituto de Fisiología Celular UNAM, CDMX, México)	Pastor Luna Ortiz† (INC, CDMX, México)	Erick Alexánder Rosas (INC, CDMX, México)
Rodolfo Barragán García (Hospital Médica Sur, CDMX, México)	Jorge R. Gómez Flores (INC, CDMX, México)	Manuel Martínez Lavín (INC, CDMX, México)	María Elena Soto (INC, CDMX, México)
Rafael Bojalil Parra (UAM-X, CDMX, México)	Valentín Herrera Alarcón (INC, CDMX, México)	Jesús Martínez Reding (INC, CDMX, México)	Guillermo Torre Amione (CM. Zambrano Hellion, Monterrey, N.L., México)
		Carlos Martínez Sánchez (INC, CDMX, México)	Daniel Zavaleta López (Consultas privadas, Tuxtla Gutiérrez, México)



Archivos de Cardiología de México

Órgano Oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, a la Sociedad Mexicana de Cardiología y a 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).

Factor de impacto: Journal Citation Reports = 0.7
Indicador de trascendencia:
SCImago Journal Rank (SJR) = 0.194
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: WoS/ESCI™, PubMed/MEDLINE, Excerpta Medica/EMBASE, EBSICO, 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 al órgano oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, a la Sociedad Mexicana de Cardiología y a SIBIC-Internacional. Es una publicación que recibe manuscritos en español e inglés y cuenta con una plataforma digital para gestionar el proceso editorial, incluyendo la recepción y aceptación de artículos de investigación en el ámbito cardiovascular, tanto clínico como 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 el software iThenticate, que permite analizar cada documento comparándolo con todos los existentes en línea para evaluar coincidencias. No se permitirán prácticas fraudulentas, como la falsificación de datos, duplicidades o plagio.

Editor en jefe Dr. Alfonso Buendía Hernández Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorid=7006079294>

- Insuficiencia Cardíaca
- Electrofisiología
- Rehabilitación
- Cardio-Oncología

- Investigación Básica
- Investigación Clínica
- Investigación carta científica
- Investigación carta al editor*
- Encargo*
- Suplemento*
- Trombosis*
- Insuficiencia cardíaca*
- Curso de cardiología*

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 95, Vol. 1, Enero-Marzo 2025, 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, Alcaldía 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° 04-2023-051009475400-102 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 20 de Febrero de 2025 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
mexico@permanyer.com

© 2025 Archivos de Cardiología de México



www.permanyer.com

TCF Impreso en papel totalmente libre de cloro



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

Edición impresa en México

ISSN: 1405-9940

Ref.: 10971AMEX251

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevarsen 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, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo para fines comerciales.

Portada: Flow de Comunicación Interaricular.

Cortesía del Dr. Sergio Patrón.

Con el uso de las figuras 1, 2, 3 y 4 de las páginas 98, 101 y 103 se hace constar que toda reproducción de imágenes de monumentos arqueológicos, históricos y zonas de dichos monumentos está regulada por la Ley Federal sobre Monumentos Arqueológicos, Artísticos e Históricos y su Reglamento, por lo que deberán de tramitar ante el Instituto Nacional de Antropología e Historia, el permiso correspondiente.



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 95 - NÚMERO 1 / Enero-Marzo – ISSN: 1405-9940

eISSN: 1665-1731

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

El papel del eje osteoprotegerina/RANKL/RANK y la osteopontina en el síndrome coronario agudo 1

Juan A. Vega-Rosales, Huitzilhuilitl Saucedo-Orozco, Ricardo Márquez-Velasco, Randall Cruz-Soto, Daniel F. Zazueta-Salido, Solange G. Koretzky, Gustavo Salinas-Arteaga, Verónica Guamer-Lans, Linaloe Pech-Manzano, Israel Pérez-Torres, Claudia Tavera-Alonso y M.ª Elena Soto

Hipertensión arterial no diagnosticada en un país de Latinoamérica, 2019 a 2021 9

Julio C. Vallejos-Mavila, Rubén Espinoza-Rojas y Jhony A. De La Cruz-Vargas

Registro mexicano de miocardiopatías: datos basales, estrategias diagnósticas y abordajes terapéuticos en México 18

Guillermo A. Llamas-Esperón, Enrique A. Berrios-Bárceñas, Jorge E. Cossio-Aranda, Sylvia Salmun-Nehmad, Rahab A. Morales-Flores, María C. Escalante-Seyffert, Jorge Leal-Cavazos, Eufracino Sandoval-Rodríguez, Eduardo Pamplona-Ávila, Enrique Sánchez-Hiza, Liliana E. Ramos-Villalobos, Luisa F. Aguilera-Mora, Mario A. Benavides-González, Carlos D. Carrillo, Guillermo Llamas-Delgado, Jonathan H. Zaldivar-Zurita y Norberto Matadamas-Hernández

Barreras en la adherencia al tratamiento de prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica: un estudio transversal de un centro de referencia mexicano 26

José R. Orozco-Moreno, Enrique A. Berrios-Bárceñas, Dante Palacios-Gutiérrez, Alfonso R. Aldaco-Rodríguez, Nydia Ávila-Vanzini, Jorge E. Cossio-Aranda, Claudia Del Valle-Chávez, Mario Leyva-Balderas, José A. Maza-Larrea y Francisco J. Roldán-Gómez

Asociación de la variante genética rs12617656 C/T del gen DPP4 con restenosis intra-stent en población mexicana: estudio de corte 34

Gilberto Vargas-Alarcón, Rosalinda Posadas-Sanchez, Marco A. Martínez-Ríos, Hilda Delgadillo-Rodríguez, Victoria López-Olmos y José M. Fragoso

Insuficiencia cardíaca descompensada en un solo centro de un país latinoamericano: hallazgos de los primeros 1595 casos en el registro ICARUS 42

Lyda Z. Rojas, Sergio A. Gómez-Ochoa, Jaime A. Rodríguez, Karen A. García-Rueda, Angela M. Torres-Bustamante, Daniel R. Botero, María Cantillo-Reines, Angie Y. Serrano-García, Adriana M. Jurado, Kelly J. Castro, Katerine Pinilla, Angie C. Mendoza-Quinonez, Nelly J. Vasquez, Yeimmy Y. Alvarez, Maribel Rojas, Diana M. Ortega-Solano, Yesenia Sanabria, Angelica Vargas-Sanabria, Aura M. Cáceres, Paula S. Bohorquez-Hernández, Carlos Portillo, Luis E. Echeverría y Research team ICARUS

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

La asociación entre la disregulación de adipocinas y el desarrollo de la fibrilación auricular en pacientes obesos, ¿es realmente relevante? 49

Elsa de la Chesnaye, Cristina Revilla-Monsalve y Gerardo Rodríguez-Diez

Abordaje quirúrgico por mínima invasión en disfgia lusoria 55

Carlos Alcántara-Noguez, Desireé Leines-Castelán, Aaron E. Buenabad-Hernández, Alejandra Contreras-Ramos, Sergio Ruiz-González, Patricia Romero-Cardenas y Alejandro Bolio-Cerdan

Frecuencia de reacciones adversas cutáneas a medicamentos en la consulta externa de dermatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en un periodo de diez años 59

Silvia Coria-Vázquez, Samantha Cruz-López, Katya Espino-Mier, Sonia M. Lara-Morales, María F. Suárez-Velázquez y Rosa Ma. Lacy-Niebla

Obesidad y riesgo cardiovascular: una revisión para el clínico 69

Diego Araiza-Garaygordobil, Mariana García-Villarejo y Mauricio González-Arias

Más allá de la placa: implicaciones inmunológicas de los factores de riesgo en la aterosclerosis 81

Oscar R. Aguilar-Villegas, Javier Barragán-Los Santos, Luis E. Del Moral-Wong, Luis M. Amezcua-Guerra y M. Magdalena Aguirre-García

ARTÍCULO ESPECIAL

Instituto y no hospital. La distintiva organización que Ignacio Chávez concibió para combatir integralmente a las enfermedades del corazón en México. En el octogésimo aniversario del Instituto Nacional de Cardiología 96

Raúl Izaguirre-Ávila

CARTAS CIENTÍFICAS

Abordando los desafíos en la disección espontánea de las arterias coronarias: una serie de casos de soporte con VA ECMO y trasplante cardíaco 107

Lucrecia M. Burgos, Lucas L. Suárez, Julio A. San Martino, Rocio C. Baro-Vila, Juan Mariano-Vrancic y Mirta Diez

Aneurismas y fístula de arteria coronaria posterior a biopsia endomiocárdica en un paciente con trasplante de corazón. Evolución angiográfica y clínica. Reporte de un caso 111

Pedro D. Díaz-Sarasa, Herón G. Méndez-Sánchez y Guering Eid-Lidt

Bloqueo auriculoventricular completo de aparición tardía posterior a cierre quirúrgico de defecto auriculoventricular: reporte de caso 115

María F. Servin-Martínez, José A. Flores-García y Mauricio Pierdant-Pérez

Fibrilación auricular pre-excitada: un fenómeno eléctrico potencialmente mortal 119

Cesar Y. Salinas-Ulloa, Liliana W. Pineda-Pineda, Julia C. Salinas-Ulloa, Eduardo I. Arteaga-Chan y Marco A. Ponce-Gallegos

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

La cimitarra del imperio Otomano: una variante de la conexión anómala parcial de venas pulmonares 122

Karla A. Pupiales-Dávila, Vincenzo Arenas-Fabbri, Edgar García-Cruz y Pamela Ramírez-Rangel

Doble orificio mitral aislado como hallazgo incidental 126

Ana R. Barreno-Mendoza, Jorge Silva-Estrada y Jesús De Rubens-Figueroa

CARTAS AL EDITOR

Doble fístula coronaria: un raro hallazgo en un paciente pediátrico 128

Paola S. García-Vargas, José L. Colín-Ortiz, Jorge A. Silva-Estrada, Brenda M. Gutiérrez-Anguiano y Andrea Nava-Celis

Disección aórtica Stanford A asintomática en un paciente con enfermedad renal crónica 131

J. Raúl Millan-Vela, Héctor A. Santos-Alfaro, Juan F. Fritche-Salazar, Edith L. Posada-Martínez y Hugo Rodríguez-Zanella

The role of the osteoprotegerin/RANKL/RANK axis and osteopontin in acute coronary syndrome

El papel del eje osteoprotegerina/RANKL/RANK y la osteopontina en el síndrome coronario agudo

Juan A. Vega-Rosales^{1,2}, Huitzilihuitl Saucedo-Orozco³, Ricardo Márquez-Velasco⁴, Randall Cruz-Soto⁵, Daniel F. Zazueta-Salido⁵, Solange G. Koretzky^{6,7}, Gustavo Salinas-Arteaga⁵, Verónica Guarner-Lans⁸, Linaloe Pech-Manzano⁸, Israel Pérez-Torres⁹, Claudia Tavera-Alonso¹⁰, and M.^a Elena Soto^{11,12*}

¹Department of Medical, Dental and Health Sciences, Universidad Autónoma de México; ²Department of Cardiology and Echocardiography, Médica Árbol de la Vida; ³Department of Cardioneumology, Specialty Hospital, National Medical Center "La Raza"; ⁴Department of Immunology, National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez"; ⁵Department of Interventional Cardiology, National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez"; ⁶Department of Editorial, National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez"; ⁷Clinical Research Department, Mexico's Children Hospital "Federico Gómez"; ⁸Department of Physiology, National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez"; ⁹Department of Cardiovascular Biomedicine, National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez"; ¹⁰Central Laboratory Service, National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez"; ¹¹Research Direction, National Institute of Cardiology "Ignacio Chávez"; ¹²Cardiovascular line Research, American British Center Hospital. Ciudad de México, México

Abstract

Objectives: The primary objective of this study is to ascertain the levels of osteoprotegerin (OPG) and osteopontin (OPN), alongside osteoprotegerin/RANKL ratio (ORR), and assess their association with the SYNTAX score and ascertain the potential of these molecules as predictive markers for risk, aiding in risk stratification. Eventually, they could potentially be employed even before angiography to gauge the severity of coronary lesions. **Methods:** Prospective study with 147 participants, 101 (69%) were men, with an average age of 60. We included three groups – (1) patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (ACS-PCI), (2) patients without ACS who underwent coronary angiography for an indication other than ischemia and did not undergo PCI (non-ACS without), and (3) one asymptomatic subject. OPG and OPN were measured. ORR and SYNTAX scores were calculated. The association between OPG and OPN levels and important clinical variables was investigated. **Results:** OPG levels in Group 1 were lower compared to Groups 2 and 3 (controls), Group 1 (490 pg/mL) versus Group 2 (829 pg/mL) versus Group 3 (845 pg/mL) ($p = 0.001$). OPG had lower levels in patients with coronary artery stenosis versus without stenosis. A decrease in ORR was shown in all groups and no association with the SYNTAX score. **Conclusion:** OPG and OPN (and ORR) levels are decreased in patients with ACS and show no correlation with the SYNTAX score. As an exploratory study, our work suggest that increased OPG and OPN levels in non-ACS patients may have, in fact, a protective effect. This study is one of the few with an appropriate control in ACS and reproducibility is necessary mainly with multicenter studies.

Keywords: Osteoprotegerin. Osteopontin. SYNTAX score. Coronary artery disease. Acute coronary syndrome.

*Correspondence:

M.^a Elena Soto
E-mail: mesoto50@hotmail.com

Date of reception: 18-02-2024

Date of acceptance: 03-04-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000037

Available online: 29-05-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):1-8

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

Resumen

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es conocer los niveles de OPG y OPN, junto con la ORR, y evaluar su asociación con la puntuación SYNTAX y conocer el potencial de estas moléculas como marcadores predictivos de riesgo, ayudando en la estratificación del riesgo. Con el tiempo, podrían emplearse incluso antes de la angiografía para medir la gravedad de las lesiones coronarias. **Métodos:** Estudio prospectivo con 147 participantes, 101 (69%) eran hombres, con una edad promedio de 60 años. Se incluyeron tres grupos (1) pacientes con SCA sometidos a ICP (SCA-ICP), (2); pacientes sin SCA sometidos a angiografía coronaria por una indicación distinta a la isquemia y no sometidos a ICP (sin SCA sin) (3) un sujeto asintomático. Se midieron OPG, OPN. Se calcularon las puntuaciones ORR y SYNTAX. Se investigó la asociación entre los niveles de OPG y OPN y variables clínicas importantes. **Resultados:** Los niveles de OPG en el Grupo 1 fueron más bajos en comparación con los Grupos 2 y 3 (controles). Grupo 1 (490 pg/mL) versus Grupo 2 (829 pg/mL) versus Grupo 3 (845 pg/mL) ($p = 0.001$). La OPG tuvo niveles más bajos en pacientes con estenosis de la arteria coronaria versus sin estenosis. Se mostró una disminución en la ORR en todos los grupos y no hubo asociación con la puntuación SYNTAX. **Conclusiones:** Los niveles de OPG y OPN (y de ORR) están disminuidos en pacientes con SCA y no muestran correlación con la puntuación SYNTAX. Como estudio exploratorio, nuestro trabajo sugiere que los niveles elevados de OPG y OPN en pacientes sin SCA pueden tener, de hecho, un efecto protector. Este estudio es uno de los pocos con un control adecuado en SCA y la reproducibilidad es necesaria principalmente con estudios multicéntricos.

Palabras clave: Osteoprotegerina. Osteopontina. Puntaje SYNTAX. Enfermedad arterial coronaria. Síndrome coronario agudo.

Introduction

Acute myocardial infarction (AMI) stands as a prominent global cause of mortality. Despite advancements in prompt reperfusion and pharmaceutical treatments, patients continue to face considerable risks of morbidity and mortality post-discharge. While serial cardiac troponin tests are crucial for AMI differentiation, they come with various limitations¹⁻³. Moreover, cardiac troponin levels may not accurately reflect the severity of coronary artery disease (CAD). Thus, identifying dependable biomarkers remains pivotal for early AMI detection and risk stratification^{4,5}.

Osteoprotegerin (OPG), the receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK- κ B) (RANK and its ligand [RANKL]), constitute a crucial system in bone remodeling and several bone disorders⁶. OPG is expressed in multiple tissues other than bone, including the vascular endothelium, and it appears to be stored within Weibel-Palade bodies together with P-selectin and von Willebrand factor⁷. It is released with these mediators after stimulation with tumor necrosis factor α and interleukin-1 beta. OPG also contributes to vascular injury, inflammation, and atherosclerosis. In fact, atherosclerosis and vascular calcification are active processes that also involve this so-called bone-vessel axis⁶. Prior studies have confirmed OPG's association so-called with acute coronary syndrome (ACS) severity and prognosis⁸.

Another essential molecule in this bone-vessel system is osteopontin (OPN). Although it does not form part of the OPG/RANKL/RANK axis, OPN is a highly versatile

cytokine with complex biological functions, including roles in inflammation, immune responses, wound healing, cell adhesion, cell migration, and cell survival⁹⁻¹³. Some studies indicate that the overexpression of OPN favors atherosclerosis and other cardiovascular conditions^{12,13}. For example, OPN is a strong predictor of outcomes in patients with calcified aortic valve disease and ischemic vascular pathologies, including stroke, myocardial infarction, and peripheral arterial disease^{11,13}. Finally, recent studies of microRNA have found associations between OPN and NT-proBNP levels in ACS.

Percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting stents is currently considered as the standard treatment in patients with significant CAD¹⁴. The SYnergy between percutaneous study coronary intervention With TAXus and cardiac surgery (SYNTAX), published more than 10 years ago, changed the paradigm of modern cardiology¹⁵⁻¹⁷. The SYNTAX score serves as a commonly utilized risk stratification tool, although with the drawback of requiring an invasive procedure and being ascertainable only after angiography. The primary objective of this study is to ascertain the levels of OPG and OPN, alongside osteoprotegerin/RANKL ratio (ORR), and assess their association with the SYNTAX score and other pertinent clinical indicators. The aim is to ascertain the potential of these molecules as predictive markers for risk, aiding in risk stratification. Eventually, they could potentially be employed even before angiography to gauge the severity of coronary lesions.

Materials and methods

This was a cross-sectional, unicentric, and single-blinded study. We enrolled adult patients diagnosed with CAD who presented to the ER with acute chest pain and demonstrated clinical and electrocardiographic evidence of ischemia. In addition, these patients underwent coronary angiography confirming significant CAD necessitating either PCI or coronary artery bypass grafting. Exclusion criteria encompassed pathologies hindering revascularization treatment: hemorrhagic diatheses, active infectious or neoplastic conditions, and pregnancy. The institutional ethics committee board approved the study (protocol ID number 18-1067). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (as revised in 2013). The participants signed written informed consent forms.

The study comprised three primary groups: (1) patients with ACS who underwent PCI following documented ischemia as per inclusion criteria (ACS-PCI), (2) individuals without ACS who underwent coronary angiography for reasons other than ischemia but did not receive PCI (non-ACS without PCI), and (3) a control group consisting of asymptomatic individuals, specifically healthy blood donors, who did not undergo coronary angiography.

Collection and processing of samples (OPG and OPG)

A blood sample was collected by venipuncture from patients and controls; the plasma fraction was isolated in aliquots and stored at -70°C until required for biochemical analysis. In the case of ACS-PCI and non-ACS patients, blood sample collection was taken before the coronary angiography or PCI.

Detection of OPG, OPP, and ORR (OPG/RANKL)

Levels of OPP and RANKL were measured by ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN) according to the protocols suggested by the manufacturer. Furthermore, the levels of OPG were measured by Bio-Plex Multiplex Immunoassay (Bio-Rad Laboratories, California, USA) according to the manufacturer's protocols. ORR is simply the arithmetic division of OPG by its ligand (RANKL) for value normalization purposes.

SYNTAX score calculation

Following left heart catheterization, angiographic images were assessed by a cardiologist not affiliated with the study. The SYNTAX score was computed using the official website of the Syntax Score Task Force (<http://www.syntaxscore.org/calculator/start.htm>)¹⁸. Patients were categorized according to the classifications outlined in the original SYNTAX study: low (0-22), intermediate (23-32), and high scores (≥ 33).

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as mean with standard deviation, and categorical variables were expressed as frequencies and percentages. The normality of the variables was evaluated using the Shapiro-Wilk test, and those variables with normal distribution were analyzed with parametric tests (Student's t-test). In contrast, non-parametric tests were used to test variables without normal distribution. The association between OPG and OPN levels and the patients' demographic variables was investigated with the χ^2 test for categorical variables. According to their distribution, continuous variables were contrasted with the analysis of variance or the Kruskal-Wallis (H) test. Multivariate logistic regression analysis was performed, including variables associated with OPG levels; results are presented as relative risk (RR) with 95% confidence intervals (95% CI). Statistical analysis was performed with Stata version 16.0 software (StataCorp LLC).

Results

The study included 147 participants: 46 were women (31%) and 101 men (69%) with a mean age of 60 years. Thirty eight of the patients with ACS did not have dyslipidemia. However, a negligible number of patients (4) were taking statins before the study. The baseline characteristics of the three groups are summarized in [table 1](#). Levels OPG, OPN, and ORR are displayed in [table 2](#).

As presented in [figure 1](#), patients admitted with ACS-PCI presented lower levels of OPG ($p = 0.001$) ([Fig. 2](#)). Most of the patients with ACS-PCI showed low-risk SYNTAX scores (52%), but we did not find significant differences between SYNTAX risk categories ($p = 0.70$). Regarding the type of ACS, we did not identify differences in OPG levels between patients with STEMI or non-STEMI ($p = 0.57$). Furthermore, no correlation between OPG and SYNTAX score (Spearman's r of 0.01, $p = 0.89$) was found ([Fig. 3](#)). There was a positive

Table 1. Patient baseline characteristics

Features	Total (n = 147)	ACS-PCI (n = 47)	Non-ACS without PCI (n = 50)	Control group (n = 50)	p*
Male, n (%)	69	83	60	64	0.0001
Age, years	60 ± 13	64 ± 9	60 ± 15	58 ± 15	0.07
BMI, kg/m ²	27.25 ± 4.07	27.44 ± 4.19	26.76 ± 4.25	27.57 ± 3.82	0.5
DM, n (%)	38 (26)	20 (43)	16 (32)	2 (4)	0.0001
HT, n (%)	71 (48)	28 (60)	25 (50)	2 (3)	0.293
TC, mg/dL	154 ± 45	141 ± 40	140 ± 43	178 ± 41	0.0001
LDL, mg/dL	91 ± 34	85 ± 33	86 ± 36	102 ± 29	0.01
HDL, mg/dL	37 ± 18	34 ± 13	40 ± 13	38 ± 9	0.07
TG, mg/dL	145 ± 81	154 ± 93	117 ± 41	163 ± 92	0.1
Glu, mg/dL	119 ± 47	145 ± 56	116 ± 37	97 ± 33	0.0001
Creatinine, mg/dL	1.03 ± 0.6	1.10 ± 0.77	1.07 ± 0.7	0.91 ± 0.19	0.2
eGFR, mL/m ² /1.73 [‡]	81.5 ± 30.9	84.4 ± 35.1	78.8 ± 34.9	81.5 ± 21.5	0.6
CRP, mg/dL [§]	6.4 (0.26-246)	30.9 (1.06-246)	5.9 (0.36-169)	1.45 (0.26-46.4)	0.0001 [†]
LVEF, n (%)	51 ± 14	42 ± 12	50 ± 15	61 ± 5	0.0001
TAPSE, mm	20 ± 6	18 ± 4	21 ± 9	21 ± 2	0.02
PASP, mmHg	32 ± 13	32 ± 11	39 ± 18	27 ± 6	0.0001

Continues variables are reported as mean (standard deviation) and categorical variables as percentages.

*The p values were determined using the analysis of variance and Kruskal–Wallis[†] test for non-normally distributed variables.

[‡]Obtained by the modification of diet in renal disease (MDRD) glomerular filtration rate equation.

[§]Reported as median (p25-75).

ACS: acute coronary syndrome; PCI: percutaneous coronary intervention; DM: diabetes mellitus; HT: hypertension; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL: low-density lipoprotein cholesterol; HDL: low-density lipoprotein cholesterol high density; CRP: C-reactive protein; LVEF: left ventricular ejection fraction; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; PASP: pulmonary artery systolic pressure.

Table 2. Serum concentrations of OPG, OPN, and ORR

Biomarkers	Total (n = 130)	ACS-PCI (n = 47)	Non-ACS without PCI (n = 33)	Control group (n = 50)	p*
OPG, pg/mL	589.5 (343-1034)	445 (211-1157)	757 (227-1537)	828 (25.6-2288)	0.001
OPN, pg/mL	747.7 (37.5-7369.5)	361 (37.5-25.8)	626 (114-1541)	2259 (189.5-7369.5)	0.001
ORR	13.2 (0.05-45.77)	8.9 (4.2-23)	19.9 (0.99-30.47)	16.5 (0.05-45.7)	0.001

Continues variables are reported as median and percentile 25 and 75.

*p values were determined using the Kruskal–Wallis test.

In 17 patients, appropriate determination of OPG, OPN, or ORR was not possible (missing completely at random, MCAR).

OPN: osteopontin; OPG: osteoprotegerin; ORR: osteoprotegerin/RANKL ratio.

correlation between OPG, OPN, ORR, and age in patients with ACS and there was an inverse correlation of OPG and age in control groups. Moreover, ORR was lower in patients admitted with ACS-PCI than in the non-ACS and control group (p = 0.001).

On the other hand, patients with ACS exhibited decreased OPN levels compared to the control group (Fig. 2). The pairwise *post hoc* Dunn test with

Bonferroni adjustments revealed significance only between the ACS-PCI group and the control group and the Non-ACS without PCI group versus the control group (p = 0.000). However, no differences were observed in the levels of OPG among the various SYNTAX groups (p = 0.79).

A logistic regression model was constructed to assess established clinical risk factors for CAD

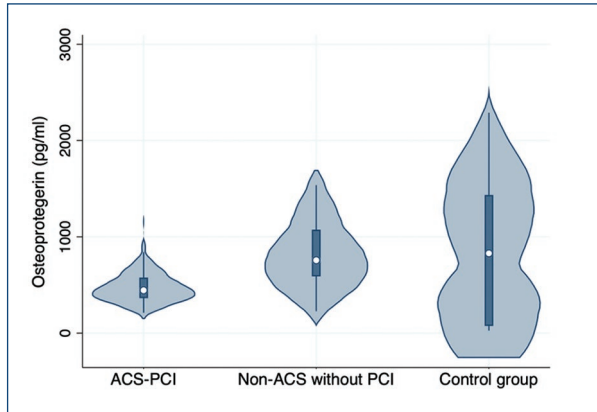


Figure 1. Differences of osteopontin between patients with acute coronary syndrome-percutaneous coronary intervention (ACS-PCI) versus non-ACS without PCI and control group.

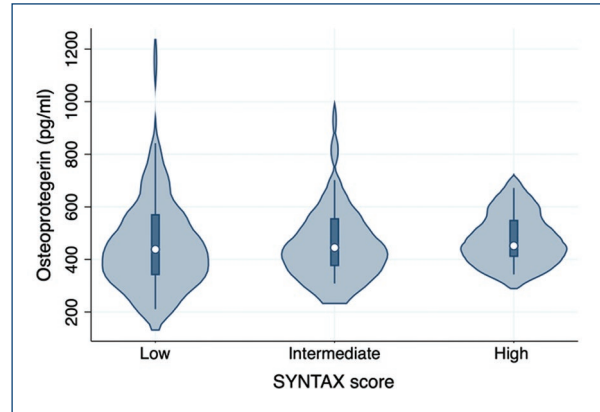


Figure 3. No difference was found between osteoprotegerin and the different SYNTAX scores.

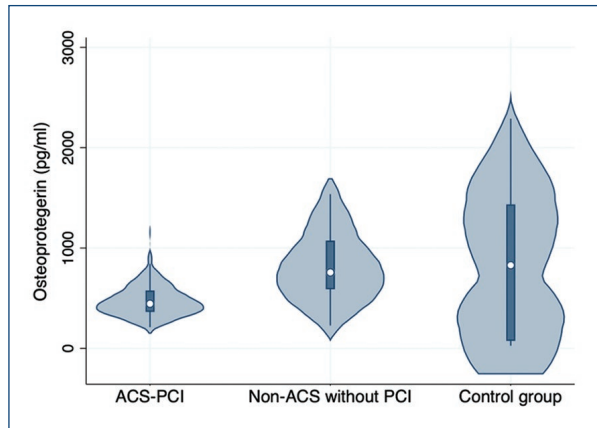


Figure 2. Osteoprotegerin levels are decreased in patients with acute coronary syndrome (ACS)-percutaneous coronary intervention compared with non-ACS and control groups ($p = 0.001$).

alongside ORR. A decrease in ORR corresponds to a RR of 1.16 (95% CI 1.06-1.25) for having a high SYNTAX score (≥ 33). Furthermore, other clinically relevant variables demonstrated significance in the regression model: hyperglycemia is associated with a RR of 1.027 (95% CI 1.010-1.038) for high SYNTAX scores, while elevated CRP levels are associated with a RR of 1.024 (95% CI 1.010-1.038).

Discussion

Recent evidence underscores a close link between bone-related proteins and atherosclerosis, reflecting an important interplay that contributes to vascular

injury, inflammation, and atherosclerosis^{7,12,13}. The main objective of this study was to assess the usefulness of possible biomarkers within the bone-vessel axis in patients with ACS. Our findings confirm the previously known relation between OPG and ACS patients¹⁹. However, neither OPG nor OPN values correlated with specific SYNTAX scores and only ORR showed a slight increase in the RR for high scores. This suggests that the concentration of OPG or OPN is not useful as a marker of the severity of CAD, at least determined angiographically.

Patients with both STEMI and non-STEMI ACS showed lower levels of OPG than controls. In fact, in a *post hoc* analysis of our data (not shown), we found that in controls, OPG levels are elevated regardless of whether they are obese or have DM or hypertension. Regarding OPN levels, they were also decreased in patients with ACS and were lower in the presence of comorbidities such as DM (analysis *post hoc*, data not shown).

These findings contradict those observed in other similar studies where OPG levels are usually elevated in patients with ACS. In a systematic review, it was concluded that OPG is not a reliable marker of atherosclerosis. This was due to the enormous variability in the results since there was not homogeneity in the methodology used in each study, the selection of patients, of the sample obtained (serum or plasma) and the presence of possible confounders. We consider that the time in which the sample was obtained can influence the results since we obtained the sample before the intervention and in other studies, the sample was obtained at baseline. Other studies also evaluated the levels serially at 24-48 h, and the increase in OPG

could be interpreted as a compensatory effect of OPG. Another factor that can influence the contradictory results of the levels of OPG with those in the literature is the use and application of the different methodologies to OPG determination.

Our results could support the proposal that OPG has a protective effect on atherosclerosis and that the finding of increased OPG levels in ACS could be an epiphenomenon. This has been suggested in the literature and should be evaluated specifically.

Our study is not the only one to document contrary data. Sandberg et al.²⁰ studied OPG levels in 20 healthy subjects and in 40 patients with stable angina and 40 with unstable angina and found elevated levels. This author found no difference between groups and the levels reported are like our control groups. In this study, determinations were carried out with kits like ours. Another study supported that OPG levels are elevated in this condition and could indicate that OPG, OPN, and ORR have a protective role, by including two control groups, one with great utility because it was shown that they did not have arterial damage and with blood donors. Furthermore, Koshikawa et al.²¹ who studied patients with peripheral arterial disease found no difference in OPG levels compared to controls. Vik et al.²² studied OPG through arterial images by echography and control subjects had higher levels of OPG. Another study²³ that evaluated the role of OPG in STEMI included 42 patients whose OPG levels were measured serially and concluded that high OPG levels are related to the extent of myocardial damage; however, this study did not include a control group.

We consider that to explain these findings, we must think about the atheromatous plaque at the molecular level. The decrease in OPG activity may indirectly imply an increased activity of matrix metalloproteinase (MMP)²⁴, favoring the degradation of the extracellular matrix, reducing the thickness of the fibrous cap of the plaque, and eventually selecting its rupture and thrombosis *in situ*. Furthermore, other studies have shown that OPG can protect large blood vessels from arterial calcification based on observation of renal and aortic calcifications^{25,26}.

Therefore, it is necessary to investigate further whether OPG can be a marker or perhaps a mediator of vascular pathology by modulating osteogenic, inflammatory, and apoptotic responses. Integrating the results of recent experimental research and animal models where OPG+/+ versus OPG-/- mice receiving a high phosphate diet and treatment with 1,25-dihydroxy vitamin D3 were compared, and a correlation between the increased activity of aortic alkaline phosphatase

(crucial initiator in mineralization) and the area of aortic calcification in OPG-/- mice was found²⁷. This suggested an anti-calcification role of OPG through negative regulation of the phosphatase protein.

Finally, OPG also influences the production of other essential agents in plaque stability and MMP [37]. For example, in *in vitro* studies, incubation of VSMC and monocytic cells with OPGB stimulated the expression of MMP associated with matrix degradation and the production of IL6 and 17²⁸. Therefore, OPG could contribute to endothelial dysfunction by blocking RANKL signaling, and activating protective intracellular endothelial pathways, such as the nitric oxide synthase pathway²⁹⁻³¹.

Furthermore, we found that OPN levels were decreased in patients with ACS-PCI. OPN is one of the non-collagenous proteins present in the bone matrix of the atherosclerotic plaques (more strikingly in calcified plaques)^{9,32,33}, and the role of OPN in cardiovascular alterations is well documented. Osteogenic proteins have been evaluated in key network connections between biological signaling pathways, and they are involved in multiple signaling pathways in cardiovascular diseases. The interconnection of these pathways provides insights into the potential treatment of CAD. In this study, we evaluated OPN to seek alternate participation with OPG and found it increased in the peripheral blood of patients without ACS. One possible explanation of this finding is that the soluble distribution of OPN may be lower than the local or tissular concentration, mainly in the calcified atherosclerotic plaques. OPN levels can be altered in individuals with CAD and the presence of calcification of the mitral annulus and aortic valve^{25,34}.

The lack of correlation between OPG and OPN levels with the SYNTAX score may have different explanations. First, in our study be the significant, there is a disproportionate number (52%) of patients with low-risk lesions (SYNTAX < 22). Furthermore, the calculation of the score depends on other factors apart from the vascular calcification itself since it also considers the degree of angulation, the number of affected vessels, the presence of collateral circulation, the TIMI flow of a particular lesion, and the presence of thrombus, among others, which could make this tool an insensitive parameter for vascular calcification.

This is one of the first studies focused on evaluating the performance of this marker in individuals with ACS-PCI and in which evaluation by angiography and the SYNTAX score was also determined, although no association of OPG was found. Our results do not support OPG as a marker of the extent of arterial damage. A graphic summary of the work is shown in [figure 4](#).

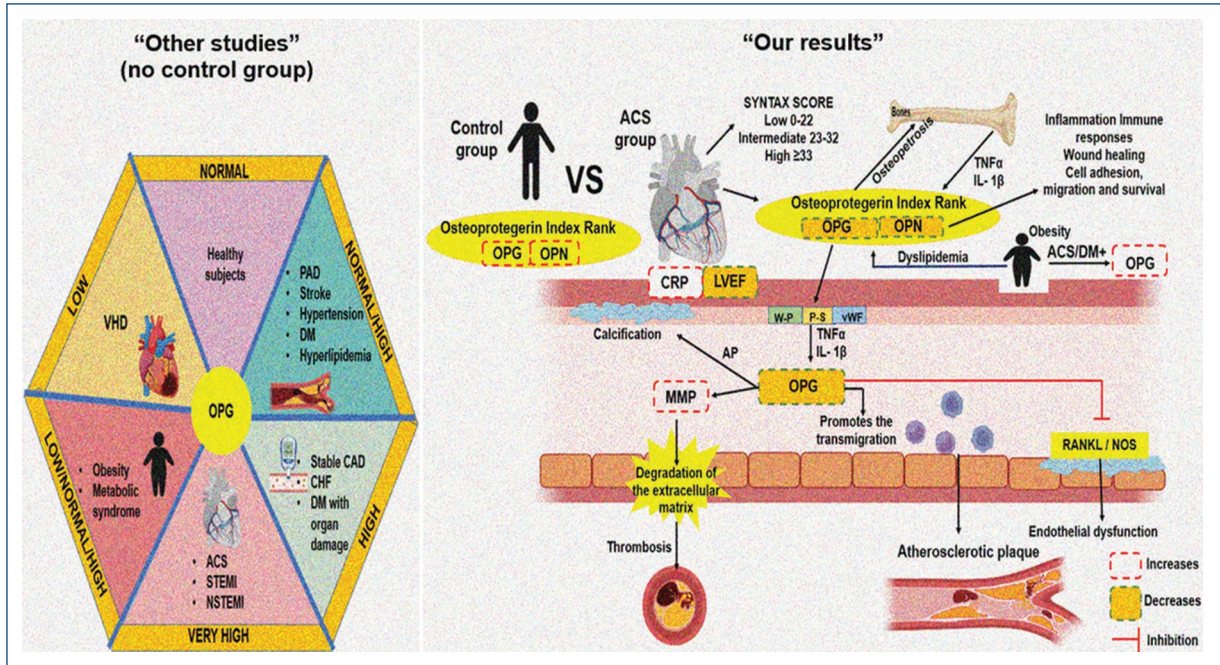


Figure 4. A: diseases that contribute to the increase in various degrees of OPG according to other studies. **B:** the results of our study show an increase in the OPG/OPN ratio compared to healthy patients, which could indirectly contribute to the increase in MMP and block the RANKL/NOS signaling pathway, contributing to endothelial dysfunction. The formation of atherosclerotic plaque, thrombosis, and other cardiovascular diseases. ACS: acute coronary syndrome; AP: alkaline phosphatase; CAD: coronary artery disease; CHF: chronic heart failure; CRP: C-reactive protein; DM: diabetes mellitus; LVEF: left ventricular ejection fraction; MMP: matrix metalloproteinase; NOS: nitric oxide synthase; NSTEMI: myocardial infarction without ST elevation; OPG: osteoprotegerin; OPN: osteopontin; PAD: peripheral artery disease; P-S: p-selectin; RANKL: nuclear factor kappa-B ligand; STEMI: myocardial infarction with ST elevation; VHD: valvular heart disease; vWF: von willebrand factor; W-P: Weibel-Palade bodies.

Limitations

First, this was a single-center study that could lead to a selection bias. The study included a disproportionate number of men. Furthermore, the SYNTAX may be a less precise tool for evaluating the complexity of CAD and heavy calcification than other computed tomography scan techniques. Finally, although more than 70% of the patients in our study had hypercholesterolemia, an insignificant number of patients were on statin treatment. This is undoubtedly a limitation of our study, but it is since we included patients who reflect the reality of the country’s public health services where a large number of individuals do not have access to lipid-lowering medications.

Conclusion

OPG and OPN (and ORR) levels are decreased in patients with ACS and show no correlation with the

SYNTAX score. As an exploratory study our work suggests that increased OPG and OPN levels in non-ACS patients may have, in fact, a protective effect. The reproducibility and comparison of the various findings will require prospective studies where uniformity in the selection of patients and equivalence in the methodology allow a consensus of the participation of OPG and OPN as markers of atherosclerosis.

Author contributions

(I) Conception and design: J.A. Vega-Rosales, and M.E. Soto. (II) Administrative support: M.E. Soto, (III) Supply of study materials or patients: H. Saucedo-Orozco, D.F. Zazueta-Salido, G. Salinas-Arteagas, L. Pech-Manzano, (IV) Data collection and assembly R. Cruz-Soto, V. Guarner-Lans, I. Pérez-Torres and G. Salinas-Arteaga, (V) Drafting of manuscripts: All authors, (VI) Final approval of the manuscript: All authors.

Acknowledgments

The interventional cardiology and blood bank departments supported this work.

Funding

National Institute of Cardiology “Ignacio Chávez,” through the research support funds that are granted to the Researcher in Sciences MES.

Conflicts of interest

The corresponding author has completed the ICMJE uniform disclosure form. Accordingly, the authors have no conflicts of interest to declare.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that the procedures followed complied with the ethical standards of the responsible human experimentation committee and adhered to the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. The procedures were approved by the institutional Ethics Committee.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution’s confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

- Muzyk P, Twerenbold R, Morawiec B, Ayala PL, Boeddinghaus J, Nestelberger T, et al. Use of cardiac troponin in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Kardiol Pol.* 2020;78:1099-106.
- Apple FS, Pearce LA, Smith SW, Kaczmarek JM, Murakami MM. Role of monitoring changes in sensitive cardiac troponin I assay results for early diagnosis of myocardial infarction and prediction of risk of adverse events. *Clin Chem.* 2009;55:930-7.
- Meune C, Drexler B, Haaf P, Reichlin T, Reiter M, Meissner J, et al. The GRACE score’s performance in predicting in-hospital and 1-year outcome in the era of high-sensitivity cardiac troponin assays and B-type natriuretic peptide. *Heart.* 2011;97:1479-83.
- Ferroni P, Riondino S, Vazzana N, Santoro N, Guadagni F, Davi G. Biomarkers of platelet activation in acute coronary syndromes. *Thromb Haemost.* 2012;108:1109-23.
- Jerjes-Sanchez C, Martinez-Sanchez C, Borraro-Sanchez G, Carrillo-Calvillo J, Juarez-Herrera U, Quintanilla-Gutierrez J. Third national registry of acute coronary syndromes (RENASICA III). *Arch Cardiol Mex.* 2015;85:207-14.
- Pereira L, Frazão JM. The bone-vessel axis in chronic kidney disease: an update on biochemical players and its future role in laboratory medicine. *Clin Chim Acta.* 2020;508:221-7.
- Forde H, Davenport C, Harper E, Cummins P, Smith D. The role of OPG/RANKL in the pathogenesis of diabetic cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2018;7:28-33.
- Omland T, Ueland T, Jansson AM, Persson A, Karlsson T, Smith C, et al. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:627-33.
- Mirza M, Shaughnessy E, Hurley JK, Vanpatten KA, Pestano GA, He B, et al. Osteopontin-c is a selective marker of breast cancer. *Int J Cancer.* 2008;122:889-97.
- Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression. *Trends Cell Biol.* 2006;16:79-87.
- Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:2302-9.
- Singh M, Dalal S, Singh K. Osteopontin: at the cross-roads of myocyte survival and myocardial function. *Life Sci.* 2014;118:1-6.
- Lok ZS, Lyle AN. Osteopontin in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:613-22.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-77.
- Takahashi K, Serruys PW, Fuster V, Farkouh ME, Spertus JA, Cohen DJ, et al. Redevelopment and validation of the SYNTAX score II to individualise decision making between percutaneous and surgical revascularisation in patients with complex coronary artery disease: secondary analysis of the multicentre randomised controlled SYNTAXES trial with external cohort validation. *Lancet.* 2020;396:1399-412.
- Freemantle N, Pagano D. Concerns with the new SYNTAX score. *Lancet.* 2021;397:795.
- Généreux P, Palmerini T, Caixeta A, Stone GW. A guide to calculating SYNTAX score. *Intervent Cardiol Rev.* 2012;7:21.
- Van Gameren M. SYNTAX Score Website; 2021. Available from: <https://www.syntaxscore.org/index.php>
- Shui X, Dong R, Wu Z, Chen Z, Wen Z, Tang L, et al. Association of serum sclerostin and osteoprotegerin levels with the presence, severity and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22:213.
- Sandberg WJ, Yndestad A, Øie E, Smith C, Ueland T, Ovchinnikova O, et al. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:857-63.
- Koshikawa M, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Kumazaki S, et al. Elevated osteopontin levels in patients with peripheral arterial disease. *Angiology.* 2009;60:42-5.
- Vik A, Mathiesen EB, Notø AT, Sveinbjørnsson B, Brox J, Hansen JB. Serum osteoprotegerin is inversely associated with carotid plaque echogenicity in humans. *Atherosclerosis.* 2007;191:128-34.
- Lindberg S, Jensen JS, Hoffmann S, Iversen AZ, Pedersen SH, Mogelvang R, et al. Osteoprotegerin levels change during STEMI and reflect cardiac function. *Can J Cardiol.* 2014;30:1523-8.
- Sabry M, Mostafa S, Kamar S, Rashed L, Estaphan S. The cross-talk between matrix metalloproteinase-9, RANKL/OPG system and cardiovascular risk factors in ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *PLoS One.* 2021;16:e0258254.
- Moran CS, McCann M, Karan M, Norman P, Ketheesan N, Golledge J. Association of osteoprotegerin with human abdominal aortic aneurysm progression. *Circulation.* 2005;111:3119-25.
- Han RI, Hu CW, Loose DS, Yang L, Li L, Connell JP, et al. Differential proteome profile, biological pathways, and network relationships of osteogenic proteins in calcified human aortic valves. *Heart Vessels.* 2022;37:347-58.
- Jono S, Ikari Y, Shioi A, Mori K, Miki T, Hara K, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 2002;106:1192-4.
- Feng W, Li W, Liu W, Wang F, Li Y, Yan W. IL-17 induces myocardial fibrosis and enhances RANKL/OPG and MMP/TIMP signaling in isoproterenol-induced heart failure. *Exp Mol Pathol.* 2009;87:212-8.
- Van Campenhout A, Golledge J. Osteoprotegerin, vascular calcification and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009;204:321-9.
- Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther.* 2007;9 Suppl 1:S1.
- Golledge J, McCann M, Mangan S, Lam A, Karan M. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004;35:1636-41.
- Reinholt FP, Hulthén K, Oldberg A, Heinegård D. Osteopontin—a possible anchor of osteoclasts to bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:4473-5.
- Zavala-Cerna MG, Moran-Moguel MC, Cornejo-Toledo JA, Gonzalez-Montoya NG, Sanchez-Corona J, Salazar-Paramo M, et al. Osteoprotegerin polymorphisms in a Mexican population with rheumatoid arthritis and generalized osteoporosis: a preliminary report. *J Immunol Res.* 2015;2015:376197.
- Le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Robert A, Pasquet A, Gerber BL, Noirhomme P, et al. Mechanisms of recurrent aortic regurgitation after aortic valve repair. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:931-9.

Hipertensión arterial no diagnosticada en un país de Latinoamérica, 2019 a 2021

Undiagnosed arterial hypertension in a Latin American country, 2019 to 2021

Julio C. Vallejos-Mavila*¹, Rubén Espinoza-Rojas¹ y Jhony A. De La Cruz-Vargas¹

Departamento de Investigación, Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

Resumen

Objetivo: Determinar los factores asociados a hipertensión arterial no diagnosticada. **Métodos:** Estudio de tipo cuantitativo, observacional, retrospectivo, transversal y analítico, en personas de 15 y más años de edad contenidas en la Encuesta Demográfica y Salud Familiar de 2019 a 2021 en Perú. Se realizó un análisis estadístico haciendo uso de la prueba F corregida y la razón de prevalencia cruda y ajustada (RPa), con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) para el análisis inferencial, a través de regresión de Poisson con varianza robusta. Asimismo, se realizó el análisis CSPLAN para muestras complejas de acuerdo con el diseño de la muestra y teniendo en cuenta el factor de ponderación. **Resultados:** En el análisis multivariado se halló una asociación significativa de los factores sexo masculino (RPa: 1.22; IC95%: 1.19-1.26), edad de 30 a 49 años (RPa: 0.94; IC95%: 0.92-0.96), etnia nativa (RPa: 1.07; IC95%: 1.04-1.10), tenencia de un seguro de salud (RPa: 0.91; IC95%: 0.89-0.93), sufrir alguna limitación permanente (RPa: 0.83; IC95%: 0.76-0.91) y diabetes mellitus (RPa: 0.59; IC95%: 0.55-0.64). No se encontró asociación significativa con el nivel de instrucción, el idioma, la etnia afroperuana ni el consumo de alcohol o tabaco ($p > 0.05$). **Conclusiones:** La prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada es alta, del 69.5%. Los factores asociados son el sexo masculino, la etnia nativa, la edad entre 30 y 49 años, la tenencia de un seguro de salud, sufrir alguna limitación permanente y tener diabetes mellitus.

Palabras clave: Hipertensión. Diagnóstico. Prevalencia. Encuesta de salud.

Abstract

Objective: To determine the factors associated with undiagnosed hypertension. **Methods:** A quantitative, observational, retrospective, cross-sectional and analytical study was carried out in people aged 15 years and over included in the Demographic and Family Health Survey from 2019 to 2021 in Peru. A statistical analysis was carried out using the corrected F test, and crude and adjusted prevalence ratio (aPR), with a 95% confidence interval (95%CI) for inferential analysis, through Poisson regression with robust variance. Likewise, the CSPLAN analysis was carried out for complex samples according to the sample design and taking into account the weighting factor. **Results:** In the multivariate analysis, a significant association was found between the factors male sex (aPR: 1.22; 95%CI: 1.19-1.26), age from 30 to 49 years (aPR: 0.94; 95%CI: 0.92-0.96), native ethnicity (aPR: 1.07; 95%CI: 1.04-1.10), having health insurance (aPR: 0.91; 95%CI: 0.89-0.93), suffering from some permanent limitation (aPR: 0.83; 95%CI: 0.76-0.91) and diabetes mellitus (aPR: 0.59; 95%CI: 0.55-0.64). No significant association was found with educational level, language, Afro-Peruvian ethnicity, or alcohol or tobacco consumption ($p > 0.05$).

*Correspondencia:

Julio C. Vallejos-Mavila
E-mail: julio.vallejos@urp.edu.pe

Fecha de recepción: 06-02-2024
Fecha de aceptación: 07-04-2024
DOI: 10.24875/ACM.24000026

Disponible en internet: 09-05-2024
Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):9-17
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

Conclusions: *The prevalence of undiagnosed arterial hypertension is high, 69.5%. The associated factors are male sex, native ethnicity, age between 30 and 49 years, having health insurance, suffering from some permanent limitation and having diabetes mellitus.*

Keywords: *Hypertension. Diagnosis. Prevalence. Health survey.*

Introducción

En todo el mundo, la hipertensión es una de las principales causas de morbilidad puesto que incrementa considerablemente el riesgo de padecer enfermedades cardíacas, cerebrales y renales¹. En los últimos 30 años, el número de adultos de entre 30 y 79 años con hipertensión ha aumentado de 650 millones a 1280 millones, y casi la mitad de estas personas no sabían que tenían hipertensión^{1,2}. La alta prevalencia de hipertensión es constante en todo el mundo y es independiente del nivel de ingresos, es decir, es similar en países de ingresos bajos, medios y altos³.

En un estudio realizado por una red mundial de médicos e investigadores que abarcó el periodo 1990-2019 se señala que Canadá, Perú y Suiza tuvieron unas de las menores prevalencias de hipertensión de todo el mundo en 2019¹; sin embargo, en Perú sigue habiendo una alta prevalencia e incidencia de enfermedad hipertensiva³.

En Perú, una de cada cinco personas tiene hipertensión y aparecen cuatro nuevos casos por 100 personas en 1 año. Asimismo, solo la mitad de los pacientes hipertensos tienen el diagnóstico previo de su condición³. Según el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI), solo el 10.2% de las personas a partir de 15 años de edad fueron diagnosticadas de hipertensión arterial por un médico en 2019⁴. La mortalidad por enfermedad hipertensiva pasó del puesto 15 en 1986 al puesto 10 en 2015⁵.

Hay varios factores que pueden influir en que la hipertensión no sea diagnosticada. Por ejemplo, la ausencia de síntomas en sus primeras etapas, lo cual explica por qué una cantidad significativa de pacientes, cuando acuden a recibir atención médica para la hipertensión arterial o son detectados en centros de salud, ya hayan desarrollado complicaciones y daños en órganos diana⁶. Una medición poco precisa o incorrecta de la presión arterial derivada de una prevención primaria inadecuada puede llevar a una identificación incorrecta del riesgo⁷. Asimismo, no identificar los factores de riesgo que pueden contribuir a la hipertensión, como la obesidad, la falta de actividad física y el consumo de alcohol y tabaco^{8,9}, y aquellos que se asocian a que estos no sean identificados oportunamente por el personal de salud.

Los estudios acerca de los factores asociados a hipertensión arterial no diagnosticada en Perú son escasos. En la actualidad, el enfoque en salud se dirige hacia la prevención primaria, pero es muy relevante detectar la enfermedad lo más temprano posible cuando está instaurada. Por ello, en el contexto de la hipertensión arterial, el objetivo de este estudio es determinar los factores sociodemográficos, los antecedentes personales y el estilo de vida asociados a hipertensión arterial no diagnosticada.

Materiales y métodos

Tipo y diseño del estudio

Estudio cuantitativo, observacional, retrospectivo, transversal y analítico, basado en fuentes secundarias, en el que se incluyeron 11,158 personas de 15 y más años de edad, con datos de presión arterial alta y que contestaron a las preguntas referentes a hipertensión arterial no diagnosticada de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES), de los años 2019 a 2021, realizadas por el INEI de Perú.

La población de estudio la componen las personas de 15 años o más residentes en las viviendas particulares del Perú en los años 2019 a 2021. El marco muestral está constituido por datos estadísticos y cartográficos resultantes de los Censos Nacionales XII de Población y VII de Vivienda del año 2017, y la actualización cartográfica realizada para llevar a cabo la ENDES incluye una versión actualizada del componente cartográfico específico para ese propósito¹⁰⁻¹².

La muestra se caracteriza por ser bietápica, probabilística de tipo equilibrado, estratificada e independiente, a nivel departamental y por área urbana y rural, de acuerdo con el diseño muestral de la fuente secundaria seleccionada.

El total de registros en la base de datos fue de 80,857. Para el análisis de las medidas de presión arterial se empleó el punto de corte de presión arterial sistólica (PAS) > 70 mmHg y < 270 mmHg, y de presión arterial diastólica (PAD) > 50 mmHg y < 150 mmHg. Se excluyeron 789 personas que no contaban con datos de presión arterial en ambas mediciones,

quedando así 80,068. De estas, se excluyeron 68,909 con datos de presión arterial fuera del punto de corte establecido para presión arterial alta (PAS \geq 140 mmHg o PAD \geq 90 mmHg), quedando finalmente 11,158 personas de 15 y más años de edad con mediciones de presión arterial alta y que contestaron a las preguntas referentes a la variable de estudio.

Para la medición de la presión arterial participaron una entrevistadora capacitada (responsable de la medición arterial), una supervisora local (supervisión y control del proceso) y una antropometrista. Asimismo, se utilizaron un tensiómetro automático validado debidamente calibrado y un brazalet¹³.

Procedimientos

Para obtener los datos se consultó la página web del INEI de Perú, accediendo a la opción «microdatos» y seleccionando la encuesta ENDES correspondiente a cada año del periodo mencionado. Se descargaron los archivos para su análisis en SPSS que contenían las variables requeridas (CSALUD01, RE516171, RECH0) y se creó una carpeta destinada a la realización del análisis de datos. La técnica utilizada por la ENDES fue la encuesta y como instrumento se utilizaron tres cuestionarios.

La base de datos CSALUD01 contenía las subvariables para construir posteriormente la variable dependiente «hipertensión arterial no diagnosticada» y las variables independientes consideradas (edad, sexo, nivel de instrucción, idioma, etnia, dificultad o limitación permanente, y consumo de alcohol o tabaco). Asimismo, la base de datos REC0111 contenía la tenencia de seguro de salud y RECH0 el estrato.

Se depuró cada base de datos que había sido seleccionada, dejando solo aquellas variables que fueron de interés para el análisis estadístico y las variables clave para identificación, como factor de ponderación, estrato y conglomerado. Se unieron las bases de datos CSALUD01, REC0111 y RECH0 depuradas, con ayuda de variables identificadores de hogar (HHID) e individuo (CASEID), y se formó una base de datos final en el programa estadístico SPSS que contenía todas las variables necesarias consideradas para el estudio.

La variable dependiente analizada en este estudio es la hipertensión arterial no diagnosticada, y las variables independientes son los factores sociodemográficos que incluyen la edad, el sexo, el nivel de instrucción, el idioma y la etnia, los antecedentes personales de tenencia de un seguro de salud, tener una limitación

permanente o diabetes *mellitus*, y el estilo de vida de consumir alcohol o tabaco.

Se calculó la variable dependiente «hipertensión arterial no diagnosticada» haciendo uso de las subvariables diagnóstico previo de hipertensión, primera medición de PAS, primera medición de PAD, segunda medición de PAS y segunda medición de PAD (QS102, QS903S, QS903D, QS905S y QS905D, respectivamente), contenidas en la base de datos CSALUD01.

Para la variable «dificultad o limitación permanente» se calculó a partir de las subvariables de alguna dificultad para ver aun usando anteojos, para oír aun usando audífonos, para hablar o comunicarse aun usando la lengua de señas u otra, para moverse o caminar, para usar brazos o piernas, para entender o aprender, o para relacionarse con los demás por sus pensamientos, sentimientos, emociones o conductas (QS25C1, QS25C2, QS25C3, QS25C4, QS25C5, QS25C6 respectivamente), contenidas en la base de datos CSALUD01, categorizándola en sí o no con un valor de 1 o 0, respectivamente.

De algunas variables independientes, sus categorías fueron ordenadas de acuerdo con los objetivos de estudio. Por ejemplo, «hombre» toma el valor de 1 y «mujer» el de 0, y la tenencia de un seguro de salud, donde «no» toma el valor de 0 y «sí» el de 1; así como las demás variables binarias de diabetes *mellitus* y consumo de alcohol o tabaco. La edad se categorizó en 15-29, 30-49, 50-69 y \geq 70 años; el nivel de instrucción, en ninguno o inicial, primaria, secundaria y superior; el idioma, en otra lengua, aimara, quechua y español; y la etnia, en no nativo, nativo y afroperuano.

Por último, se consolidó una base de datos con las variables trabajadas de acuerdo con la operacionalización de variables para la obtención de los resultados.

Variables

La variable dependiente fue la hipertensión arterial no diagnosticada, la cual se definió como la ausencia de un diagnóstico previo por algún personal sanitario calificado al momento de la entrevista en una persona cuya PAS es \geq 140 mmHg o su PAD es \geq 90 mmHg en las dos mediciones de presión arterial registradas en la base de datos.

Las variables independientes estudiadas fueron los factores sociodemográficos, como el sexo, la edad, el nivel de instrucción, el idioma y la etnia; los antecedentes personales de tenencia de un seguro de salud, sufrir alguna dificultad o limitación permanente, o tener diabetes *mellitus*; y el estilo de vida respecto a consumo de alcohol o tabaco.

Análisis estadístico

Para el procesamiento de los datos se elaboró un archivo que contenía las variables de interés además de las variables que se utilizaron para declarar el diseño muestral.

Respecto a las variables cuantitativas, se elaboraron medidas de tendencia central y dispersión; y para las variables cualitativas, se elaboraron tablas. Se utilizó el estadístico F corregida para dimensionar la asociación entre variables cualitativas o categóricas. En cuanto a la medición para evaluar los factores asociados se utilizó la razón de prevalencia cruda (RPc) con su respectivo intervalo de confianza. Por último, se calculó la razón de prevalencia ajustada (RPa) mediante un modelo de regresión de Poisson con varianza robusta.

En cuanto al análisis inferencial, se consideró un nivel de confianza del 95% y una significancia estadística de $p < 0.05$, y se elaboró el análisis para muestras complejas mediante el comando CSPLAN en el programa estadístico SPSS según el diseño de la muestra y teniendo en consideración el factor de ponderación, conglomerado y estrato.

Aspectos éticos

El presente estudio está basado en el análisis de la información proveniente de la base de datos de la ENDES de 2019 a 2021, la cual es de libre acceso al público a través del sitio web del INEI¹⁴, cuyos datos son esencialmente de carácter innominado, es decir, que no se incluyen nombres ni información personal que permitan identificar a las personas que participaron en la encuesta. Esto se hace para proteger la privacidad y la confidencialidad de los participantes y garantizar que la información obtenida sea utilizada únicamente con fines estadísticos y de investigación. De esta manera se asegura que los datos sean tratados de manera ética y responsable, por lo cual el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Ricardo Palma para proseguir con la investigación.

Resultados

De las 11,158 personas de 15 y más años de edad entrevistadas en la ENDES durante los años 2019 a 2021 que tuvieron valores de presión arterial considerados como hipertensión arterial, se encontró que la prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada es del 69.5%.

En la [tabla 1](#) se recogen las características generales y el análisis bivariado con F corregida en personas de 15 y más años según la ENDES de 2019, 2020 y 2021. Se obtuvo un coeficiente de variación menor del 15% en casi todas las variables, lo cual indica la confiabilidad de las estimaciones. Por ello, el tamaño de la muestra es adecuado.

Adicionalmente, se puede apreciar que factores sociodemográficos como el sexo y la edad están asociados de manera estadísticamente significativa con la hipertensión arterial no diagnosticada ($p < 0.05$); no se encontró asociación con el nivel de instrucción, el idioma ni la etnia.

En cuanto a los antecedentes personales y el estilo de vida, contar con un seguro de salud o tener diabetes *mellitus* están asociados de manera estadísticamente significativa con la hipertensión arterial no diagnosticada ($p < 0.05$); no se encontró asociación con tener una limitación permanente ni el consumo de alcohol o tabaco.

En el análisis bivariado ([Tabla 2](#)) se evidencia que los factores sociodemográficos sexo masculino (RPc: 1.33; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.29-1.37) y etnia nativa (RPc: 1.10; IC95%: 1.07-1.13) aumentan la prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada. Por el contrario, tener una edad de 30 a 49 años disminuye la prevalencia (RPc: 0.88; IC95%: 0.86-0.90).

En cuanto a los factores nivel de instrucción (RPc: 1.08; IC95%: 0.90-1.30) e idioma (RPc: 0.97; IC95%: 0.82-1.14) se encontró que en el intervalo de confianza de la RP está contenida la unidad, por lo cual no existe una asociación estadística.

Considerando los antecedentes personales y el estilo de vida, aumenta la prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada el hecho de consumir alcohol o tabaco (RPc: 1.14). En cambio, tener un seguro de salud (RPc: 0.81), una limitación permanente (RPc: 0.65) y diabetes *mellitus* (RPc: 0.52) disminuyen la prevalencia de hipertensión no diagnosticada.

En el análisis multivariado ([Tabla 3](#)) se evidencia que las personas de sexo masculino tienen 1.2 veces más prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada (RPa: 1.22; IC95%: 1.19-1.26). Asimismo, la etnia nativa tiene mayor prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada (RPa: 1.07; IC95%: 1.04-1.10).

Por otro lado, las personas con edad de 30 a 49 años (RPa: 0.94; IC95%: 0.92-0.96), las que poseen un seguro de salud (RPa: 0.91; IC95%: 0.89-0.93), las que tienen alguna limitación permanente (RPa: 0.83; IC95%: 0.76-0.91) y las que padecen

Tabla 1. Características generales y análisis bivariado con F corregida en personas de 15 y más años de edad con hipertensión arterial según la ENDES 2019-2021

Factores	n (%)	Coeficiente de variación (%)	HTA no diagnosticada		
			No (%)	Sí (%)	p
HTA no diagnosticada					
Total	11158 (100)	2.3			
No	3397 (30.4)	5.6	30.4	69.6	
Sí	7762 (69.6)	3.1			
Sexo					< 0.001*
Femenino	4048 (36.3)	3.5	42.7	57.3	
Masculino	7111 (63.7)	4.4	23.4	76.6	
Edad, años					< 0.001*
15-29	735 (6.6)	12.6	4.9	95.1	
30-49	3471 (31.1)	3.5	16.1	83.9	
50-69	4691 (42.0)	6.1	32.7	67.3	
≥ 70	2261 (20.3)	10.5	56.1	43.9	
Nivel de instrucción					0.197
Ninguno o inicial	55 (0.5)	71.1	31.1	68.9	
Primaria	3017 (27.0)	6.0	38.9	61.1	
Secundaria	4291 (38.5)	4.3	26.4	73.6	
Superior	3795 (34.0)	5.1	28.3	71.7	
Idioma					0.751
Otra lengua	87 (0.8)	33.6	25.3	74.7	
Aimara	167 (1.5)	23.3	27.2	72.8	
Quechua	1451 (13.0)	8.7	28.8	71.2	
Español	9453 (84.7)	2.7	30.8	69.2	
Etnia					0.154
No nativo	7262 (65.1)	3.3	32.2	67.8	
Nativo	2621 (23.5)	6.1	25.1	74.9	
Afroperuano	1276 (11.4)	8.7	31.5	68.5	
Seguro de salud					< 0.001*
No	2752 (24.7)	6.1	18.9	81.1	
Sí	8406 (75.3)	3.0	34.2	65.8	
Limitación permanente					0.113
No	10642 (95.4)	2.4	29.3	70.7	
Sí	516 (4.6)	21.9	53.8	46.2	
Diabetes <i>mellitus</i>					< 0.001*
No	10016 (89.8)	2.5	26.9	2693	
Sí	1142 (10.2)	11.4	61.6	703	
Consumo de alcohol o tabaco					0.526
No	7090 (63.5)	3.5	34.0	2409	
Sí	4069 (36.5)	4.9	24.3	988	

*Significativo, valor p obtenido con F corregida.
HTA: hipertensión arterial.

diabetes *mellitus* (RPa: 0.59; IC95%: 0.55-0.64) presentan una menor prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada.

El nivel de instrucción, el idioma y la etnia afroperuana no se asociaron significativamente con hipertensión arterial no diagnosticada ($p > 0.05$).

La variable consumo de alcohol o tabaco mostró una asociación positiva ($p < 0.05$) con la hipertensión

arterial no diagnosticada en el análisis bivariado (RPc: 1.14; IC95%: 1.12-1.17); sin embargo, en el análisis multivariado resultó no significativa (RPa: 1.00; IC95%: 0.97-1.02; $p > 0.05$). En cuanto a la bondad de ajuste del modelo, se formuló mediante la prueba de omnibus, resultando una $p < 0.05$, lo cual indica que los factores asociados explican la hipertensión arterial no diagnosticada.

Tabla 2. Análisis bivariado de los factores asociados a hipertensión arterial no diagnosticada en personas de 15 y más años de edad según datos obtenidos de la ENDES 2019-2021

Factores	HTA no diagnosticada			
	p	RPc	IC95% de RPc	
			Límite inferior	Límite superior
Sociodemográficos				
Sexo				
Masculino	< 0.001*	1.336	1.297	1.377
Femenino		Ref.		
Edad, años				
≥ 70	< 0.001	0.459	0.437	0.483
50-69	< 0.001	0.710	0.691	0.728
30-49	< 0.001*	0.880	0.861	0.900
15-29		Ref.		
Nivel de instrucción				
Superior	0.546	1.058	0.882	1.268
Secundaria	0.380	1.085	0.905	1.300
Primaria	0.240	0.896	0.747	1.076
Ninguno o inicial		Ref.		
Idioma				
Español	0.287	0.931	0.817	1.062
Quechua	0.527	0.957	0.837	1.095
Aimara	0.745	0.973	0.824	1.148
Otra lengua		Ref.		
Etnia				
Afroperuano	0.549	1.013	0.972	1.055
Nativo	< 0.001*	1.104	1.074	1.135
No nativo		Ref.		
Antecedentes personales				
Seguro de salud				
Sí	< 0.001*	0.811	0.791	0.830
No		Ref.		
Limitación permanente				
Sí	< 0.001*	0.653	0.594	0.719
No		Ref.		
Diabetes mellitus				
Sí	< 0.001*	0.526	0.488	0.568
No		Ref.		
Estilo de vida				
Consumo de alcohol o tabaco				
Sí	< 0.001*	1.148	1.120	1.176
No		Ref.		

*Significativo.

HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RPa: razón de prevalencia ajustada; RPc: razón de prevalencia cruda.

Discusión

En la presente investigación se encontró una alta prevalencia de hipertensión no diagnosticada (69.5%), similar a la reportada por Hasan et al.¹⁵ en Nepal, con un 50.4% en el periodo 2016-2017, y por Lim et al.¹⁶ en Malasia, con un 51.6% en 2011; y muy diferente de la reportada en Colombia por González et al.¹⁷, quienes hallaron una prevalencia del 6.5% y el 3.4% en las ciudades de Santa Marta y Bucaramanga, respectivamente.

Existen diferentes factores que pueden dificultar el diagnóstico de hipertensión en Perú y en los países de

Latinoamérica en general, como no seguir los lineamientos provistos por las organizaciones de salud, lo cual se evidencia en aspectos como la realización del estudio en áreas públicas como mercados, calles, etc.¹⁸.

El sexo es un factor sociodemográfico asociado a hipertensión no diagnosticada ($p > 0.05$). Ser de sexo masculino aumenta la prevalencia en 1.33, resultado similar a lo encontrado por Pengpid y Peltzer¹⁹ en la República de África Central (RPa: 2.12, IC95%: 1.39 a 3.23) y por Haider y Das Gupta²⁰ en Nepal (RPa: 1.31, IC95%: 1.07 a 1.62). Esto se relaciona con que la prevalencia de hipertensión de por sí es mayor en los

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores asociados a hipertensión arterial no diagnosticada en personas de 15 y más años de edad según datos obtenidos de la ENDES 2019-2021

Factores	HTA no diagnosticada			
	p	RPa	IC95% de RPa	
			Límite inferior	Límite superior
Sociodemográficos				
Sexo				
Masculino	< 0.001*	1.228	1.192	1.265
Femenino		Ref.		
Edad, años				
≥ 70	< 0.001	0.532	0.504	0.562
50-69	< 0.001	0.799	0.777	0.821
30-49	< 0.001*	0.945	0.923	0.968
15-29		Ref.		
Nivel de instrucción				
Superior	0.133	0.874	0.733	1.042
Secundaria	0.214	0.895	0.751	1.066
Primaria	0.264	0.905	0.759	1.079
Ninguno o inicial		Ref.		
Idioma				
Español	0.141	0.925	0.833	1.026
Quechua	0.499	0.963	0.864	1.074
Aimara	0.451	1.056	0.917	1.215
Otra lengua		1		
Etnia				
Afroperuano	0.078	0.966	0.929	1.004
Nativo	< 0.001*	1.074	1.042	1.106
No nativo		Ref.		
Antecedentes personales				
Seguro de salud				
Sí	< 0.001*	0.913	0.892	0.933
No		Ref.		
Limitación permanente				
Sí	< 0.001*	0.835	0.763	0.913
No		Ref.		
Diabetes <i>mellitus</i>				
Sí	< 0.001*	0.596	0.554	0.640
No		Ref.		
Estilo de vida				
Consumo de alcohol o tabaco				
Sí	0.966	1.001	0.977	1.024
No		Ref.		

*Significativo.

HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RPa: razón de prevalencia ajustada; RPa: razón de prevalencia cruda.

varones (24%) que en las mujeres (20%), como se encontró en un estudio de 2015⁸.

La edad también es un factor sociodemográfico asociado a hipertensión no diagnosticada ($p < 0.05$). Este resultado coincide con lo reportado por Bokaba et al.²¹ en Sudáfrica y por Mogas et al.²² en Etiopía. La incidencia de hipertensión aumenta gradualmente a medida que la persona envejece, con una tasa superior al 60% en las mayores de 60 años⁸, por lo cual se debe prestar especial atención al evaluar este grupo de edad.

Se encontró que el nivel de instrucción no es un factor sociodemográfico asociado a hipertensión no

diagnosticada ($p > 0.05$), de modo similar a lo encontrado por Haider y Das Gupta²⁰ en su estudio en Nepal ($p = 0.485$), pero contrario a lo encontrado por Lim et al.¹⁶, quienes en su población de estudio vieron que las personas con menor educación tienen más probabilidades de sufrir hipertensión no diagnosticada, sobre todo aquellas con solo educación primaria (RPa: 1.47, IC95%: 1.28 a 1.68).

El idioma no está asociado a hipertensión no diagnosticada ($p > 0.05$), diferente de lo encontrado por Johnson et al.²³, quienes reportan que en adultos jóvenes con uso regular de atención primaria en Wisconsin

el idioma distinto del inglés (*odds ratio*: 0.59, IC95%: 0.43 a 0.79) se asoció significativamente con un diagnóstico tardío de hipertensión.

En cuanto a la etnia, la afroperuana no está asociada a hipertensión no diagnosticada ($p > 0.05$); sin embargo, la etnia nativa sí está asociada significativamente ($p < 0.05$). Lim et al.¹⁶ encontraron una prevalencia menor en personas de china e india (0.824 y 0.826 respectivamente) en su población de estudio. Por otro lado, Pengpid y Peltzer¹⁹ no encontraron asociación significativa ($p = 0.434$).

El antecedente personal de tener un seguro de salud es un factor asociado a hipertensión no diagnosticada ($p < 0.05$), similar a lo encontrado por Guerrero et al.²⁴ ($p = 0.022$), pero diferente de lo reportado por Simón²⁵, donde resultó no significativo ($p = 0.391$). La tenencia de un seguro de salud es esencial para lograr cubrir efectivamente el diagnóstico de hipertensión, pero es importante complementarlo con un fortalecimiento de la atención médica básica, la implementación de directrices de hipertensión basadas en datos actualizados y apropiados a los contextos nacionales, la formación de los profesionales de la salud y un sistema sólido para adquirir medicamentos^{2,26}.

Las personas con alguna limitación permanente pueden tener menos riesgo de desarrollar hipertensión si tienen un control adecuado de su peso, consumo de sal y, en general, hábitos saludables. En el presente estudio se encontró que tener alguna limitación permanente es un factor asociado a hipertensión no diagnosticada ($p < 0.05$), con una prevalencia de 0.9 (RPa: 0.91; IC95%: 0.89 a 0.93), diferente de lo encontrado por Guerrero et al.²⁴, para quienes tener alguna limitación física o psicológica no es un factor asociado a hipertensión no diagnosticada ($p = 0.348$).

Entre los antecedentes personales, tener un diagnóstico previo de diabetes *mellitus* está asociado a hipertensión no diagnosticada ($p < 0.05$). En el presente estudio se encontró que las personas con diabetes tienen una prevalencia de 0.52. Esto contrasta con los resultados de Undavalli et al.²⁷, quienes no encontraron una asociación significativa entre diabetes e hipertensión no diagnosticada (IC95%: 0.66-5.22). La baja prevalencia encontrada en este estudio puede explicarse por el hecho de que en el momento del diagnóstico de la diabetes se presta especial atención al control de la presión arterial, lo cual se logra con intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas, y esto puede contribuir a reducir el riesgo de hipertensión²⁸.

El estilo de vida de consumir alcohol o tabaco no es un factor asociado a hipertensión no diagnosticada

($p > 0.05$), acorde a lo encontrado por Jayawardana et al.²⁹, quienes reportan que el consumo de alcohol ($p = 0.522$) y fumar ($p = 0.936$) no se asociaron a hipertensión no diagnosticada en hombres de Sri Lanka, y contrario a lo encontrado por Pengpid y Peltzer¹⁹, pues hallaron que fumar aumentaba la prevalencia en 2.08 ($p < 0.001$, IC95%: 1.40 a 3.08) y el consumo excesivo de alcohol en 1.41 ($p = 0.025$, IC95%: 1.04 a 1.91).

Dado que se utilizó información de bases secundarias, como lo es la ENDES, no se puede asegurar que las respuestas obtenidas sean exactas, ya que las personas entrevistadas podrían no haber respondido correctamente algunas preguntas. Si bien el personal de la ENDES está debidamente capacitado y los dispositivos correctamente calibrados, no se puede asegurar que esté conformado por personal de salud ni que se hayan cumplido idóneamente las directrices establecidas por las guías de práctica clínica internacionales. Asimismo, para un correcto diagnóstico de hipertensión arterial se recomienda usar un promedio de al menos dos lecturas obtenidas en al menos dos ocasiones separadas por 1-2 minutos para estimar la presión arterial de un individuo, y en el momento de la entrevista solo fue posible realizar dos lecturas separadas por 2 minutos en una ocasión. Por otro lado, no se puede asegurar que las variables estudiadas en la presente investigación sean las que tengan mayor impacto en la hipertensión no diagnosticada, y pueden no haberse incluido algunas que en estudios previos hayan resultado más significativas.

Conclusiones

Los factores asociados significativamente a hipertensión arterial no diagnosticada en el Perú, según las ENDES de los años 2019 a 2021, son el sexo masculino, la etnia nativa, la edad entre 30 y 49 años, la tenencia de un seguro de salud, sufrir alguna limitación permanente y tener diabetes *mellitus*. Se recomienda que futuros estudios incluyan estas variables con el fin de proveer información actualizada que permita desarrollar estrategias efectivas para mejorar la identificación temprana de la hipertensión arterial y prevenir sus complicaciones.

Contribuciones de los autores

J.C. Vallejos-Mavila, R. Espinoza-Rojas y J.A. De la Cruz-Vargas conceptualizaron, diseñaron la metodología y dirigieron la investigación, analizaron los datos y redactaron el borrador inicial. J.C. Vallejos-Mavila y R.

Espinoza-Rojas redactaron y revisaron la versión final. J.C. Vallejos-Mavila y R. Espinoza-Rojas gestionaron el financiamiento y suministraron los recursos de la investigación. J.C. Vallejos-Mavila y J.A. De la Cruz-Vargas gestionaron las actividades de la investigación. J.A. De la Cruz-Vargas, R. Espinoza-Rojas y J.A. De la Cruz-Vargas asumen la responsabilidad por el artículo.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Más de 700 millones de personas con hipertensión sin tratar. 2021. (Consultado el 18-11-2022.) Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>.
- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-80.
- Ruiz-Alejos A, Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A. Prevalencia e incidencia de hipertensión arterial en Perú: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38:521-9.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Programas de enfermedades no transmisibles. 2019. (Consultado el 21-11-2022.) Disponible en: https://www.inei.gov.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1734/cap01.pdf.
- Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico del Perú. Volumen 28 - SE 19. (Consultado el 21-11-2022.) Disponible en: <https://www.dge.gov.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/19.pdf>.
- Novalés S, Fernández Y, Ordóñez L, González S. La hipertensión arterial, un enemigo silencioso. *Univ Med Pinaréna*. 2017;13:65-76.
- Gamboa Aboado R, Rospigliosi Benavides A. Más allá de la hipertensión arterial. *Acta Médica Peruana*. 2010;27:45-52.

- Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:e13-e115.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Ficha Técnica ENDES 2019. Lima: INEI; 2019. (Consultado el 18-11-2022.) Disponible en: <https://proyectos.inei.gov.pe/iinei/srienahto/Descarga/FichaTecnica/691-Ficha.pdf>.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Ficha Técnica ENDES 2020. Lima: INEI; 2020. (Consultado el 18-11-2022.) Disponible en: <https://proyectos.inei.gov.pe/iinei/srienahto/Descarga/FichaTecnica/739-Ficha.pdf>.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Ficha Técnica ENDES 2021. Lima: INEI; 2021. (Consultado el 18-11-2022.) Disponible en: <https://proyectos.inei.gov.pe/iinei/srienahto/Descarga/FichaTecnica/760-Ficha.pdf>.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Manual de la Entrevistadora. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar. Lima: INEI; 2021. p. 390-2. (Consultado el 18-11-2022.) Disponible en: <https://proyectos.inei.gov.pe/iinei/srienahto/Descarga/DocumentosMetodologicos/2021-5/ManualEntrevistadora.pdf>.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática. Microdatos. Base de datos INEI. (Consultado el 18-11-2022.) Disponible en: <https://proyectos.inei.gov.pe/microdatos/>.
- Hasan MM, Tasnim F, Tariquijaman Md, Ahmed S, Cleary A, Mamun A. Examining the prevalence, correlates and inequalities of undiagnosed hypertension in Nepal: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2020;10:e037592.
- Lim OW, Yong CC. The risk factors for undiagnosed and known hypertension among Malaysians. *Malays J Med Sci*. 2019;26:98-112.
- González-Ruiz G, Caballero-Díaz L, Borre-Ortiz Y, Expósito-Concepción MJ, Peralta-González G, Peralta-González O. Prevalencia y riesgos asociados con la hipertensión arterial no diagnosticada: resultados comparativos en dos ciudades colombianas. *Sun*. 2019;34:315-22.
- Armas de Hernández M, Armas Padilla M, Hernández Hernández R. La hipertensión en Latinoamérica. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*. 2006;1:10-7.
- Pengpid S, Peltzer K. Prevalence and associated factors of undiagnosed hypertension among adults in the Central African Republic. *Sci Rep*. 2022;12:19007.
- Haider MR, Das Gupta R. Inequalities in undiagnosed hypertension among adult Nepalese population: evidence from a nationally representative survey. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;5:100026.
- Bokaba M, Modjadji P, Mokwena KE. Undiagnosed hypertension in a workplace: the case of a logistics company in Gauteng, South Africa. *Healthcare*. 2021;9:964.
- Mogas SB, Tesfaye T, Zewde B, Tesfaye Y, Kebede A, Tadesse M, et al. Burden of undiagnosed hypertension among adults in urban communities of Southwest Ethiopia. *Integr Blood Press Control*. 2021;14:69-76.
- Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM, Schumacher JR, Palta M, Pandhi N, et al. Undiagnosed hypertension among young adults with regular primary care use. *J Hypertens*. 2014;32:65-74.
- Guerrero-Díaz DV, Hernández-Vásquez A, Montoya-Rivera WC, Rojas-Roque C, Chacón Díaz MA, Bendezu-Quispe G. Undiagnosed hypertension in Peru: analysis of associated factors and socioeconomic inequalities, 2019. *Heliyon* 2021;7:e07516.
- Simón S. Prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada en mujeres en edad fértil. ENDES Perú 2015. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017. (Consultado el 18-11-2022.) Disponible en: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/5996/Simon_rs.pdf?sequence=3&isAllowed=y.
- Philip R, Beaney T, Appelbaum N, Gonzalez CR, Koldewei J, Golestanek AK, et al. Variation in hypertension clinical practice guidelines: a global comparison. *BMC Medicine*. 2021;19:117.
- Undavalli VK, Praveen M, Narni H. Prevalence of undiagnosed hypertension: a public health challenge. *Int J Community Med Public Health*. 2018; 5:1366-70.
- Vargas H, Cáceres MF. Metas de control de la presión arterial e impacto sobre desenlaces cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: un análisis crítico de la literatura. *Clin Investig Arterioscler*. 2019; 31:31-47.
- Jayawardana N, Jayalath W, Madhujith W, Ralapanawa U, Jayasekera R, Alagiyawanna S, et al. Aging and obesity are associated with undiagnosed hypertension in a cohort of males in the Central Province of Sri Lanka: a cross-sectional descriptive study. *BMC Cardiovasc Dis*. 2017; 17:165.

Mexican registry of cardiomyopathies: baseline data, diagnostic strategies, and treatment approaches in Mexico

Registro mexicano de miocardiopatías: datos basales, estrategias diagnósticas y abordajes terapéuticos en México

Guillermo A. Llamas-Esperón^{1*}, Enrique A. Berrios-Bárceñas², Jorge E. Cossío-Aranda², Sylvia Salmun-Nehmad², Rahab A. Morales-Flores², Maria C. Escalante-Seyffert³, Jorge Leal-Cavazos¹, Eufracino Sandoval-Rodríguez¹, Eduardo Pamplona-Ávila¹, Enrique Sánchez-Hiza¹, Lilitiana E. Ramos-Villalobos⁴, Luisa F. Aguilera-Mora⁵, Mario A. Benavides-González⁶, Carlos D. Carrillo¹, Guillermo Llamas-Delgado¹, Jonathan H. Zaldívar-Zurita¹, and Norberto Matadamas-Hernández^{7,8}

¹Hospital Cardiológica Aguascalientes, Aguascalientes; ²Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Ciudad de México; ³Hospital Español de México, Ciudad de México; ⁴Hospital Civil de Guadalajara "Juan I Menchaca", Jalisco; ⁵Instituto Cardiovascular de Mínima Invasión, Jalisco; ⁶Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey; ⁷Hospital General de Acapulco, Acapulco Guerrero; ⁸Grupo REMEMI, Mexico

Abstract

Objectives: The study aimed to know the clinical, demographic, diagnostic, and treatments characteristics in patients with cardiomyopathies in Mexico. **Methods:** The Mexican Registry of Cardiomyopathies (REMEMI) is an observational, prospective and national study of patients with cardiomyopathies, which includes: dilated cardiomyopathy (DCM), hypertrophic cardiomyopathy (HCM), restrictive cardiomyopathy (RCM) and arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle (ARVC). **Results:** A total of 1026 patients from most states of the Mexican Republic (19) were included, with 494 corresponding to DCM, 490 to HCM, 35 to RCM, and seven to ARVC. We found significant differences between the various cardiomyopathy phenotypes ($p < 0.05$) in the coexistence with diabetes, use of implantable defibrillator, presence of ventricular tachycardia, and NYHA functional class ≥ 1 . There were no significant differences in age and predominant gender between each one. When analyzing by phenotype, we found that patients with HCM have limited use of diagnostic methods considered indispensable, such as cardiac magnetic resonance, Holter monitoring, and genetic testing in patients and their relatives. **Conclusion:** Seeking contemporary information through observational registries in Mexico is a valuable opportunity to understand the characteristics of the methods used in the study and treatment of diseases such as cardiomyopathies by Mexican physicians. It can provide information for the implementation of management guidelines and strategies to disseminate findings to improve healthcare in our country.

Keywords: Registry. Cardiomyopathy. Dilated cardiomyopathy. Hypertrophic cardiomyopathy. Restrictive cardiomyopathy. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

Resumen

Objetivo: Conocer las características clínicas y demográficas, así como las herramientas diagnósticas y tratamientos utilizados en pacientes con miocardiopatías en México. **Métodos:** El Registro Mexicano de Miocardiopatías (REMEMI) es un estudio

*Correspondence:

Guillermo A. Llamas-Esperón
E-mail: galle@cardiologica.com.mx

Date of reception: 06-02-2024
Date of acceptance: 02-07-2024
DOI: 10.24875/ACM.24000033

Available online: 25-07-2024
Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):18-25
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

observacional, prospectivo y nacional de pacientes con diagnóstico de miocardiopatía, que incluye: miocardiopatía dilatada (MCD), miocardiopatía hipertrófica (MCH), miocardiopatía restrictiva (MCR) y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD). **Resultados:** Se incluyó un total de 1026 pacientes provenientes de la mayoría de los estados de la República Mexicana (19), de los cuales 494 corresponden a MCD, 490 a MCH, 35 a MCR y 7 a MAVD. Encontramos diferencias significativas entre los diversos fenotipos de miocardiopatías ($p < 0.05$) en la coexistencia con diabetes, empleo de desfibrilador implantable, presencia de taquicardia ventricular y la clase funcional de la NYHA ≥ 1 . No hubo diferencias significativas en la edad y sexo predominante entre cada uno. Al analizar por fenotipo encontramos que la MCH tienen poco empleo de métodos diagnósticos considerados como indispensables como la resonancia magnética cardíaca, el monitoreo Holter y el estudio genético en los pacientes y sus familiares. **Conclusión:** La búsqueda de información contemporánea a través de registros observacionales en México es una buena oportunidad para conocer las características de los métodos empleados en el estudio y tratamiento de enfermedades como las miocardiopatías por médicos mexicanos, y puede ofrecer información para la implementación de guías de manejo y estrategias de difusión de los hallazgos para así mejorar el cuidado de la salud en nuestro país.

Palabras clave: Registro. Miocardiopatías. Miocardiopatía dilatada. Miocardiopatía hipertrófica. Miocardiopatía restrictiva. Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho.

Introduction

Cardiomyopathies have historically been subject to confusion and descriptive-nominative controversy, mainly due to the difficulty in clearly and precisely distinguishing the etiological cause in many of them. This led to the inclusion, often inaccurately, of various entities exhibiting similar clinical and pathophysiological behaviors within their classification¹⁻⁴. Today, we classify as cardiomyopathies those entities in which there is a structural and functional alteration of the myocardium, not explainable by the presence of coronary artery disease, valvular disease, or any form of abnormal volume or pressure overload⁵. In countries like Mexico, the significant incidence of these diseases necessitates strengthening the clinical knowledge of these entities to assess their social impact. They are capable of significantly limiting the quality and quantity of life for patients and, on the other hand, pose a substantial economic burden on healthcare, particularly in advanced stages of these diseases.

The Mexican Registry of Cardiomyopathies (REMEMI) is a program conceived by a group of Mexican cardiologists with the endorsement of the Mexican Society of Cardiology (SMC), driven by the need for clinical data on Mexican patients diagnosed with any type of cardiomyopathy. In our country, there is a lack of clinical, morphological, management, and prognostic data on cardiomyopathies. The primary objectives of the registry are: (a) to collect contemporary information on the clinical characteristics and management of these patients in Mexico, (b) to understand the demographics and incidence of the four most common forms of cardiomyopathies (hypertrophic cardiomyopathy [HCM],

dilated cardiomyopathy [DCM], restrictive cardiomyopathy [RCM], and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [ARVC]), (c) to understand the most commonly used imaging and laboratory diagnostic methods for diagnosis and monitoring of these patients in Mexico, (d) to understand the therapeutic options used in these patients in our country, (e) to maintain a database that can be collected prospectively (active registry) to obtain information on clinical evolution, new diagnostic methods, or therapeutic procedures, as well as survival-related information for these patients, and (f) to compare the information obtained from our patients with that obtained in registries from other countries⁶⁻²². This knowledge allows us to conduct a detailed analysis of how to diagnose and treat patients with cardiomyopathy in Mexico and provide guidelines to enhance their care.

In this article, we are presenting the results of the first phase of REMEMI, where 1026 patients were included in the study, and the registration was completed by June 15, 2023. The integration of REMEMI-2 is currently underway, aiming to reach a total of 3000 patients and provide follow-up for the initially included patients.

Materials and methods

Design

The REMEMI was conceived as a multicenter observational registry of consecutive patients diagnosed with any form of cardiomyopathy in cardiology care centers in Mexico. Participating centers were invited to contribute the highest number of patients possible over

a period of 3 years (initially planned for 1.5 years, but extended to double the time due to the COVID-19 health contingency). The study was presented and approved by the ethics and research committee of the Cardiological Hospital of Aguascalientes in accordance with local regulations. A consent form was provided to each patient included in the Registry system (<http://www.rememi.mx/Inicia.aspx>) before data collection. The registration system included demographic data of patients, which were divided into four groups according to the type of cardiomyopathy present. All clinical, laboratory, and imaging data, as well as the medications used with their doses and the therapeutic procedures implemented, were collected in the registration and data reporting format based on an electronic web system, where each researcher had their username and individualized password. The quality and accuracy of the data for each patient were reviewed and authenticated by an institutional committee, emphasizing data quality control, and statistical analysis was conducted by another auxiliary committee. The executive committee of REMEMI held regular meetings to analyze the progression of the number of included patients, as well as the quality and accuracy of the information, and the SMC participated as an endorsement for the invitation to participating centers.

Cardiomyopathy subgroups

It was decided to include patients with the four classifiable cardiomyopathies according to the European Society of Cardiology Guidelines²³. Thus, patients with DCM, HCM, RCM, and ARVC were included. Patients with non-compacted left ventricle were included in the DCM group. Patients with genetic and/or acquired forms of each group were included in the study. The essential criteria for patient inclusion were: (a) patients over 18 years old, (b) authorization of informed consent, and (c) meeting clinical and diagnostic method criteria necessary to support the diagnosis of each type of cardiomyopathy.

Statistical analysis

Categorical variables are summarized by frequency and percentage. The distribution of numerical variables was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Numeric variables are summarized by mean and standard deviation or median and percentiles 25 and 75, depending on their distribution. Bivariate analysis was performed with the chi-square or Fisher's exact test for

categorical variables and Student's t-test or Mann-Whitney U test for numerical variables. Variables with more than two options are analyzed with chi-square for linear trend or the Kruskal-Wallis test, as appropriate. Data are presented in tables and box-and-whisker plots. A two-tailed $p < 0.05$ is considered significant. IBM SPSS Statistics, version 25, was used for result calculations.

Results

A total of 1026 patients were included in the registry. All included patients were considered alive, with 54% of them having received medical attention within the last year. Seventy-two percent of the patients belonged to a national reference institution (National Institute of Cardiology). The distribution of patients by type of cardiomyopathy was 48% HCM, 48% DCM, 3.4% RCM, and 0.6% ARVC. Fifty-nine percent of the patients were male with a mean age of 57 ± 16 years. Demographic and baseline clinical data, along with their characteristics related to each type of cardiomyopathy, are presented in [table 1](#) (ARVC excluded).

There are no significant differences in age at the time of inclusion in the database. However, differences in the age of diagnosis are evident, with a lower age in patients with HCM and a higher age in patients with RCM ([Fig. 1](#)). No differences in the age of diagnosis are observed between men and women in all three groups ([Fig. 2](#)).

The prevalence of risk factors is higher in patients with RCM, with hypertension being predominant. Syncope was more frequent in the DCM group, occurring in only 13% of patients with HCM. The RCM group exhibited a worse functional class. The majority of patients were in New York Heart Association (NYHA) class I.

Patients with ARVD are analyzed separately due to their low prevalence. They were predominantly male (85%) with an average age of 41 ± 9 years and had no coexisting risk factors. Three patients had received an implantable cardioverter-defibrillator (ICD).

Five diagnostic studies were considered most frequently. Transthoracic echocardiogram was performed in the majority of patients (82-91%), followed by Holter cardiac monitoring (52-77%). The latter was less frequently reported in patients with DCM ($p < 0.05$). Cardiac magnetic resonance (CMR) was mainly performed in the HCM and RCM groups (60% and 62%, respectively). Exercise stress testing and genetic testing were conducted in $< 10\%$ of patients. Other studies, such as

Table 1. Baseline characteristics by cardiomyopathy type

Characteristics	MCH (n = 490)	MCD (n = 494)	MCR (n = 35)	p
Male, n (%)	271 (55.3)	310 (62.7)	20 (57.1)	0.058
Age (years)	59 (43, 71)	59 (47, 71)	64 (51, 71)	0.27
Diabetes mellitus, n (%)	83 (16.9)	6 (1.2)	11 (31.4)	< 0.05
Arterial hypertension, n (%)	194 (39.5)	104 (21)	14 (40)	< 0.05
Ischemic heart disease, n (%)	30 (6.1)	87 (17.6)	5 (14.2)	< 0.05
Smoking, n (%)	135 (27.5)	38 (7.6)	10 (28.5)	< 0.05
Alcoholism, n (%)	96 (19.5)	137 (27.7)	7 (20)	0.02
Genetic study, n (%)	21 (4.3)	28 (5.6)	1 (2.8)	0.35
Echocardiogram, n (%)	407 (83)	407 (82)	32 (91)	0.38
Holter monitor, n (%)	376 (76)	260 (52)	27 (77)	< 0.05
Magnetic resonance imaging, n (%)	294 (60)	239 (48)	22 (62)	< 0.05
Exercise stress test, n (%)	52 (10)	29 (5)	2 (5)	0.02
Syncope, n (%)	64 (13)	286 (57)	6 (17)	< 0.05
Functional class, n (%)				
NYHA I	376 (76)	391 (79)	11 (31)	< 0.05
NYHA II	93 (19)	29 (5)	18 (51)	
NYHA III	18 (3.7)	8 (1.6)	4 (11)	
NYHA IV	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (5.7)	
ACE inhibitor	87 (17)	13 (2.6)	12 (34)	< 0.05
Angiotensin II receptor antagonist	102 (20)	183 (37)	4 (11)	< 0.05
Beta-blocker	344 (70)	130 (26)	22 (62)	< 0.05
Sacubitril/valsartan	27 (5.5)	38 (7.6)	14 (40)	< 0.05
Direct anticoagulant	61 (12)	173 (35)	15 (42)	< 0.05
Vitamin K antagonist anticoagulant	32 (6.5)	108 (21)	2 (5.7)	< 0.05
Antiarrhythmic	80 (16)	55 (11)	14 (40)	< 0.05
Diuretics	102 (20)	170 (34)	24 (68)	< 0.05
Antiplatelets	95 (19)	329 (66)	5 (14)	< 0.05
Implantable cardioverter-defibrillator	44 (9)	130 (26)	4 (11)	< 0.05
Permanent pacemaker	48 (9.8)	26 (5.2)	11 (31)	< 0.05
Mitral insufficiency > mild	75 (15)	74 (15)	9 (25)	0.52
Late gadolinium enhancement	281 (95.6)	210 (87.5)	20 (90.9)	< 0.05
LV ejection fraction	65 (58, 70)	47 (37, 57)	54 (40, 60)	< 0.05
Atrial fibrillation	98 (20)	146 (29)	13 (37)	< 0.05
Ventricular tachycardia	37 (7.5)	64 (13)	6 (17)	< 0.05

HCM: hypertrophic cardiomyopathy; DCM: dilated cardiomyopathy; RCM: restrictive cardiomyopathy; NYHA: New York Heart Association; ACE: angiotensin-converting enzyme; LV: left ventricle.

endomyocardial biopsy and cardiac catheterization, were only performed in isolated cases (2 cases). Regarding the results, the presence of mitral

insufficiency did not differ among the various types of cardiomyopathies. In patients who underwent CMR, nine out of 10 showed late gadolinium enhancement.

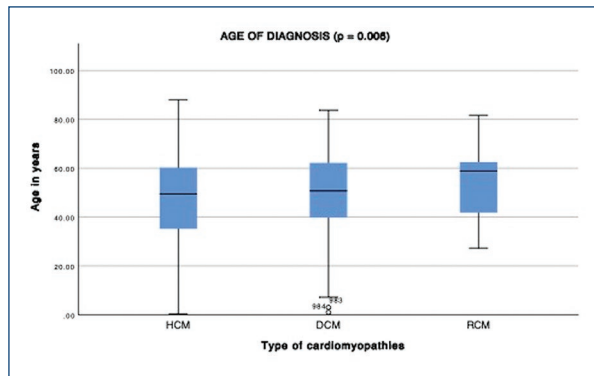


Figure 1. Age of diagnosis by type of cardiomyopathy.

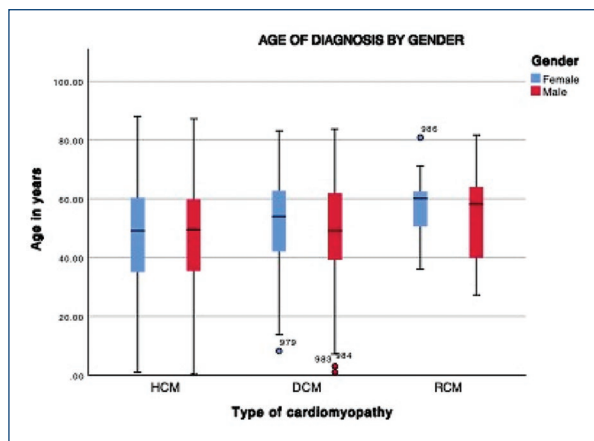


Figure 2. Age of diagnosis by type of cardiomyopathy and by gender.

Regarding pharmacological treatments, a higher usage of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACE inhibitors) was observed in patients with RCM, and Angiotensin II Receptor Antagonists (ARB II) were more commonly used in HCM and DCM. Beta-blockers were frequently used in both HCM and RCM, with a lower prevalence in DCM ($p < 0.05$). The use of oral anticoagulants was more frequent in DCM and RCM, with a tendency to prefer direct anticoagulants. Diuretics were more commonly used in RCM, and antiplatelet agents in DCM.

The most frequent arrhythmia was atrial fibrillation (AF), observed in 20% of patients with HCM, 29% of DCM, and 37% of RCM ($p < 0.05$). Ventricular tachycardia (VT) was present in all patients with ARVD, 7% of HCM, 13% of DCM, and 17% of RCM ($p < 0.05$). The implantation of a defibrillator was more frequent in DCM ($p < 0.05$), and permanent pacemaker implantation was

more common in RCM ($p < 0.05$). Table 2 presents the characteristics of patients with and without AF among those with HCM, DCM, and RCM. Only one patient with ARVD had AF. Significant differences were observed in age, history of syncope, NYHA functional class, degree of mitral insufficiency, right ventricular systolic function, and left atrial size. On performing multivariate analysis (Table 3), age, syncope, NYHA functional class $> I$, and left atrial size were identified as independent predictors of AF occurrence.

Discussion

We are presenting the First REMEMI, initiated in 2019 and, by April 2023, had already included 1026 patients with different phenotypes. The analysis of results shows, among other things, that the presentation of each subtype is entirely different. Furthermore, it allows us to understand the degree of adherence to the use of study methods and treatment regimens currently employed in our country.

DCM was the most frequently recorded in the study (494 patients), closely followed by HCM (490 patients), while RCM (35 patients) and ARVD (seven patients) had lower incidence rates. The differences among the four types of cardiomyopathies can be appreciated in table 1, indicating that the incidence of HCM is very similar to that of DCM in our population. Similar to other registries, RCM and ARVD are infrequent, though it is clear that the registry was not designed to calculate the prevalence of these entities in the general population.

The use of tools such as multinational registries is crucial for developing guidelines in the treatment and management of patients. It provides insights into demographic variables that can modify the impact of therapies for each studied population. Through these registries, the phenotype/genotype relationship has been elucidated for each region, as well as the impact and effect of medications on the studied groups⁶⁻²².

Due to the epidemic situation that occurred during the development of REMEMI, it was not possible to reach the majority of the projected patients. Nevertheless, the information contributed to the registry is significant, covering the entire breadth of the Mexican Republic and representing the first national massive registry of this pathology. The registry will continue for a couple more years with the intention of presenting REMEMI II.

Regarding demographic variables, similarities were observed compared to previous multinational studies. However, there was limited use of CMR, almost

Table 2. Differences between the group with and without atrial fibrillation

Characteristics	AF (n = 257)	No AF (n = 762)	p
Male gender, n (%)	155 (60)	446 (58)	0.61
Age (years)	61 (51, 73)	59 (44, 70)	< 0.05
Diabetes mellitus, n (%)	25 (9.9)	75 (11)	0.41
Hypertension, n (%)	78 (30)	234 (36)	0.08
Ischemic heart disease, n (%)	38 (14)	84 (13)	0.52
Smoking, n (%)	53 (20)	130 (20)	0.87
Syncope, n (%)	116 (46)	240 (37)	0.02
Functional class, n (%)			
NYHA I	195 (76)	583 (83)	< 0.05
NYHA II	44 (17)	96 (13)	
NYHA III	14 (5.5)	16 (2.3)	
NYHA IV	2 (0.8)	3 (0.4)	
Moderate to severe mitral insufficiency	65 (26)	93 (15)	< 0.05
Late gadolinium enhancement	131 (95)	380 (90)	0.06
LV ejection fraction	58 (47, 68)	62 (50, 68)	0.44
Ventricular tachycardia	28 (10)	78 (10)	0.84
TAPSE (mm)	19 (16, 23)	21 (19, 24)	< 0.05
Left atrium size in millimeters	49 (40, 61)	40 (33, 49)	< 0.05

NYHA: New York Heart Association; LV: left ventricle; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; AF: atrial fibrillation.

Table 3. Logistic regression for atrial fibrillation prediction

Variable	OR (IC 95%)	p
Age (years)	1.05 (1.03-1.08)	< 0.05
Syncope	3.6 (1.2-10.4)	< 0.05
NYHA class > 1	2.4 (1.16-5.09)	< 0.05
Moderate to severe mitral insufficiency	1.02 (0.39-2.6)	0.95
Left atrium size (mm)	1.02 (1.00-1.04)	< 0.05

NYHA: New York Heart Association; OR: odds ratio; CI: confidence interval.

nonexistent use of genetic studies, and family counseling. This directly impacts the detection of new cases based on a proband. When comparing these results with those published in the global literature, it becomes evident that the study of patients in Mexico does not adhere to international guidelines for the study and management of these patients. This suggests the urgent need for the development of updated guidelines for their study and treatment in Mexico^{5,23}.

Some invasive therapies, such as septal alcohol ablation (ASA), have a higher representation compared to other cohorts¹⁹. We have identified patients with asymmetric septal phenotype and a maximum LVOT gradient > 100 mmHg, in whom this type of therapy has not been projected. This suggests a failure in selecting patients who benefit from these methods. Only one patient underwent transaortic septal myectomy, indicating that this method has not been used as the first-line therapy for patients with significant refractory obstruction and important symptoms. This, of course, implies the lack of trained and qualified centers with a sufficient number of cases to ensure that the learning curve has been surpassed. In Mexico, ASA is more commonly used for managing obstruction in these patients.

Similarly, the use of ICD is relatively low, given its high costs and unavailability for the majority of patients, despite clear indications for its installation^{24,25}.

The present study has the following limitations: (1) the observational nature of the study does not allow for drawing conclusions about prognosis or outcomes; (2) the patients do not present similar approaches due to the lack of standardization of diagnostic and

therapeutic strategies; (3) although the study was designed with a multicenter character to achieve representativeness, this may be questionable due to the predominance of two centers; (4) although it is the largest number of subjects with these pathologies reported in Latin America, the number of subjects included is limited, which could affect its generalization.

In conclusion, REMEMI is the largest cardiomyopathy registry of Latin American. Understanding the epidemiology of these diseases through observational registries in Mexico is a valuable opportunity to understand the characteristics of the methods used in the study and treatment of diseases such as cardiomyopathies by Mexican physicians. It can provide information for the implementation of management guidelines and strategies to disseminate findings to improve healthcare in our country.

Participants

Special thanks to the doctors and their teams who participated in the inclusion of patients, representing the vital part for the development of national registries, from which this work emerges. Below, we list their names (doctors who participated with more than 15 patients in the registry are included as co-authors of the article):

Dr. Jorge Eduardo Cossio Aranda
Dr. Enrique Alexander Berrios Bárcenas
Dr. Rahab Amisadai Morales Flores
Dr. Sylvia Salmun Nehmad
Dr. Guillermo Antonio Llamas Esperón
Dr. Guillermo Llamas Delgado
Dra. María Cecilia Escalante Seyffert
Dr. Jorge Leal Cavazos
Dr. Eufracino Sandoval Rodríguez
Dr. Eduardo Pamplona Ávila
Dr. Enrique Sánchez Hiza
Dra. Liliana Estefanía Ramos Villalobos
Dra. Luisa Fernanda Aguilera Mora
Dr. Mario Alberto Benavides González
Dr. Carlos Daniel Carrillo
Dr. Norberto Matadamas Hernández
Dr. Aurelio Puentes Puentes
Dr. Rafael Pérez Abreu
Dra. Silvia Guadalupe Cerca
Dr. Julio Iván Farjat Ruiz
Dr. Luis Delgado Leal
Dr. Miguel Ángel Reyes Guzmán
Dr. José Juan Florencio Constancio Lozoya Morales
Dr. Manuel Odín de los Ríos Ibarra

Dr. German Ramon Bautista López
Dr. Sergio Joaquín Rangel Revilla
Dr. Víctor Abraham Navarro López
Dr. Yajaziel Azpeitia Hernández
Dra. Lilia Guadarrama Bustos
Dr. Luis Manuel Vargas Ramírez
Dra. María Isabel Sánchez Ramírez
Dr. Juan Ángel Peraza Zaldívar
Dra. Marianela Rodney Ortega
Dr. Santiago Sandoval Navarrete
Dr. Erick Dávila Zaragoza
Dr. Antonio Sánchez González
Dr. Humberto Azuara Forcelledo
Dr. José Luis Leiva Pons

In the same vein, we express our gratitude to the Research and Informatics Department of Hospital Cardiológica Aguascalientes for their support in conducting the study.

Conclusion

The REMEMI has allowed us to learn about some points of great importance in the way in which patients with various cardiomyopathies are studied and managed in Mexico. From this knowledge and its analysis we can conclude that there is still much to do in our country to strengthen education and on the other hand that it is necessary to develop management guides that offer the possibility of guiding the Mexican cardiologist in these pathologies.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that the procedures followed complied with the ethical standards of the responsible human experimentation committee and adhered to the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. The procedures were approved by the institutional Ethics Committee.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent

from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence.

The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A, Bishop MB. Clinical aspects of cardiomyopathy. *Br Med J.* 1961;1:69-79.
2. Bridgen W. Uncommon myocardial diseases; the non-coronary cardiomyopathies. *Lancet.* 1957;2:1179-84.
3. 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.
4. 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.
5. Maron BJ, 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.
6. Matsumori A, Furukawa Y, Hasegawa K, Sato Y, Nakagawa H, Morikawa Y, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of cardiomyopathies in Japan: results from nationwide surveys. *Circ J.* 2002;66:323-36.
7. Yoshinaga M, Yoshikawa D, Ishii H, Hirashiki A, Okumura T, Kubota A, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J.* 2015;56:415-20.
8. Cecchi F, Olivetto I, Betocchi S, Rapezzi C, Conte MR, Sinagra G, et al. The Italian registry for hypertrophic cardiomyopathy: A nationwide survey. *Am Heart J.* 2005;150:947-54.
9. Arteaga E, Ianni BM, Fernandes F, Mady C. Benign outcome in a long-term follow-up of patients with hypertrophic cardiomyopathy in Brazil. *Am Heart J.* 2005;149:1099-105.
10. Ingles J, Sarina T, Connell V, Kozlovski J, Yeates L, Marathe, JA, et al. The Australian genetic heart disease registry: the first five years. *Heart Lung Circ.* 2013;22 Suppl 1:S233-4.
11. Driscoll E, Ingles J, Semsarian C. Clinical and genetic characteristics of hypertrophic cardiomyopathy patients with end-stage disease: a registry-based study. *Heart Lung Circ.* 2014;23 Suppl 2:E8-9.
12. Wang Y, Wang J, Zou Y, Bao J, Sun K, Zhu L, et al. Female sex is associated with Worse prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy in China. *PLoS One.* 2014;9:e102969.
13. Vidal I, Estigarribia J, Báez A, Vidal L. Registro uruguayo de miocardiopatía hi-pertrófica (RUMHI). *Rev Urug Cardiol.* 2015;30:295-311.
14. Mirabel M, Reant P, Donal E, Suty-Selton C, Huttin O, Labombarda F, et al. REMY: the hypertrophic cardiomyopathy registry of the French society of cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37:224-5.
15. Ledieu N, Larnier L, Auffret V, Marie C, Fargeau D, Donal E, et al. Prognostic value of the 12-lead surface electrocardiogram in sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: data from the REMY French register. *Europace.* 2020;22:139-48.
16. Ionilă P, Jurcuț R, Ferariu N, Roșca M, Chivulescu M, Mursă A, et al. Romanian registry of hypertrophic cardiomyopathy-overview of general characteristics and therapeutic choices at a national level. *Rom J Intern Med.* 2018;56:203-9.
17. Cardim N, Brito D, Rocha-Lopez L, Freitas A, Araujo C, Belo A, et al. The portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy: overall results. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2018;37:1-10.
18. Rocha-Lopes L, Brito D, Belo A, Cardim N, Portuguese Registry of Hypertrophic Cardiomyopathy. Genetic characterization and genotype-phenotype associations in a large cohort of patients with hypertrophic cardiomyopathy-an ancillary study of the Portuguese registry of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2019;278:173-9.
19. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio AL, Kaski JP, Tavazzi L, et al. The cardiomyopathy registry of the EURObservational research programme of the European society of cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2018;39:1784-93.
20. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman SF, et al. Distinct subgroups in hypertrophic cardiomyopathy in the NHLBI HCM registry. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:2333-45.
21. Ho CY, Day SM, Ashley EA, Michels M, Pereira AC, Jacoby D, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy. Insights from the sarcomeric human cardiomyopathy registry (SHaRe). *Circulation.* 2018;138:1387-98.
22. Kraus S. The Rationale, Design and Implementation of the African Cardiomyopathy and Myocarditis Registry, Faculty of Health Sciences, Department of Medicine; 2019. Available from: <https://hdl.handle.net/11427/30799>
23. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-6.
24. Michels M, Olivetto I, Asselbergs FW, Van der Velden J. Life-long tailoring of management for patients with hypertrophic cardiomyopathy: awareness and decision-making in changing scenarios. *Neth Heart J.* 2017;25:186-99.
25. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA.* 2007;298:405-12.

Barriers to adherence to secondary prevention therapy in patients with ischemic heart disease: a cross-sectional study of a Mexican reference center

Barreras en la adherencia al tratamiento de prevención secundaria en pacientes con cardiopatía isquémica: un estudio transversal de un centro de referencia mexicano

José R. Orozco-Moreno^{1,2}, Enrique A. Berríos-Bárceñas^{1,3*}, Dante Palacios-Gutierrez¹, Alfonso R. Aldaco-Rodríguez¹, Nydia Ávila-Vanzzini¹, Jorge E. Cossío-Aranda¹, Claudia Del Valle-Chávez¹, Mario Leyva-Balderas¹, José A. Maza-Larrea^{1,4}, and Francisco J. Roldán-Gómez¹

¹Clinica de Miocardiopatías, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ²Departamento de Cardiología, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara; ³Departamento de Cardiología, Hospital Español, Ciudad de México; ⁴Departamento de Farmacología Clínica y Farmacovigilancia, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México. México

Abstract

Objective: This article aims to assess the adherence level to second-line therapy for cardiovascular prevention in a tertiary hospital in Mexico City and identify key barriers to adequate pharmacological adherence. **Methods:** A single-center prospective cross-sectional study was conducted between August 2018 and February 2020. Sociodemographic data were collected, and the Morisky medication adherence scale was performed. Directed interviews during medical consultations were also conducted to determine reasons for non-adherence. **Results:** Showed that out of 991 patients included with a median age of 65 (58.72) years, 70.3% exhibited inadequate adherence, with forgetfulness being the most common reason (55.4%). Patients receiving combined therapy with coronary revascularization showed higher adherence compared to those on optimal medical therapy alone. Low educational level (OR 1.68, IC 95% 1.23-2.23, $p = 0.0001$) and the use of optimal medical therapy alone (OR 1.2, IC 95% 1.11-2.007 $p = 0.007$) were identified as predictors of poor adherence. **Conclusion:** Among patients with ischemic heart disease and pharmacological therapy for secondary prevention, inadequate adherence is observed in 70% of cases. Factors associated with poor pharmacological adherence were low educational level and prescription of medical therapy without revascularization.

Keywords: Therapy adherence. Ischemic heart disease. Secondary prevention. Optimal medical therapy. Cardiovascular disease. Disease burden.

Resumen

Objetivo: Determinar el nivel de adherencia a la terapia secundaria de prevención cardiovascular en un hospital terciario de la Ciudad de México e identificar las barreras que contribuyen a la inadecuada adherencia farmacológica.

*Correspondence:

Enrique A. Berríos-Bárceñas

E-mail: enrique.berrios@cardiologia.org

1405-9940 / © 2024 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/>).

Date of reception: 11-02-2024

Date of acceptance: 22-07-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000034

Available online: 03-09-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):26-33

www.archivoscardiologia.com

Métodos: Se realizó un estudio transversal entre agosto de 2018 y febrero de 2020. Se obtuvieron los datos sociodemográficos, la escala de adherencia a la medicación de Morisky, y se realizó una entrevista sobre las razones de la no adherencia. **Resultados:** 991 pacientes fueron incluidos con una mediana de edad de 65 (58,72) años. La adherencia inadecuada fue de 70.3%, siendo el olvido la causa más frecuente (55.4%). Aquellos pacientes en terapia farmacológica combinada con revascularización coronaria fueron más adherentes que aquellos en terapia médica óptima. El bajo nivel educativo (OR 1.68, IC95%1.23-2.3, $p = 0.001$) y el uso de tratamiento médico óptimo solo (OR 1.52, IC95%1.11-2.07, $p = 0.007$) fueron predictores de mala adherencia. **Conclusión:** En pacientes con cardiopatía isquémica y terapia farmacológica para prevención secundaria se observa adherencia inadecuada en 70%. Los factores asociados a mala adherencia farmacológica fueron el bajo nivel educativo y la prescripción de tratamiento médico sin revascularización.

Palabras clave: Adherencia terapéutica. Cardiopatía isquémica. Prevención secundaria. Terapia médica óptima. Enfermedad cardiovascular. Carga de enfermedad.

Introduction

Advances in diagnostic and therapeutic strategies have improved ischemic heart disease (IHD) outcomes over the last decades¹. Particularly, the use of evidence-based pharmacological therapy has been demonstrated to improve long-term prognosis by reducing mortality by up to 40%, stabilizing disease progression, reducing the risk of recurrence, and enhancing functional capacity². Nonetheless, despite these advancements, IHD remains the leading cause of morbidity and mortality in countries of all income groups³, reflecting the suboptimal implementation of secondary prevention strategies and the subsequent burden on global health-care services. The use of such medications is still low, with a non-adherence prevalence ranging from 40 to 80%⁴, exhibiting health disparities among countries and socioeconomic status³. In this context, most available data on medication adherence proceeds from developed countries and clinical trials⁵, which may not reflect the actual situation of developing countries, especially in those with higher income health inequalities. Thus, medication-taking behavior may require national consensus and individualized tools to address the problem in a population-based manner to overcome socioeconomic, cultural, and ethnic barriers. Although data exist on medication adherence for secondary prevention of cardiovascular disease (CVD) in developing countries, to the best of our knowledge, no study has explored potential reasons for non-adherence in Mexico. This study aimed to determine the level of adherence to secondary prevention therapy in patients with IHD in the National Institute of Cardiology Ignacio Chávez and identify the key barriers contributing to medication non-adherence.

Materials and methods

Study design and setting

A single-center prospective cross-sectional study was conducted between August 1st, 2018, and February 28th, 2020 in the cardiology outpatient department of the National Institute of Cardiology “Ignacio Chávez” a tertiary hospital in Mexico City that provides high specialty cardiovascular care to uninsured population. This study complied with the edicts of the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Ethics Board (REF. INCAR-DG-DI-CI-003-2022). Informed consent was obtained from all patients.

Study population and variables

The inclusion criteria for participating in the study were patients between 18 and 90 years old with a diagnosis of IHD on pharmacological treatment for secondary CVD prevention. The patients were also evaluated for the presence of dyslipidemia to ensure the indication of the drugs to be evaluated. IHD was established by the presence of at least one imaging study performed at the institution confirming the presence of coronary atherosclerotic disease and/or history of acute myocardial infarction documented in the institution’s electronic or physical medical records. Dyslipidemia was determined by at least one laboratory documenting total cholesterol levels > 200 mg/dL or triglyceride levels > 150 mg/dL. While secondary CVD prevention was defined by the use of at least one of the following drugs: (a) angiotensin-converting enzyme inhibitors, (b) angiotensin II receptor inhibitors; in addition to a statin. Patients were excluded if they were pregnant, had a diagnosis of major depression, psychosis, dementia, or any other mental illnesses, or were evaluated in other institutions.

Screening study and data collection

Screening followed a two-phase strategy to gather data on medication adherence. First, patients were asked to self-complete a questionnaire consisted of the Morisky Medication-Taking Adherence Scale (MMAS-4)⁶ and questions regarding demographic and identification data including age, sex, education level, place of residence (rural or urban), and body mass index (according to anthropometric measurements of weight and height made during the consultation). MMAS-4 license was obtained. Instructions on its filling were provided by a trained medical undergraduate. After questionnaire completion, a directed interview was conducted by the cardiology attending physician or resident during the medical consultation to discern reasons for non-adherence. New York Heart Association (NYHA) functional classification was also determined at this point. Once the interview was completed, electronic medical records were reviewed to complete information on reperfusion therapy, along with the most recent laboratory findings. Patients were randomly selected before appointments from the attending physician's agenda to address potential bias. Electronic medical records were reviewed afterward to validate inclusion criteria fulfillment. All data were recorded in pre-designed password-protected files for data management and analysis by a research team member.

Inadequate adherence cause

Patients' reasons for inadequate adherence were classified into one or more of the following categories: economic (lack of financial resources that prevented medication purchase); forgetfulness (failure to remember medication taking); prescription loss (paper medical prescription misled); physician-related (inadequate information regarding treatment taking and importance); prescription misunderstanding (patient changed schedules, dosages, or medications); and patient preference (inadequate adherence was the result of their decision despite having knowledge of its importance and that the physician made an adequate explanation of their treatment).

Statistical analysis

A sample size of at least 940 patients was calculated based on an expected inadequate adherence level of 55% with a power of 80% and a two-tailed 5% significance level, considering a 20% anticipated patient

dropout⁷. Enrollment concluded when the calculated sample size was reached. Categorical variables are expressed as frequency and percentages, whereas continuous variables are reported as mean and standard deviation, or median and quartiles 1 and 3 according to their distribution. Continuous variable distribution was determined using the Kolmogorov–Smirnov test. According to the results of the MMAS-4, patients were classified into two groups: adequate and inadequate adherence to treatment for statistical analysis. Bivariable analysis was initially performed using the Chi-squared test or Fisher's exact test for categorical variables and Student's t or Mann-Whitney U for continuous variables to generate unadjusted two-sided p-values. Multivariable analysis was then conducted using logistic regression, including all statistically significant variables obtained from the bivariate analysis. A two-tailed $p < 0.05$ was considered significant. The IBM-Statistical Package for the Social Sciences Statistics package version 25 was used for statistical analysis.

Results

General characteristics of study patients

A total of 991 patients were included with a median age of 65 (58,72) years old. Study participants were 76.1% male, and 26.7% lived in rural areas. As the highest level of education was completed, elementary school accounted for the most frequent in 36.2% of the participants. Of the total respondents, 79% had a diagnosis of IHD and dyslipidemia, 88.5% were in NYHA functional class I, and 56.6% were on optimal medical therapy after percutaneous coronary intervention (PCI). Inadequate adherence to treatment was reported by 70.3%, with forgetfulness as the most frequent cause mentioned in 55.4% of the cases. Complete general characteristics of study participants are summarized in table 1.

Comparison between patients with adequate and inadequate adherence

Bivariate analysis showed that patients with inadequate adherence were older ($p = 0.010$), a more extensive proportion lived in rural areas ($p = 0.005$), and had higher total cholesterol ($p < 0.0001$) and triglycerides levels ($p = 0.003$) compared with their adherent counterparts. Moreover, participants with a low educational level showed higher inadequate

Table 1. General characteristics of study participants

Characteristic	Value (n = 991)
Demographic characteristics	
Age (years)	65 (58.72)
Male (%)	754 (76.1)
Rural area	265 (26.7%)
BMI (kg/m ²)	27.4 (24.8, 30.4)
Diabetes	418 (42%)
Serum levels, M (Q1, Q3)	
Hemoglobin (gr/dL)	15.1 (13.9, 16.1)
Creatinine (mg/dL)	0.97 (0.83, 1.14)
Total cholesterol (mg/dL)	149 (124, 181)
Triglycerides (g/dL)	153 (112, 208)
HbA1c (%)	6.2 (5.8, 7.3)
Highest education level, n (%)	
Illiteracy	66 (6.7)
Elementary school	359 (36.2)
Middle school	242 (24.4)
High school	143 (14.4)
College degree or higher	181 (18.3)
Diagnosis, n (%)	
IHD	138 (13.9)
Dyslipidemia	70 (7.1)
Both	783 (79)
MMAS-4, n (%)	
Good adherence	294 (29.7)
Moderate adherence	636 (64.2)
Poor adherence	61 (6.2)
Inadequate adherence	697 (70.3)
MMAS-4 survey number of positive responses, n (%)	
0	294 (29.7)
1	457 (46.1)
2	179 (18.1)
3	42 (4.2)
4	19 (1.9)
Inadequate adherence cause, n (%)	
Forgetfulness	549 (55.4)
Economical	175 (17.7)
Patient preference	137 (13.8)
Prescription loss	51 (5.1)
Prescription misunderstanding	23 (2.3)
Physician related	11 (1.1)
Therapy, n (%)	
OMT without revascularization	324 (32.7)
PCI with OMT	560 (56.5)
CABG with OMT	107 (10.8)
NYHA classification, n (%)	
Class I	877 (88.5)
Class II	108 (10.9)
Class III	5 (0.5)
Class IV	0 (0)

BMI: body mass index; CABG: coronary artery bypass graft surgery; HbA1c: glycated hemoglobin; IHD: ischemic heart disease; MMAS-4: Morisky Medication Adherence Scale; NYHA: New York Heart association; OMT: optimal medical therapy; PCI: percutaneous coronary intervention (use of the ©MMAS-4 is protected by US and international copyright laws. Permission for use is required. A licensure agreement is available from: Morisky Medication Adherence Research, LLC www.moriskyscale.com).

adherence patterns to treatment contrasted with those with high school or a college degree ($p < 0.0001$). Finally, patients on combined pharmacological therapy with coronary revascularization were more adherent than those on optimal medical therapy alone ($p = 0.004$). Likewise, a higher proportion of patients in the inadequate group were in NYHA classes II and III ($p < 0.0001$), as shown in [table 2](#).

Key barriers and predictors for inadequate adherence to treatment

Forgetfulness, economic reasons, and patient preference are the leading causes for inadequate adherence among patients on secondary prevention therapy for CVD in this institution ($p < 0.0001$), as displayed in [table 3](#). Furthermore, low educational level (OR 1.68, 95% CI 1.23-2.3, $p = 0.001$) and the use of optimal medical treatment alone (OR 1.52, 95% CI 1.11-2.07, $p = 0.007$) are correlated with inadequate adherence, performing as predictors for poor adherence as demonstrated in the multivariate analysis ([Table 4](#)).

Discussion

The present study assessed the adherence level to secondary cardiovascular prevention therapy in a large public inner-city health center. Three significant conclusions were made from this analysis. First, $< 30\%$ of patients with IHD were entirely adherent to their prescribed secondary prevention medications at our institution. Second, when barriers to non-adherence were evaluated, 86.9% were due to patient-related factors, showing statistical significance. Third, individuals with less than a middle school education and those on optimal medical therapy (OMT) only had a higher inadequate adherence risk than those with higher educational attainment – regardless of socioeconomic status, age, occupation, or NYHA functional class. These findings should raise concern among clinicians as these patients are at higher risk of recurrent CVD, and related hospitalization and mortality⁸. Previous evidence has demonstrated that secondary preventive medication reduces CVD morbidity and mortality by over 40%. However, these benefits are hampered by inadequate adherence patterns, increasing annual health-care costs by up to 18%².

When comparing our adherence level with studies carried out in other countries, there are significant discrepancies, especially those documented in high-income countries such as the United States, where

Table 2. Comparison between patients with adequate and inadequate adherence

Variables	Adequate adherence (n = 294)	Inadequate adherence (n = 697)	p
Demographic characteristics			
Age (years)	63 (57, 70)	65 (58, 72)	0.010*
Male (%)	231 (78.6%)	523 (75%)	0.233 [†]
Rural area	61 (20.7%)	204 (29.3%)	0.006 [†]
BMI (Kg/m ²)	27.6 (25, 30.4)	27.3 (24.8, 30.5)	0.806*
Serum levels, M (Q1, Q3)			
Hemoglobin (gr/dL)	15.1 (13.9, 16.1)	15.1 (13.9, 16.1)	0.794*
Creatinine (mg/dL)	0.95 (0.82, 1.11)	0.97 (0.83, 1.14)	0.177*
Total cholesterol (mg/dL)	140 (121, 172)	154 (126, 186)	< 0.0001*
Triglycerides (g/dL)	136.5 (104, 190.2)	156 (115.5, 213.5)	0.003*
HbA1c (%)	6 (5.7, 7.1)	6.2 (5.8, 7.4)	0.81*
Highest education level, n (%)			
Illiteracy	10 (3.4%)	56 (8%)	< 0.0001 [†]
Elementary school	83 (28.32)	276 (39.6%)	
Middle school	59 (20.1%)	183 (26.3%)	
High school	56 (19%)	87 (12.5%)	
College degree or higher	86 (29.3%)	95 (13.6%)	
Diagnosis, n (%)			
IHD	44 (15%)	94 (13.5%)	0.671 [†]
Dyslipidemia	19 (6.5%)	51 (7.3%)	
Both	231 (78.6%)	552 (79.2%)	
Therapy, n (%)			
OMT alone	76 (25.9%)	248 (35.6%)	0.004 [†]
PCI with OMT	184 (62.6%)	376 (53.9%)	
CABG with OMT	34 (11.6%)	73 (10.5%)	
NYHA classification, n (%)			
Class I	275 (93.5%)	602 (86.4%)	< 0.0001 [†]
Class II	18 (6.1%)	90 (12.9%)	
Class III	0 (0%)	5 (0.7%)	

Statistical tests used to assess the difference between subgroups:

*Mann-Whitney U test for numerical variables.

[†]Chi-square test for categorical variables.

BMI: body mass index; CABG: coronary artery bypass graft surgery; HbA1c: glycated hemoglobin; IHD: ischemic heart disease; NYHA: New York Heart Association; OMT: optimal medical therapy; PCI: percutaneous coronary intervention.

Table 3. Determinants for inadequate adherence to treatment

Variables	Adequate adherence (n = 294)	Inadequate adherence (n = 697)	p
Inadequate adherence cause, n (%)			
Forgetfulness	6 (2)	543 (77.9)	< 0.0001
Economical	15 (5.1)	160 (23)	< 0.0001
Patient preference	6 (2)	131 (18.8)	< 0.0001
Prescription loss	10 (3.4)	41 (5.9)	0.106
Prescription misunderstanding	7 (2.4)	16 (2.3)	0.935
Physician related	1 (0.3)	10 (1.4)	0.133

adherence rates range between 50% and 87%^{9,10}. However, suboptimal adherence complexity surpasses gross national income, as our prevalence rate was highly concordant with those previously reported in Taiwan¹¹, a high-income country. These extensive dissimilarities seem to exhibit the underlying intricacy of the problem and why slight to no progress has been made in the last decades.

Non-adherence arises from the interplay between patient-related barriers and socioeconomic, health-care system, disease, and therapy-related factors¹². Nonetheless, the most common motives for inadequate adherence in our study were patient-related, reflecting an insufficient understanding of the disease and poor decision-making among these patients. Thus, suboptimal health literacy may account for a substantial

Table 4. Predictors for inadequate adherence to treatment

Variables	OR (95% CI)	Wald	p
Age	1.01 (0.99-102)	2.27	0.132
Elementary school or less	1.68 (1.23-2.3)	10.8	0.001
OMT alone	1.52 (1.11-2.07)	7.16	0.007
Rural area	0.77 (0.55-1.09)	2.12	0.145

OMT: optimal medical therapy.

problem in our population, potentially explaining the low adequate adherence rate observed. Moreover, low health literacy has been associated with poor health outcomes, increasing health-care costs, and worsening quality of life, particularly in vulnerable populations¹³. Early decline and suboptimal adherence in such patients could be prevented by efficient communication to assess patients' environment and psychosocial and cognitive status, along with patient education on disease aspects to clarify concerns and demystify medication impact on CVD¹⁴.

Among inadequate adherence factors, forgetfulness counted for the most prevalent cause, likely exposing underlying prescription complexities beyond medication-taking behavior, such as multi-drug regimens, different dosing times, blood pressure and glucose self-tracking, and lifestyle modifications. Polypill implementation could offer potential advantages over conventional pharmacotherapy as it provides an easy-to-remember monotherapy regimen. Multiple studies have reported the cost-effectiveness of a polypill strategy for secondary prevention of CVD, observing an increase in adherence rate, reduction in CVD burden¹⁵⁻¹⁷, and dose titration¹⁸. Nonetheless, their clinical employment in diverse populations might be limited by health-care systems and socioeconomic disparities across countries. Although some randomized clinical trials in developing countries^{16,19} and underserved populations in the United States¹⁵ demonstrated its cost-efficacy, drug prices need to be reduced to improve access, availability, and affordability in these countries²⁰. This suggests that a polypill strategy might be challenging in low- and middle-income countries owing to higher out-of-pocket costs than conventional pills. Hence, limited access to care, medication costs, and low socioeconomic status might account for poor adherence in these countries, as observed in this study, where 24% of the patients reported drug discontinuation for economic motives. Moreover, although

forgetfulness might play a role in some patients, underlying causes such as personal indifference to well-being, low self-esteem, suboptimal health literacy, age misconception, absence of family support, polypharmacy, and depression should also be considered as they may contribute to this phenomenon as well. The encouragement of higher patient-physician involvement could ameliorate these factors by reducing therapy misconceptions and decreasing patient misinterpretations about their condition, henceforth decreasing poor health literacy, and enhancing adherence.

The number of consultations and the level of care might also play a role in the adherence of these patients, as a higher rate has been observed in those with regular primary care physician control, reporting an adherence improvement in those receiving at least one visit in comparison to those without any consultation²¹. Moreover, patients under cardiology control had 9% higher odds of being more adherent in comparison with those under primary care management²². However, this finding seems to differ markedly from ours, as our institution is one of the highest accredited health-care organizations in Cardiology in Mexico. Nonetheless, it is worth mentioning that most of the patients do not have any further medical control and depend solely on their annual consultation at the institute. In this understanding, it could be hypothesized that the level of adherence to statins and renin-angiotensin-aldosterone system blockers, and potentially other medications, might be more severe in other country institutions.

Further analysis observed that a low school level and OMT without revascularization were independent predictors for non-adherence. In such patients, an invasive approach by revascularization or coronary artery bypass graft surgery may account for a proper adherence pattern, likely behaving as a placebo, as they might be more knowledgeable about their disease and non-adherence potential consequences as opposed to those under OMT alone. This discrepancy could be attributed to patient misconceptions of their condition and medication unawareness due to chronic diseases' asymptomatic and slowly progressive nature and the lack of short-term clinical evidence of medication administration benefits. From this perspective, non-adherence may arise from ineffective implementation tools of intensive pharmacologic and lifestyle intervention, disclosing current approach failure and the need for strategies reassessment to impel more valuable and efficient enforcement methods^{13,15}.

Although multiple trials have been conducted to compare the effectiveness of OMT with and without PCI on

cardiovascular mortality, non-fatal MI, and all-cause mortality reduction, none has shown a difference between groups. In contrast with these conclusions, observational studies have reported lower mortality and cardiac deaths in the PCI arm²³. This disagreement could be attributed to the closed control observed in randomized clinical trials, potentially conferring a predictive model with ideal characteristics which might not represent a real-world setting. Therefore, when superimposed these observations with our findings, it could be hypothesized that observational studies demonstrated better outcomes with invasive strategies by better reflecting real-world variabilities such as medication adherence. Henceforth for the OMT to achieve the results observed in clinical trials, it might be necessary to generate effective patient-based adherence strategies.

On the other hand, low school level was the most important predictor for non-adherence. The odds of non-adherence were 2.37 times higher in those patients with elementary school or less, finding similar results to those previously documented in a former study²⁴. This finding could potentially explain adherence rate discrepancies observed in high-income countries, and it could be extrapolated to other low- and middle-income countries as well, reflecting the complex interrelation of economic burden and medication-taking behavior. Hence, medication non-adherence may compel all institutions to develop population-based adherence instruments to address the problem in an integral manner since the spectrum of adherence seems to overcome cultural and ethnic barriers. Besides, adherence might differ among institutions. Measuring adherence data as a quantitative analysis could probably be of limited value. A new method should be implemented to measure this complex parameter, in which screening tools could be used to identify high-risk persons based on all five non-adherence-related factors and clinical prediction algorithms.

In this area of high unmet medical need, these findings should raise concern among physicians as non-adherence can lead to suboptimal risk reduction in high-risk populations, negatively impacting not only patients' quality of life and survival rate but also increasing direct and indirect health-care system costs. Consistently, these findings could provide incremental value to promote interdisciplinary units and develop patient-centered health policies to improve patients' quality of life and survival rate.

In conclusion, in patients with IHD and pharmacological therapy for secondary prevention, inadequate

adherence is observed in 70%. The factors associated with poor pharmacological adherence were low educational level and the prescription of medical treatment without revascularization. Our study is one of the first to evaluate this problem in the Mexican population and includes a representative population. These results should generate concern in health systems, emphasizing the need to develop strategies to solve this problem.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596-646.
- Elmariah S, Rao SV, Grines CL, Garratt KN, Caputo RP, Henry TD, et al. How can SCAI and industry partners increase adherence and educate interventionalists on optimal medical therapy? *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93:305-8.
- Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality from ischemic heart disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019;12:e005375.
- Du L, Cheng Z, Zhang Y, Li Y, Mei D. The impact of medication adherence on clinical outcomes of coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:962-70.
- Gibbons RJ, Miller TD. Optimal medical therapy for known coronary artery disease: a review. *JAMA Cardiol*. 2017;2:1030-5.
- Morisky DE, DiMatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: final response. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:262-3, discussion 258-63.
- Baroletti S, Dell'Órfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation*. 2010;121:1455-8.
- Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:789-801.
- Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, Virani SS, Lin S, Heidenreich PA. Association of statin adherence with mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2019;4:206-13.

10. Hirsh BJ, Smilowitz NR, Rosenson RS, Fuster V, Sperling LS. Utilization of and adherence to guideline-recommended lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome: opportunities for improvement. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:184-92.
11. Chen ST, Huang ST, Shau WY, Lai CL, Li JZ, Fung S, et al. Long-term statin adherence in patients after hospital discharge for new onset of atherosclerotic cardiovascular disease: a population-based study of real world prescriptions in Taiwan. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:62.
12. Castillo-Laborde C, Hirmas-Adaury M, Matute I, Jasmén A, Urrejola O, Molina X, et al. Barriers and facilitators in access to diabetes, hypertension, and dyslipidemia medicines: a scoping review. *Public Health Rev.* 2022;43:1604796.
13. Qiao Y, Steve Tsang CC, Hohmeier KC, Dougherty S, Hines L, Chiyaka ET, et al. Association between medication adherence and healthcare costs among patients receiving the low-income subsidy. *Value Health.* 2020;23:1210-7.
14. Ahmed ST, Akeroyd JM, Mahtta D, Street R, Slagle J, Navar AM, et al. Shared decisions: a qualitative study on clinician and patient perspectives on statin therapy and statin-associated side effects. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e017915.
15. Muñoz D, Uzoiye P, Reynolds C, Miller R, Walkley D, Pappalardo S, et al. Polypill for cardiovascular disease prevention in an underserved population. *N Engl J Med.* 2019;381:1114-23.
16. Singh K, Crossan C, Laba TL, Roy A, Hayes A, Salam A, et al. Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial. *Int J Cardiol.* 2018;262:71-8.
17. Jowett S, Barton P, Roalfe A, Fletcher K, Hobbs FD, McManus RJ, et al. Cost-effectiveness analysis of use of a polypill versus usual care or best practice for primary prevention in people at high risk of cardiovascular disease. *PLoS One.* 2017;12:e0182625.
18. Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Jurkiewicz Ł, Penson P, Banach M, Rysz J. Embracing the polypill as a cardiovascular therapeutic: is this the best strategy? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19:1857-65.
19. Sukonthasarn A, Chia YC, Wang JG, Naites J, Buranakitjaroen P, Van Minh H, et al. The feasibility of polypill for cardiovascular disease prevention in Asian population. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23:545-55.
20. López-Jaramillo P, González-Gómez S, Zarate-Bernal D, Serrano A, Atuesta L, Clausen C, et al. Polypill: an affordable strategy for cardiovascular disease prevention in low-medium-income countries. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018;12:169-74.
21. Ahmed ST, Mahtta D, Rehman H, Akeroyd J, Al Rifai M, Rodriguez F, et al. Association between frequency of primary care provider visits and evidence-based statin prescribing and statin adherence: findings from the Veterans Affairs system. *Am Heart J.* 2020;221:9-18.
22. Rehman H, Ahmed ST, Akeroyd J, Mahtta D, Jia X, Rifai MA, et al. Relation between cardiology follow-up visits, evidence-based statin prescribing, and statin adherence (from the veterans affairs health care system). *Am J Cardiol.* 2019;124:1165-70.
23. Khan AA, Khalid MF, Ayub MT, Murtaza G, Sardar R, White CJ, et al. Outcomes of percutaneous coronary intervention versus optimal medical treatment for chronic total occlusion: a comprehensive meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2021;46:100695.
24. Cordero A, Rodríguez Padial L, Batalla A, López Barreiro L, Torres Calvo F, Castellano JM, et al. Optimal pharmacological treatment and adherence to medication in secondary prevention of cardiovascular events in Spain: results from the CAPS study. *Cardiovasc Ther.* 2017;35:1-7.

Association of the rs12617656 C/T genetic variant of the DPP4 gene with in-stent restenosis in Mexican population: a cohort study

Asociación de la variante genética rs12617656 C/T del gen DPP4 con restenosis intra-stent en población mexicana: estudio de corte

Gilberto Vargas-Alarcón¹, Rosalinda Posadas-Sanchez², Marco A. Martínez-Ríos³,
Hilda Delgadillo-Rodriguez⁴, Victoria López-Olmos¹, and José M. Fragoso^{1*}

¹Departamento de Biología Molecular; ²Departamento de Endocrinología; ³Departamento de Hemodinámica; ⁴Departamento de Consulta Externa. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Abstract

Objective: We evaluated whether five (rs12617336, rs12617656, rs1558957, rs3788979, and rs17574) single nucleotide polymorphisms located in the DPP4 gene that have not been sufficiently explored, are candidates to be risk markers of in-stent restenosis. **Methods:** The genotypes were determined in 190 patients (60 patients with restenosis and 130 without restenosis) using 5' exonuclease TaqMan assays in accordance with the manufacturer's instructions (Applied Biosystems, Foster City, USA). **Results:** The results showed that the CC genotype of the rs12617656 C/T SNP was associated with the risk of developing restenosis after coronary stent under the co-dominant, and recessive models (odds ratios [OR] = 3.32, $p = 0.0009$, and OR = 4.96, $p = 0.0008$, respectively). In addition, our data showed that the genetic distribution of the rs12617336, rs1558957, rs3788979, and rs17574 SNPs were similar between patients with and without restenosis after coronary stenting. On the other hand, the haplotype analysis showed one haplotype (CTC) associated with restenosis susceptibility ($p = 0.006$). **Conclusion:** Our study demonstrates that the rs12617656 genetic variant of the DPP4 gene is associated with the risk of developing in-stent restenosis in our population.

Keywords: Association. Single nucleotide polymorphisms. In-stent restenosis.

Resumen

Objetivo: En este estudio nosotros evaluamos si cinco polimorfismos de un solo nucleótido localizados en el gen DPP4 (rs12617336, rs12617656, rs1558957, rs3788979, y rs17574), que no han sido lo suficientemente explorados, podrían ser marcadores de riesgo para la restenosis intra-stent. **Métodos:** Los genotipos se determinaron en 190 pacientes (60 con restenosis y 130 sin restenosis) usando ensayos TaqMan 5' exonucleasa de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Applied Biosystems, foster City, USA). **Resultados:** Los resultados mostraron que el genotipo CC del polimorfismo rs12617656 C/T fue asociada con riesgo de desarrollar restenosis intra-stent, bajo los modelos de herencia co-dominant y recesivo (OR = 3.32, $p = 0.0009$, and OR = 4.96, $p = 0.0008$, respectivamente). Asimismo, nuestros datos mostraron que la

*Correspondence:

José M. Fragoso
Email: mfragoso1275@yahoo.com.mx
1405-9940 / © 2024 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: 26-03-2024

Date of acceptance: 12-09-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000065

Available online: 16-10-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):34-41

www.archivoscardiologia.com

distribución de los sitios polimórficos rs12617336, rs1558957, rs3788979, y rs17574 fue similar en pacientes con y sin restenosis después del implante del stent coronario. Por otro lado, el análisis de haplotipos mostró que el haplotipo (CTC) es asociado con la susceptibilidad a desarrollar restenosis intra-stent. ($p = 0.006$). **Conclusión:** Nuestros datos demostraron que el polimorfismo rs12617656 C/T es asociado con el riesgo de desarrollar restenosis intra-stent en nuestra población.

Palabras clave: Asociación. Polimorfismos de un solo nucleótido. Restenosis intra-stent.

Introduction

In the past decade, the prevalence of restenosis worldwide has increased considerably, due to that intra-coronary stenting as a strategy for treating coronary artery disease (CAD), promotes thrombosis and restenosis in a percentage of patients (12-32%) often leading to device failure¹⁻⁴. Clinically, the in-stent restenosis is characterized by delayed recurrence of signs and symptoms of cardiac ischemia after angioplasty. In-stent restenosis is a result of stent-induced mechanical injury, which involves two main processes; the first process is the vascular remodeling, and neointimal hyperplasia, which involves smooth muscle migration/proliferation and extracellular matrix deposition, a phenomenon that may provoke coronary artery re-occlusion through an inflammatory and proliferative response against the foreign body¹⁻⁴.

Recent studies have shown that the dipeptidyl peptidase 4 protein (DPP4) plays an important role in glucose, lipids metabolism, vascular remodeling, and with inflammatory process regulation⁵⁻⁹. In this context, experimental studies have shown that DPP4 overexpression has an important role in vascular remodeling by the linkage with collagen I, collagen III, and fibronectin through the DPP4 C-terminal noncatalytic segment^{10,11}. In addition, DPP4 co-stimulates T cells by binding to adenosine deaminase (ADA) through its extracellular domain, pro-inflammatory interleukins regulating such as IL-6, IL-12, and TNF-alpha¹²⁻¹⁵. DPP4 is encoded for the *DPP4* gene located in chromosome 2 (2q24.3)⁸ and is preceded by a promoter region controlled by transcription factors such as the nuclear-factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B), and the signal transducer and activator of transcription-alpha (STAT1 α), both involved in cell growth, proliferation, and immune response^{16,17}. Recent studies have shown that the same polymorphisms such as rs12617336 C/G, rs12617656 C/T, rs1558957 C/T, rs3788979 C/T, and rs17574 G/A are associated with the presence of the hypoalphalipoproteinemia, coronary artery stenosis, CAD, T2DM, myocardial infarction, obesity, and premature CAD¹⁸⁻²⁵.

Based on this data, we propose that *DPP4* gene polymorphisms may be associated with the prevalence of in-stent restenosis. To explore this possibility, the present study aimed to establish whether the *DPP4* rs12617336 C/G, rs12617656 C/T, rs1558957 C/T, rs3788979 C/T, and rs17574 G/A polymorphisms are associated with prevalence of in-stent restenosis.

Materials and methods

Study subjects

Our study included 190 patients with CAD (60 patients restenosis, and 130 patients without restenosis). The sample size was calculated to one cohort study matched, using as parameters a power of 80% and an alpha level of 0.05. According to this calculation 154 individuals are required to carry out this study (<http://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.html> [accessed on 17 April 2023]). This study included 190 patients who underwent coronary stent implantation, previously diagnosed with CAD, in accordance with the European Society of Cardiology and American College of Cardiology guidelines^{26,27}. After 6 months, 190 patients went to a follow-up coronary angiography, to evaluate whether they presented angiographic predictors of restenosis such as a significant narrowing of the coronary lumen in the area of previously stented lesion, as well as signs and symptoms of cardiac ischemia after angioplasty⁴. The follow-up coronary angiography revealed that 60 patients developed restenosis, and 130 patients did not develop restenosis of the 190 patients. Restenosis is commonly defined as a binary event with a renarrowing of $\geq 50\%$ of the vessel diameter. The term "binary" indicates that patients are allocated to one of two groups: either the group with narrowing $\geq 50\%$ or the group with narrowing $< 50\%$ ⁴. All the included subjects were ethnically matched and considered Mexican mestizos only if they and their ancestors (at last three generations) had been born in the country. The study was approved by the Ethics and Research Committee of our institution, under project number: 23-1361, complying with the Declaration of Helsinki. In addition, written informed consent was obtained from all individuals enrolled in the study.

Laboratory analysis

Plasma concentrations of cholesterol and triglycerides were performed using enzymatic/colorimetric assays (Randox Laboratories, Crumlin, UK). High-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) concentrations were determined by the phosphotungstic acid-Mg²⁺ method. LDL-C concentrations were calculated using Friedewald's formula in samples with triglyceride concentrations lower than 400 mg/dL²⁸. Dyslipidemia was defined as increased plasma levels of one or more of the lipid profile parameters (total cholesterol > 200 mg/dL, LDL-C > 130 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dl, or triglycerides > 150 mg/dL), according to the National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III guidelines (NCEP-ATP III) [<https://www.nhlbi.nih.gov/resources/third-report-expert-panel-detection-evaluation-and-treatment-high-blood-cholesterol-0> (accessed on May 2, 2023)]. Systolic blood pressure \geq 140 mmHg, diastolic blood pressure \geq 90 mmHg values, or the use of oral antihypertensive therapy were considered to establish the hypertension presence.

Genetic analysis

DNA was obtained from total blood samples²⁹. The location of the rs12617336 C/G, rs12617656 C/T, rs1558957 C/T, rs3788979 C/T, and rs17574 G/A polymorphisms included in this study are shown in table 1. The determination of the *DPP4* polymorphisms were performed using 5' exonuclease TaqMan genotyping assays on a QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR system using a replaceable 384-well block in accordance with manufacturer's instructions (Applied Biosystems, Foster City, USA). As a quality control, 10% of the samples were genotyped twice; results were concordant for all cases.

Statistical analysis

Allelic and genetic distributions of *DPP4* polymorphisms in patients with or without restenosis were obtained by direct counting. The Hardy-Weinberg equilibrium was evaluated in both groups by chi-squared test. Data analysis was performed with SPSS program version 18.0 (IBM, Chicago, IL). The Mann-Whitney U or Student's t-test was used to compare the continuous variables. In addition, categorical variables were analyzed with Chi-squared or Fisher's exact test. The association of the rs12617336 C/G, rs12617656 C/T, rs1558957 C/T, rs3788979 C/T, and rs17574 G/A

polymorphisms with prevalence of in-stent restenosis was determined by the following inheritance models: additive, codominant, dominant, heterozygous, and recessive^{30,31}. These analyses were adjusted for cardiovascular risk factors using logistic regression to determine whether the presence of the genetic variant was associated with the prevalence of the disease. The p values were corrected by the Bonferroni test based on the number of SNPs. The values of $p < 0.01$ were considered statistically significant, and all odds ratios (OR) were presented as 95% confidence intervals. The statistical power of the association of the *DPP4* gene polymorphisms in patients with restenosis was 0.80 calculated by the OpenEpi software (<http://www.openepi.com/SampleSize/SSCC.htm> [accessed on 17 June 2022]).

Haplotypes and linkage disequilibrium analyses (LD, D') were performed by Haploview version 4.1 software (Broad Institute of Massachusetts Institute of Technology and Harvard University, Cambridge, MA, USA). This software uses the Human Haplotype Map project data to determine the combination of alleles in a single gene, or alleles in multiple genes along a chromosome that tend to be inherited together due to their chromosomal proximity, providing statistical values of LD, D', logarithm of the odds (LOD) and r squared³².

Results

Characteristics of the study population

The clinical and angiographic analysis of the patients with and without restenosis is presented in table 2. This analysis showed that the patients with restenosis present significant differences in concentrations of total cholesterol and HDL-C ($p < 0.05$) when compared with patients without restenosis, despite statin therapy. In addition, restenosis was more frequent in patients who underwent bare coronary stenting (BSM) with diameter less than or equal to 2.5 mm than in those who underwent drug-eluting stenting (DES) (75%, and 25%, respectively) ($p \leq 0.001$). On the other hand, the stable angina in the patients with restenosis was less (9%) when compared to patients without restenosis (23%). Finally, in the patients with restenosis the unstable angina, as well as the stent diameter less than or equal to 2.5 mm were more frequent (41%, and 32%, respectively), than in patients without restenosis (27%, and 18%, respectively).

Table 1. Information of the studied polymorphism tested

Genea symbol	dbSNPa	Chromosome (NCBI Build 156)*	Position (NCBI Build 156)*	Change base	Location in gene*
<i>DPP4</i>	rs12617336	2q24.3	161992802	C>G	3'-UTR
<i>DPP4</i>	rs12617656	2q24.3	161994637	C>T	Intron 1
<i>DPP4</i>	rs1558957	2q24.3	162033665	T>C	Intron 14
<i>DPP4</i>	rs3788979	2q24.3	162044379	T>C	Intron 22
<i>DPP4</i>	rs17574	2q24.3	162929979	G>A	Exon 26

*The chromosomal location for each SNP table was obtained by querying each SNP "rs" number in the NCBI Single Nucleotide Polymorphism database (dbSNP), build 156 on the 21st of September 2022 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>).

Table 2. Baseline clinical and angiographic characteristics of the patients with and without restenosis

Clinical characteristics	With restenosis (n = 60)	Without restenosis (n = 130)	p
Gender, n (%)			
Male	46 (77)	105 (80)	0.647
Female	14 (23)	25 (20)	
Age (years)	61.9 ± 10.62	63.3 ± 12.49	0.453
BMI (kg/m ²)	27.1 ± 4.26	28.4 ± 3.9	0.039
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	127.1 ± 19.3	122.8 ± 16.6	0.117
Diastolic	78.5 ± 11.5	75.7 ± 10.6	0.101
Total cholesterol (mg/dl)	150 (114-181.2)	167 (136-200)	0.003
HDL-C (mg/dl)	41 (36-49)	38 (33-49.7)	0.029
LDL-C (mg/dl)	103 (66-127.7)	103 (70-139.5)	0.559
Triglycerides (mg/dl)	156 (110-207.7)	169 (128.5-210.7)	0.253
Hypertension, n (%)			
Yes	30 (50)	55 (42)	0.321
Type II diabetes mellitus, n (%)			
Yes	39 (65)	90 (69)	0.895
Smoking, n (%)			
Yes	37 (61)	83 (64)	0.463
Unstable angina, n (%)			
Yes	25 (41)	35 (27)	0.042
Stable angina, n (%)			
Yes	5 (9)	30 (23)	0.014
Statin therapy, n (%)			
Yes	48 (80)	110 (85)	0.820
DES, n (%)			
Yes	15 (25)	79 (61)	< 0.0001
BMS, n (%)			
Yes	45 (75)	51 (39)	< 0.0001
Stent diameter ≤ 2.5 mm, n (%)			
Yes	19 (32)	24 (18)	0.043
Stent length < 20 mm, n (%)			
Yes	25 (42)	56 (43)	0.855

Data such as gender, hypertension, type 2 diabetes mellitus, smoking, unstable angina, stable angina, statin therapy, bare metal stent, drug-eluting stent, stent diameter, and stent length are expressed as n (frequency), and p values were calculated to Chi-square. Other variables are expressed as mean ± SD or median [25th-75th interquartile interval] for normally or non-normally distributed variables and groups were compared by t-test or Mann-Whitney U-test, respectively. BMS: bare metal stent; DES: drug-eluting stent.

Table 3. The inheritance models analysis of DPP4 rs12617656 C/T polymorphisms in patients with or without restenosis

SNP	Model	Genotype	With restenosis n = 60 (n (%))	Without restenosis n = 130 (n (%))	OR (95%CI)	p
rs12617656 C/T	Co-dominant	TT	20 (0.333)	46 (0.354)	3.32 (1.15-9.62)	0.0009
		TC	23 (0.383)	69 (0.531)		
		CC	17 (0.283)	15 (0.115)		
	Dominant	TT	20 (0.333)	46 (0.354)	0.86 (0.41-1.84)	0.698
		TC+CC	40 (0.667)	84 (0.646)		
Recessive	TT+TC	43 (0.717)	115 (0.885)	4.96 (1.89-13.01)	0.0008	
	CC	17 (0.283)	15 (0.115)			
	Heterozygous	TT+CC	37 (0.617)	61 (0.469)	0.32 (0.15-0.69)	0.0027
		CT	23 (0.383)	69 (0.531)		
	Additive	-	-	-	1.52 (0.91-2.57)	0.109

The p-values were calculated by the logistic regression analysis, and ORs were adjusted for BMI, total cholesterol, HDL-C, as well as with the angiographic characteristics, such as unstable angina.

DES: drug-eluting stent; BMS: bare metal stent, and stent diameter; SNP: single nucleotide polymorphism; OR: odds ratio; CI: confidence interval; pC: p-Corrected.

Association of DPP4 polymorphisms with restenosis

Patients with or without restenosis were in Hardy-Weinberg equilibrium. In the first analysis, the rs12617336 C/G, rs1558957 C/T, rs3788979 C/T, and rs17574 G/A polymorphisms showed a genetic distribution similar between patients with and without restenosis. Nonetheless, the rs12617656 CC genotype frequency of the rs12617656 C/T SNP showed significant differences between patients with or without restenosis (Supplementary Table 1). In addition, when we analyzed the rs12617656 C/T SNP under the different inheritance models, adjusted by age, gender, BMI, total cholesterol, HDL-C, as well as with the angiographic characteristics, such as unstable angina, drug-eluting stent (DES), bare metal stent (BMS), and stent diameter. We observed that the CC genotype maintains the associated risk of development restenosis after coronary stent, under the co-dominant and recessive models (OR = 3.32, 95% CI: 1.15-9.62, $P_{\text{Co-Dominant}} = 0.0009$, and OR = 4.96, 95%CI: 1.89-13.01, $P_{\text{Recessive}} = 0.0008$, respectively) (Table 3). On the other hand, we observed that CT genotype was associated with protection against development restenosis after coronary stent under heterozygous model (OR = 0.32, 95%CI: 0.15-0.69, $P_{\text{Heterozygous}} = 0.0027$) (Table 3).

Haplotype analysis

As shown in figure 1, strong linkage disequilibrium was noted among the rs12617656 C/T, rs1558957 C/T,

and rs3788979 C/T polymorphisms in restenosis ($D' > 0.90$). In this context, haplotype analyses were performed among the aforementioned three SNPs due to the rs12617336 C/G, and rs17574 G/A SNPs were not informative according to data obtained from Haploview version 4.1 software. As shown in table 4, the analysis exhibited one haplotype (CTC) out of five with significant differences between patients with and without restenosis. The CTC haplotype proved to be more common in patients with restenosis (4.3%) than in those without the condition (0.2%), suggesting that this haplotype could be associated with the risk of development restenosis after coronary stent ($p = 0.006$).

Discussion

In this study, five DPP4 gene polymorphisms (rs12617336 C/G, rs12617656 C/T, rs1558957 C/T, rs3788979 C/T, and rs17574 G/A) were analyzed to establish whether they are involved in the risk of developing in-stent restenosis. In this study, the results show that the CC genotype of the rs12617656 C/T polymorphism located in the intron 1, as well as the CTC haplotype conformed by rs12617656 C/T, rs1558957 C/T, and rs3788979 C/T polymorphisms located in the introns 1, 14 and 22, respectively, confer a high risk of developing in-stent restenosis. To the best of our knowledge, our work is one of few studies that describe the association of the rs12617656 C/T polymorphism with in-stent restenosis. In this context, Ahmed et al. reported that rs12617656 C allele is associated with type 2

Table 4. Distribution of the haplotypes between the rs12617656 C/T, rs1558957 C/T, and rs3788979 C/T polymorphisms of the *DPP4* gene in the study groups

Haplotype			With restenosis (n = 60)	Without restenosis (n = 129)	p
rs12617656 C/T	rs1558957 C/T	rs3788979 C/T	Hf	Hf	
T	T	C	(0.382)	(0.456)	0.174
C	C	T	(0.291)	(0.284)	0.887
T	C	C	(0.126)	(0.162)	0.353
C	C	C	(0.141)	(0.095)	0.188
C	T	C	(0.043)	(0.002)	0.006

The polymorphism order in the haplotypes is according to the positions in the chromosome (rs12617656–rs1558957–rs3788979 chromosome 2q24.3). Hf: haplotype frequency.

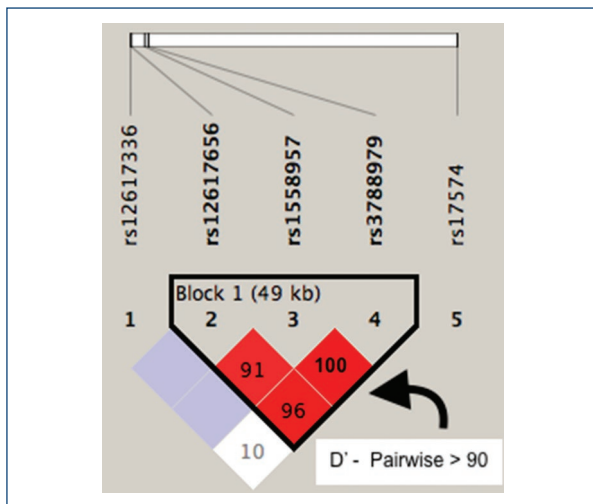


Figure 1. The linkage disequilibrium (LD) between rs12617656, rs1558957, and rs3788979 SNPs showed a $D' > 0.90$. The LD represents pairwise $D' \times 100$.

diabetes mellitus in Malaysian population⁷. Nonetheless, controversial with these data, prior studies have shown that the T allele of the rs12617656 C/T polymorphism plays an important role in the risk of development of arthritis rheumatoid in the Asian population^{33,34}. On the other hand, recent studies have shown that SNPs such as rs12617336 C/G, rs17574 G/A, and rs3788979 C/T included in our study play an important role in the development of hypoalphalipoproteinemia, premature CAD in diabetic patients, coronary artery stenosis and T2DM in different populations, but not the rs12617656 C/T SNP²³⁻²⁵. As can be seen, the association of this polymorphism and other polymorphisms of the *DPP4* gene with cardiovascular diseases and other pathology in

different populations is scarce and controversial. Finally, we also determined that the “CTC” haplotype conformed by the rs12617656 C/T, rs1558957 C/T, and rs3788979 C/T polymorphisms, was associated with an increased risk of developing in-stent restenosis, and a high probably of this block may be segregate together ($D' > 0.90$). Nonetheless, as far as we know, there are no studies that showed a haplotype similar with reported in our study. On the other hand, we considered that the association of the rs12617656 C/T polymorphism with in-stent restenosis could be due to the allelic distribution of these polymorphisms, which varies according to the ethnic origin of the study populations. In this sense, we reported that the frequency of the rs12617656 C allele in the Mexican mestizos without restenosis was 38% (Supplementary Table 1). According, to data obtained from NCBI (National Center for Biotechnology Information) (<https://www.ensembl.org/index.html> [accessed on 17 September 2022]), the distribution of the rs12617656 C allele in our population, as well as in the individuals from Los Angeles with Mexican ancestry, Caucasians and Africans was similar (32.8%, 34.6%, and 36.7%, respectively), but low when compared with Asians (65.3%). Considering our results and the different distribution of the rs12617656 C/T polymorphism, we propose that additional studies such as genome-wide association studies, exome sequencing studies, and recently “exome chip” in other populations with different ethnic origins could help define the true role of this polymorphism as markers of risk of developing restenosis.

On the other hand, recent studies have shown the effect of the *DPP4* gene polymorphisms with levels of soluble DPP4, as well as with the plasma lipid concentrations^{7,19,23-25}. For example, Vargas-Alarcón et al. reported

that the rs17574 GG genotype is associated with the lowest sDPP4 levels in patients with hypoalphalipoproteinemia and premature CAD with T2DM^{23,24}. Aghili et al., reported that rs3788979 CC genotype decreased plasma sDPP4 level in patients with myocardial infarction¹⁹. In the same way, Wang et al., reported that the rs3788979 CC genotype is associated with a reduced ApoB level, a protein that is involved in lipid metabolism, being the main protein constituent of very low-density lipoproteins such as VLDL, and LDL-C²⁵. Controversial with Ahmed et al., who report that the rs4664443 AA genotype is associated with higher serum sDPP4 levels in patients with T2DM²⁰. However, as far as we know, experimental studies about rs12617656 C/T polymorphism with sDPP4 levels are inexistent. In addition, the correlation between the *DPP4* gene polymorphisms and concentrations of the sDPP4 is controversial with positive and negative results. However, it has been established that high of soluble sDPP4 levels inactivate glucagon-like peptide-1 (GLP-1) a hormone that regulates glucose metabolisms that could be causing insulin resistance, and hyperinsulinemia that leads to developing T2DM^{5,35}. In addition, it has been reported that increased *DPP4* mRNA levels in the liver of patients with non-alcoholic fatty liver disease correlate with insulin resistance³⁶. On the other hand, *DPP4* exerts function as co-stimulating of T cells through interaction with ADA, modulating the function of antigen-presenting cells³⁷. These data suggest that sDPP4 could have an important role in the inflammatory process present in T2DM, hypoalphalipoproteinemia, premature CAD in T2DM, insulin resistance, myocardial infarction, and dyslipidemias. In this context, we considered that more studies as these could help to understand the contribution of the rs12617656 C/T polymorphism in the sDPP4 levels, and the risk of developing in-stent restenosis, or some other cardiovascular disease.

Limitations

We recognize that our study has limitations: (a) The limited size of the samples in the group study, as well as the lack of replication in other populations. (b) The sDPP4 levels were not measured in the patients with or without restenosis. Nonetheless, despite these limitations, our study suggests that the rs12617656 C/T polymorphism has a role in the development of in-stent restenosis.

Conclusion

In summary, our findings showed that the *DPP4* rs12617656 C/T polymorphism, as well as the

haplotype (CTC) composed by the *DPP4* rs12617656 C/T, *DPP4* rs1558957 C/T, and *DPP4* rs3788979 T/C polymorphisms, is associated with risk of developing in-stent restenosis. In addition, we considered that these results in our population justify the design of additional studies with a larger number of individuals from other ethnic origins to confirm the true role of this polymorphism as a marker of risk in-stent restenosis.

Supplementary data

Supplementary data are available at DOI: 10.24875/ACM.24000065. 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.

Funding

This research was funded by the *Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez*, Mexico City, México (Project-23-1361).

Conflicts of interest

The authors report no relationships that could be construed as a conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that the procedures followed complied with the ethical standards of the responsible human experimentation committee and adhered to the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. The procedures were approved by the institutional Ethics Committee.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. 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.
2. Wang P, Qiao H, Wang R, Hou R, Guo J. The characteristics and risk factors of in-stent restenosis in patients with percutaneous coronary intervention: what can we do. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20:510.

3. Barungi S, Hernández-Camarero P, Moreno-Terribas G, Villalba-Montoro R, Marchal JA, López-Ruiz E, et al. Clinical implications of inflammation in atheroma formation and novel therapies in cardiovascular diseases. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11:1148768.
4. Ullrich H, Olschewski M, Munzel T, Gori T. Coronary in-stent restenosis predictors and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118:637-44.
5. Barchetta I, Cimini FA, Dule S, Cavallo MG. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) as a novel adipokine: role in metabolism and fat homeostasis. *Biomedicines.* 2022;10:2306.
6. Lessard J, Pelletier M, Biertho L, Biron S, Marceau S, Hould FS, et al. Characterization of dedifferentiating human mature adipocytes from the visceral and subcutaneous fat compartments: fibroblast-activation protein alpha and dipeptidyl peptidase 4 as major components of matrix remodeling. *PLoS One.* 2015;10:e0122065.
7. Ahmed RH, Huri HZ, Al-Hamodi Z, Salem SD, Muniandy S. Serum levels of soluble CD26/dipeptidyl peptidase-IV in type 2 diabetes mellitus and its association with metabolic syndrome and therapy with antidiabetic agents in Malaysian subjects. *PLoS One.* 2015;10:e0140618.
8. Abbott C, McCaughan G, Baker E, Sutherland G. Genomic organization, exact localization, and tissue expression of the human CD26 (dipeptidyl peptidase IV) gene. *Immunogenetics.* 1994;40:331-8.
9. Connelly KA, Zhang Y, Advani A, Advani SL, Thai K, Yuen DA, et al. DPP-4 inhibition attenuates cardiac dysfunction and adverse remodeling following myocardial infarction in rats with experimental diabetes. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:259-67.
10. Ma S, Bai Z, Wu H, Wang W. The DPP-4 inhibitor saxagliptin ameliorates ox-LDL-induced endothelial dysfunction by regulating AP-1 and NF- κ B. *Eur J Pharmacol.* 2019;851:186-93.
11. Hwang HJ, Chung HS, Jung TW, Ryu JY, Hong HC, Seo JA, et al. The dipeptidyl peptidase-IV inhibitor inhibits the expression of vascular adhesion molecules and inflammatory cytokines in HUVECs via Akt- and AMPK-dependent mechanisms. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;405:25-34.
12. Rao X, Razavi M, Mihai G, Wei Y, Braunstein Z, Frieman MB, et al. Dipeptidyl peptidase 4/midline-1 axis promotes T lymphocyte motility in atherosclerosis. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10:e2204194.
13. Shirakawa J, Okuyama T, Kyohara M, Yoshida E, Togashi Y, Tajima K, et al. DPP-4 inhibition improves early mortality, cell function, and adipose tissue inflammation in db/db mice fed a diet containing sucrose and linoleic acid. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:16.
14. Zhuge F, Ni Y, Nagashimada M, Nagata N, Xu L, Mukaida N, et al. DPP-4 inhibition by linagliptin attenuates obesity-related inflammation and insulin resistance by regulating M1/M2 macrophage polarization. *Diabetes.* 2016;65:2966-79.
15. Zhong J, Rao X, Rajagopalan S. An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2013;226:305-14.
16. Tang PM, Zhang YY, Hung JS, Chung JY, Huang XR, To KF, et al. DPP4/CD32b/NF-B circuit: a novel druggable target for inhibiting CRP-driven diabetic nephropathy. *Mol Ther.* 2021;29:365-75.
17. Pinheiro MM, Stoppa CL, Valduga CJ, Okuyama CE, Gorrão R, Pereira RM, et al. Sitagliptin inhibit human lymphocytes proliferation and Th1/Th17 differentiation *in vitro*. *Eur J Pharm Sci.* 2017;100:17-24.
18. Bouchard L, Faucher G, Tchernof A, Deshaies Y, Lebel S, Hould FS, et al. Comprehensive genetic analysis of the dipeptidyl peptidase-4 gene and cardiovascular disease risk factors in obese individuals. *Acta Diabetol.* 2009;46:13-21.
19. Aghili N, Devaney JM, Alderman LO, Zukowska Z, Epstein SE, Burnett MS. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase IV gene are associated with the risk of myocardial infarction in patients with atherosclerosis. *Neuropeptides.* 2012;46:367-71.
20. Ahmed RH, Huri HZ, Al-Hamodi Z, Salem SD, Al-Absi B, Muniandy S. Association of DPP4 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. *PLoS One.* 2016;11:e0154369.
21. Xing X, Han Y, Zhou X, Zhang B, Li Y, Wang Z, et al. Association between DPP4 gene polymorphism and serum lipid levels in Chinese type 2 diabetes individuals. *Neuropeptides.* 2016;60:1-6.
22. Chiang SM, Ueng KC, Yang YS. Gender differences in variables associated with dipeptidyl peptidase 4 genetic polymorphisms in coronary artery disease. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29:1181-6.
23. Vargas-Alarcón G, González-Salazar MD, Vázquez-Vázquez C, Hernández-Díaz Couder A, Sánchez-Muñoz F, Reyes-Barrera J, et al. The rs12617336 and rs17574 dipeptidyl peptidase-4 polymorphisms are associated with hypoalphalipoproteinemia and dipeptidyl peptidase-4 serum levels: a case-control study of the genetics of atherosclerotic disease (GEA) cohort. *Front Genet.* 2021;12:592646.
24. Vargas-Alarcón G, González-Salazar MD, Hernández-Díaz Couder A, Sánchez-Muñoz F, Ramírez-Bello J, Rodríguez-Pérez JM, et al. Association of the rs17574 DPP4 polymorphism with premature coronary artery disease in diabetic patients: results from the cohort of the GEA Mexican study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:1716.
25. Wang Z, Liu Y, Wang W, Qu H, Han Y, Hou Y. Association of dipeptidyl peptidase IV polymorphism, serum lipid profile, and coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e25209.
26. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-77. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020;4:4242.
27. Winther S, Schmidt SE, Rasmussen LD, Juárez Orozco LE, Steffensen FH, Botker HE, et al. Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2021;42:1401-11.
28. 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.
29. 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.
30. Clayton D. Population association. In: Balding DJ, Bishop M, Cannings C, editors. *Handbook of Statistical Genetics*. Chichester: Wiley; 2001. p. 519-40.
31. Schaid DJ. Disease-marker association. In: Elston RC, Olson JM, Palmer L, editors. *Biostatistical Genetics and Genetic Epidemiology*. Chichester: Wiley; 2002. p. 216-27.
32. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.* 2005;21:263-5.
33. Jiang L, Yin J, Ye L, Yang J, Hemani G, Liu AJ, et al. Novel risk loci for rheumatoid arthritis in Han Chinese and congruence with risk variants in Europeans. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1121-32.
34. Leng RX, Liu J, Yang XK, Wang B, Zhang C, Tao SS, et al. Evidence of epistatic interaction between DPP4 and CCR6 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:2230-6.
35. Sell H, Blüher M, Klötting N, Schlich R, Willems M, Ruppe F, et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. *Diabetes Care.* 2013;36:4083-90.
36. Miyazaki M, Kato M, Tanaka K, Tanaka M, Kohjima M, Nakamura K, et al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in nonalcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance and glucose metabolism. *Mol Med Rep.* 2012;5:729-33.
37. Kameoka J, Tanaka T, Nojima Y, Schlossman SF, Morimoto C. Direct association of adenosine deaminase with a T cell activation antigen, CD26. *Science.* 1993;261:466-9.

Decompensated heart failure in a single center of a Latin American country: findings from the first 1595 cases in the ICARUS registry

Insuficiencia cardíaca descompensada en un solo centro de un país latinoamericano: hallazgos de los primeros 1595 casos en el registro ICARUS

Lyda Z. Rojas^{1*}, Sergio A. Gómez-Ochoa^{2,3}, Jaime A. Rodríguez³, Karen A. García-Rueda³, Angela M. Torres-Bustamante³, Daniel R. Botero³, María Cantillo-Reines³, Angie Y. Serrano-García³, Adriana M. Jurado³, Kelly J. Castro³, Katerine Pinilla³, Angie C. Mendoza-Quíñonez³, Nelly J. Vasquez³, Yeinmy Y. Alvarez³, Maribel Rojas³, Diana M. Ortega-Solano³, Yesenia Sanabria³, Angelica Vargas-Sanabria³, Aura M. Cáceres³, Paula S. Bohorquez-Hernández³, Carlos Portillo³, Luis E. Echeverría³, and Research team ICARUS

¹Nursing Research and Knowledge Development Group (GIDCEN-FCV), Research Center, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia; ²Department of General Internal Medicine and Psychosomatics, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany; ³Heart Failure and Transplant Clinic, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Colombia

Abstract

Objective: Describe the methodological aspects, sociodemographic, and clinical characteristics of patients hospitalized with acute decompensated heart failure (ADHF) and their short-term outcomes. **Methods:** Prospective cohort of patients with ADHF from the emergency service of the cardiovascular center. Descriptive statistics were used to synthesize sociodemographic characteristics, clinical characteristics during hospitalization, and outcomes. **Results:** 1595 patients with ADHF. The median age was 68 years (Q1 = 58; Q3 = 76), and 69.28% were men. The median hospital stay was 6 days (Q1 = 4; Q3 = 11), with an cumulative incidence for re-hospitalization at 30 days of 8.70% (95% CI 7.18-10.40%), in-hospital mortality cumulative incidence of 4.33% (95% CI 3.38-5.44%), and a median change in the quality-of-life score Minnesota Living with Heart Failure at 30 days of -20 points (Q1 = -37; Q3 = -5). At discharge, all patients had a percentage > 70% of the use of quadruple neurohormonal blockade therapy. **Conclusion:** Institutional aCute decompensated HeaRt FailUre RegiSty (ICARUS) is one of the first studies in Latin America to demonstrate the importance of characterizing the population with ADHF and the adherence to heart failure guidelines may have influenced the favorable clinical outcomes.

Keywords: Heart failure. Heart decompensation. Latin America. Mortality. Hospitalization.

Resumen

Objetivo: Describir los aspectos metodológicos, las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes hospitalizados con ICAD y sus desenlaces a corto plazo. **Métodos:** Cohorte prospectiva de pacientes con ICAD del servicio de urgencias de un centro Cardiovascular, en el que se evaluaron datos provenientes de seguimiento telefónico y plataforma REDCap. Se utilizó estadística

*Correspondence:

Lyda Z. Rojas
E-mail: lydarojas@fcv.org

Date of reception: 28-01-2024

Date of acceptance: 14-09-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000020

Available online: 23-10-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):42-48

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

descriptiva para sintetizar las características sociodemográficas y clínicas durante la hospitalización y los resultados. **Resultados:** 1595 pacientes con ICAD. La mediana de edad fue de 68 años (Q1 = 58; Q3 = 76), y el 69,28% eran hombres. La mediana de estancia hospitalaria fue de 6 días (Q1 = 4; Q3 = 11), con una IA de re-hospitalización a los 30 días de 8.70% (IC 95% 7.18 a 10.40%), incidencia acumulada de mortalidad hospitalaria de 4.33% (IC 95% 3.38 a 5.44%) y una mediana de cambio en el puntaje de calidad de vida (MLHFQ) a los 30 días de -20 puntos (Q1 = -37; Q3 = -5). Al alta, todos los pacientes tenían un porcentaje mayor del 70% de uso de cuádruple terapia de bloqueo neurohormonal. **Conclusiones:** *Institutional aCute decompensAted HeaRt FailUre RegiStry* (ICARUS) es uno de los primeros estudios en América Latina en evidenciar la importancia de la caracterización de la población con ICAD, y la adherencia a las guías de insuficiencia cardíaca podría haber influido en los resultados clínicos favorables.

Palabras claves: Insuficiencia cardíaca. Descompensación cardíaca. América Latina. Mortalidad. Hospitalización.

Introduction

Acute decompensated heart failure (ADHF) is a syndrome defined as the presentation of symptoms and signs of congestion and deterioration of systemic perfusion in the context of chronic heart failure (CHF), a condition induced by one or more precipitating factors¹. About 46% of patients are hospitalized for decompensated CHF, while 39% are admitted for non-cardiovascular comorbidities². In developed countries, the prevalence of heart failure (HF) in the adult population is approximately 1-2%, > 10% in people over 70. In Latin America, the burden of disease due to HF has not been fully characterized due to the lack of population studies to determine its prevalence and incidence; however, an incidence of 199 cases/100,000 person-years and a prevalence of 1% (95% confidence interval [CI] 0.1-2.7%)³.

In addition, HF has a considerable and growing economic burden on health systems, with hospital admission costs being shown to be the costliest element. Globally, annual fees based on HF prevalence range from eight hundred sixty-eight dollars for South Korea to twenty-five thousand five hundred thirty-two dollars for Germany. Similarly, the lifetime costs for a patient with HF have been estimated at approximately one hundred twenty-six thousand one hundred ninety-four dollars⁴. Although, the annual cost in Colombia is unknown, hospitalizations contribute to a significant proportion of these costs, primarily due to HF decompensation⁵. Tamayo et al. conducted a study on HF costs in two centers in Colombia where they determined an average of ten million four hundred thousand two hundred fourteen ± twenty-two million five hundred fifty-two thousand nine hundred fifty-four Colombian pesos per hospitalization and an average hospital stay of 8 ± 11 days⁶. Despite advances in the management of this disease, the incidence of re-hospitalization continues to be alarmingly high worldwide².

The lack of representative data and the panorama of morbidity and mortality associated with admission for

ADHF underline the value of this prospective cohort. Therefore, the aim of the *Institutional aCute decompensAted HeaRt FailUre RegiStry* (ICARUS) is to provide information on clinical characteristics, medical practice, patterns of treatment, and outcomes of patients hospitalized with ADHF, allowing a framework for future initiatives to improve care and results in this population.

Materials and methods

Design

A prospective cohort of patients with a medical diagnosis of ADHF (de novo or chronically decompensated) who attend the emergency department of the cardiovascular center.

Recruitment location

The cardiovascular center is in Floridablanca, Santander, Colombia. This is an institution accredited by the Joint Commission International (JCI), a national and international reference in the care of cardiovascular diseases for having centers of excellence in HF, acute myocardial infarction, myocardial revascularization, heart transplant, left ventricular assist devices and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) among others.

This institution's HF Center of Excellence is the first to be founded in Colombia and accredited as a Center of Excellence by the JCI. It focuses on providing comprehensive, timely, and effective care in treating HF and being leaders in managing advanced HF, with therapies such as heart transplant, ECMO, and implantation of long-term ventricular assist devices.

Eligibility criteria

Patients with a medical diagnosis of ADHF aged ≥ 18 years hospitalized in any service were included. People of nationality other than Colombian were excluded.

Sample calculation and sampling

No sample size calculation was considered. All patients who met the eligibility criteria and did not have the exclusion criteria were included.

Measurements

PERSONAL DATA

Care code, medical record number, date of entry, date of birth, age at entry into the program, current age, sex, type of social security, level of education, marital status, municipality, department, and area of residence and informed consent.

CARDIOLOGY

Type of patient (new/old), previous left ventricular ejection fraction (LVEF), readmission to institution, treating physician, analysis by a multidisciplinary team, classification of HF according to American Heart Association-AHA (A, B, C, D), New York Heart Association-NYHA (I, II, III, IV), international classification of diseases (ICD-10-CM) for medical diagnosis, LVEF during hospitalization, HF etiology, palliative management (yes/no), refractory (yes/no), comorbidities, Charlson Comorbidity index, medication history (pre-hospitalization), paraclinical findings on admission (glycated hemoglobin, potassium, creatine, TSH, Ferritin, transferrin saturation, natriuretic peptides), vital signs (heart rate [HR], systolic blood pressure [SBP] and diastolic [DBP]), do you know the animal ("pito," kissing bugs, reduviid bugs, "barbeiros," blood suckers) that transmits Chagas disease? (yes/no), when you were a child, did you live in houses with thatched roofs, dirt floors, or adobe walls? (yes/no), do you have a 1st relative (father, mother, or siblings) with Chagas? (yes/no) and has any 1st relative (father, mother, or siblings) died suddenly? (yes/no).

NURSING

Nursing domain and diagnosis according to altered *North American Nursing Diagnosis Association*, nursing intervention and outcome associated with each diagnosis, level of knowledge about the disease and treatment, number of educational sessions, *Morisky-Green Test*⁷, *European HF Self-Care Behavior Scale*^{8,9}, *Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, Loss of Weight*^{10,11}, quality of life measured with a *Minnesota Living with HF (MLHFQ)*^{12,13}.

NUTRITION

Nutritional screening, nutritional diagnosis measured with the nutrition risk screening scale^{14,15}, height, weight, body mass index, and dry weight.

SOCIAL WORK

Family typology, *Family Functioning Test*¹⁶, *APGAR-Family Function Questionnaire*¹⁷, socio-family risk (yes/no), vulnerability factors, *AUDIT test*¹⁸ and *drug detection test-10*¹⁹.

PSYCHOLOGY

Zung Self-Rating Depression scale for depression screening^{20,21}, vulnerability factor, smoking index, *Fagerström test*²²⁻²⁴, psychiatric or psychological history.

PHYSIOTHERAPY

Type of care, *Barthel* or functionality assessment²⁵, movement patterns, gait pattern, *Borg Rating of Perceived Exertion scale*²⁶, and physiotherapy education (yes/no).

PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

Prescription errors, interactions, contraindications, and duplications.

MEDICATIONS AND DISCHARGE STATUS

ICD-10-CM medical diagnoses codes, discharge date, discharge status (alive/dead), medications, and outpatient referrals.

Outcomes

The outcomes of interest to be evaluated are in-hospital mortality from all causes and at 30 days after hospital discharge, days of hospital stay, change at 30 days in MLHFQ score, re-hospitalization at 30 days due to HF, heart transplant, or insertion of ventricular assist devices.

Follow-up

Follow-up was carried out during the hospital stay by the interdisciplinary team of the HF Center of Excellence of the institution, and after discharge, telephone follow-up at three and 30 days after hospital discharge.

Data collection plan

Once the medical diagnosis of ADHF was confirmed, the patient was evaluated by the HF Center of Excellence interdisciplinary team. The information was recorded in the institutional clinical history and the “Heart Failure Center of Excellence - In-hospital” database pre-established in REDCap. This last database is managed by the Epidemiology Unit, which monitors the registered information, the quality of the registry, and missing data. All information is recorded by medical personnel and allied professionals who have been trained and who care for people with HF daily (Supplementary Fig. 1).

Statistical analysis

This report used descriptive statistics to synthesize baseline characteristics, clinical characteristics during hospitalization, and outcomes for the ICARUS population. Quantitative variables that presented a normal distribution according to the histogram and the Shapiro–Wilk test were described with the mean and standard deviation; otherwise, the median, first, and third quartiles were reported. Categorical variables were described with absolute and relative values. The cumulative incidence (CI) of the outcomes for the cohort was calculated with their respective 95% of CI. Variables with missing observations in < 15% of the total were subjected to multiple imputations using the *mice* statistical package, except for the outcomes of interest. A two-tailed $p < 0.05$ was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using R (v4.3.1; R Core Team 2023) and STATA 17 (StataCorp LLC) statistical software.

Ethical aspects

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and national regulations, which is indicated in Resolution 008430 of October 4, 1993, of the Ministry of Health of Colombia, establishing the ethical principles of scientific, technical, and administrative standards for health research. Resolution 008430 of 1993 states this research is considered “without risk.” In addition, the research protocol was submitted and approved by the institution’s Scientific Technical Committee and Research Ethics Committee with code 2022-05104.

Results

This report is based on an analysis of 1595 patients with ADHF from June 1, 2022, to September 1, 2023

(Supplementary Fig. 2). The median age of the patients was 68 years (Q1 = 58; Q3 = 76), and 69.28% were men. 68.53% belonged to the subsidized social security regime, followed by the contributory (25.08%) and others (6.39%). 74.23% were illiterate or had primary school education, 40.00% were married, and 90.72% lived in urban areas (Supplementary Fig. 3).

The most common medical history was high blood pressure (56.68%), coronary heart disease (26.08%), atrial fibrillation (24.64%), and diabetes mellitus (24.64%), among others. The etiology of HF in 38.31% was of ischemic origin, followed by idiopathic disease (25.45%), Chagas disease (21.25%), and valvular disease (14.92%). 16.36% had an implantable device, the most common being the implantable cardioverter-defibrillator, with 8.46%. Median HR was 74 beats/min (Q1 = 64; Q3 = 85), SBP 118 mmHg (Q1 = 101; Q3 = 136) and DBP 70 mmHg (Q1 = 61; Q3 = 82). Regarding the classification of HF, 81.25% were in AHA class C, 59.00% were in NYHA class III-IV, and the median LVEF was 30% (Q1 = 20; Q3 = 43). Other clinical characteristics can be seen in supplementary table 2. The pharmacological treatment for HF at hospital admission and discharge can be seen in figure 1.

Concerning the outcomes, the median hospital stay was 6 days (Q1 = 4; Q3 = 11), with a cumulative incidence for re-hospitalization at 30 days of 8.70% (95% CI 7.18-10.40%), a cumulative incidence for hospital mortality of 4.33% (95% CI 3.38-5.44%) and a median change in the quality-of-life score (MLHFQ) at 30 days of -20 points (Q1 = -37; Q3 = -5) (Fig. 2).

Discussion

The ICARUS is one of the first studies in Latin America to evaluate the sociodemographic and clinical characteristics, as well as the treatment patterns and outcomes of a preliminary cohort of 1595 patients hospitalized for HF, mainly of ischemic origin in stage C (HF classification according to AHA) of the disease. Our results show that the percentage of patients receiving quadruple neuro-hormonal blockade therapy increased from admission to hospital discharge. The use of guideline-directed medical treatment for HF could have influenced the good results regarding in-hospital mortality, improvement in quality of life, and the percentage of short-term re-hospitalizations compared to similar cohorts, as we will discuss later.

Our population’s sociodemographic and clinical characteristics are similar to other studies in our region. This appreciation can be observed through a

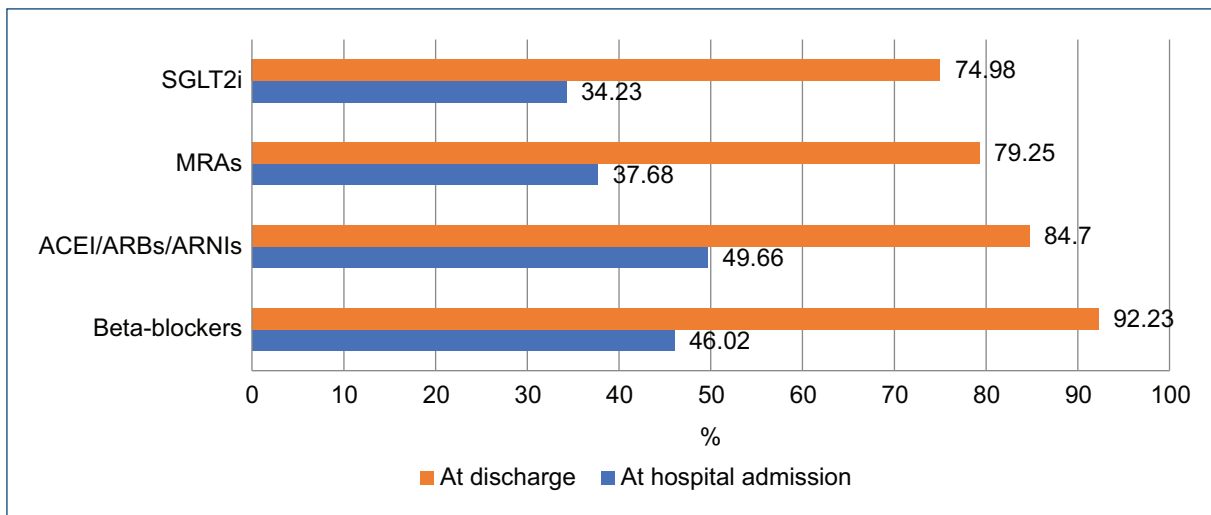


Figure 1. Proportion of heart failure drug group at hospital admission and discharge in *Institutional aCute decompensated Heart Failure Registry* (n = 1595). ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin receptor blockers; ARNIs: angiotensin receptor-neprilysin inhibitors; MRAs: aldosterone receptor antagonists; SGLT2i: sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

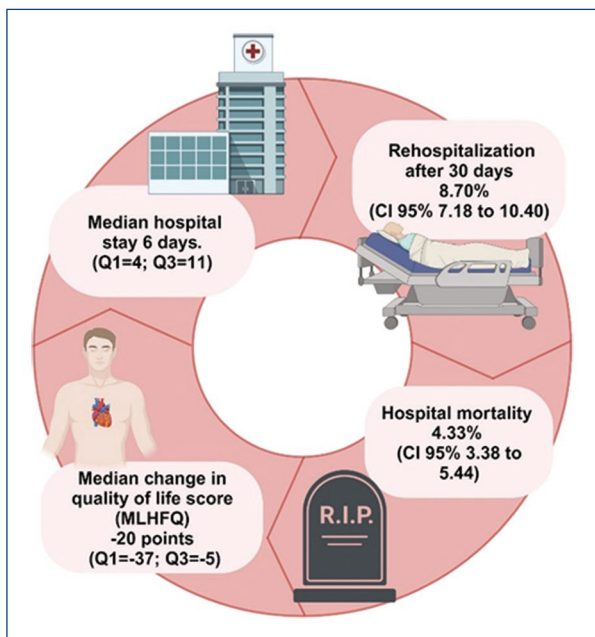


Figure 2. Outcomes in *Institutional aCute decompensated Heart Failure Registry*.

systematic review and meta-analysis of the disease burden of HF in Latin America³, in which around 143 studies were included, with a median of 257 patients. Most participants were male (61.07 ± 11.48%) with an average age of 60.34 ± 8.98 years, similar to our population, in which the majority was also male (69.28%)

with a median age of 68 years. Regarding clinical characteristics, most studies included patients in NYHA functional class III-IV with a mean LVEF of 35.93 ± 8.58%, which is similar to our data (functional NYHA class III-IV, with a median LVEF of 30%, Q1 = 20; Q3 = 43). The most common comorbidity of our patients was arterial hypertension (56.68%), consistent with the data from the Latin American region (hypertension 62%). It is worth highlighting Chagas disease as one of the main etiologies causing HF in Latin America, being 13% versus 21.25% in our population.

The initial results of ICARUS demonstrate the feasibility of the registry program carried out to describe patients hospitalized for HF. At discharge, our study showed a combined use of β-blockers, ACEI/ARBs/ARNIs, and mineralocorticoid receptor antagonists above 70% compared to studies such as the *Brazilian Registry of HF* which was < 50%²⁷ and the *Romanian Acute Heart Failure Syndromes* where only 56%, 66% and 54% of patients had a β-blocker, an ACE inhibitor/ARB and a mineralocorticoid receptor antagonist, respectively²⁸. The inclusion of Sodium-Glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) as the fourth pillar of HF treatment has also had an impact on the clinical outcomes of this population. Studies such as DAPA-HF²⁹ showed a reduction in the risk of worsening HF (translated as new hospitalizations) in patients with an ejection fraction of < 40%, consistent with the clinical profile of our population group, which had a median

LVEF of 30%. A modern registry that included SGLT2i, the EVOLUTION-HF study³⁰, revealed interesting data, when comparing high-income countries, such as Japan, Sweden, the United Kingdom (UK), and the United States (US). Few patients were treated with the four fundamental therapies during the first hospitalization. The use of SGLT2i at discharge in Japan, Sweden, the UK, and the US was 3%, 4%, 1%, and 3%, respectively, versus 74.98% in our institution. Significantly, the utilization of quadruple neurohumoral blockade therapy 3 months post-discharge varied across countries, with rates of 7.1% in Japan, 11.3% in Sweden, 1.5% in the UK, and 1.5% in the USA as observed in EVOLUTION-HF. The proportion of patients in our study that had Guideline-Directed Medical Therapy in HF at discharge could have influenced the favorable outcomes for the present analysis.

Outcomes such as in-hospital mortality differ from those found in other investigations. In their systematic review and meta-analysis, Ciapponi et al. showed an in-hospital mortality of 11.7%, with a worse prognosis for those patients with ischemic or chagasic etiology³. Another study by Chaves et al. had an in-hospital mortality of up to 8.9%³¹. In our study, in-hospital mortality was considerably lower than observed in Latin America (4.33%) but similar to that reported by US registries such as OPTIMIZE-HF (3.8%)³² and ADHERE (4.0%)³³. Besides, in studies with more contemporary data, such as the EVOLUTION-HF, the non-use of optimal treatment at the first hospital discharge implied higher mortality, hospital readmissions, and increases in the cost of medical care. This is emphasized by the substantial difference in the proportion of patients experiencing all-cause re-hospitalization 30 days after discharge between the US data of EVOLUTION-HF and our study (14% vs. 8.70%)³⁰. The above further highlights our results, evidencing the pharmacological adherence of our patients, as well as the joint work of the HF Center of Excellence interdisciplinary team.

Our findings have relevant clinical implications for patients with ADHF. The observation at hospital discharge of an association between the prescription of guideline-directed medical therapy and the presence of lower mortality and hospital readmissions than other international registries highlights the usefulness of adherence to evidence-based practice. Furthermore, the sample size allows us to obtain potentially representative population data. It constitutes a basis for defining strategies to improve the care of these patients, with potential impact on mortality and costs. On the other hand, one of the most relevant limitations

of the study is related to the process of entering the information, which is carried out by several individuals belonging to the interdisciplinary team of the HF Center of Excellence, which, being mechanical processes due to accumulation, could have implicit some source of bias. However, professionals dedicated to recording information have extensive and up-to-date knowledge of HF. They know the importance of data quality and recording, which mitigates the probability of typing errors. Furthermore, prospective studies are susceptible to loss of follow-up; however, three calls are made to patients to avoid this. Another limitation of the registry is the incomplete availability of angiograms to confirm the etiology of HF, since some were performed in other centers and there is only a history and record in the clinical history. This is because, at our institution, the main cause of hospitalization is decompensation of HF.

Conclusion

The results of the present study show that the use of Guideline-directed medical treatment for HF reduced in-hospital mortality, short-term re-hospitalizations and improved the quality of life of patients with ADHF at 30 days after discharge. The proportion of quadruple neurohormonal blockade therapy at hospital discharge is considerably higher than in other international cohorts; however, we still need to increase the prescription percentage. ICARUS shows an urgent need for earlier use of Guideline-directed medical treatment to improve the management and outcomes of HF patients. This ongoing study will continue to provide relevant information on ADHF, which will impact public health in the region.

Supplementary material

Supplementary data are available at DOI: 10.24875/ACM.24000020. 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.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The study does not involve patient personal data nor requires ethical approval. The SAGER guidelines do not apply.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:16.
2. Cavalcante JL, Khan S, Gheorghiane M. EVEREST study: efficacy of vasopressin antagonism in heart failure outcome study with tolvaptan. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:1331-8.
3. Ciapponi A, Alcaraz A, Calderon M, Matta MG, Chaparro M, Soto N, et al. Burden of heart failure in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:1051-60.
4. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:74.
5. Voigt J, Sasha John M, Taylor A, Krucoff M, Reynolds MR, Michael Gibson C. A reevaluation of the costs of heart failure and its implications for allocation of health resources in the United States. *Clin Cardiol*. 2014;37:312-21.
6. Tamayo D, Rodríguez V, Rojas M, Rincón M, Franco C, Ibarra M, et al. Costos ambulatorios y hospitalarios de la falla cardiaca en dos hospitales de Bogotá. *Acta Med Colomb*. 2013;38:208-12.
7. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
8. Jaarsma T, Arestedt KF, Martensson J, Dracup K, Stromberg A. The European Heart failure self-care behaviour scale revised into a nine-item scale (EHFScB-9): a reliable and valid international instrument. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:99-105.
9. Dávila FA, Mendoza FC, Boada NA, Martínez SP, Pardo-Rey DA. Validación de la escala europea de autocuidado en la falla cardiaca. *Rev Colomb Cardiol*. 2017;24:105-9.
10. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, Morley JE, Kritchevsky SB, Vellas B. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:29-37.
11. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16:601-8.
12. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of Pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992;124:1017-25.
13. Rojas LZ, Hernández JA, Trujillo SJ, Roa ZM, Jurado AM, Echeverría LE, et al. Psychometric properties of the minnesota living with chronic heart failure questionnaire in a Colombian population. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2019;51:11-22.
14. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22:321-36.
15. Borek P, Chmielewski M, Malgorzewicz S, Debska Slizien A. Analysis of outcomes of the NRS 2002 in patients hospitalized in nephrology wards. *Nutrients*. 2017;9:287.
16. Ortega Veitia T, De la Cuesta D, Días Retureta C. Propuesta de un instrumento para la aplicación del proceso de atención de enfermería en familias disfuncionales. *Rev Cubana Enfermer*. 1999;15:164-8.
17. Smilkstein G. The family APGAR: a proposal for a family function test and its use by physicians. *J Fam Pract*. 1978;6:1231-9.
18. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption—II. *Addiction*. 1993;88:791-804.
19. Skinner HA. The drug abuse screening test. *Addict Behav*. 1982;7:363-71.
20. Zung WW. A Self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965;12:63-70.
21. Rojas LZ, Trujillo-Caceres SJ, Hernández JA, Jurado AM, Echeverría LE, Gómez-Ochoa SA, et al. Validación de constructo de la escala Zung en pacientes con falla cardiaca. *Investig Enferm Imagen Desarrollo*. 2021;23:1-12.
22. Fagerstrom KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav*. 1978;3:235-41.
23. Becona E, Vazquez FL. The Fagerstrom test for nicotine dependence in a Spanish sample. *Psychol Rep*. 1998;83:1455-8.
24. Roa-Cubaque MA, Parada-Sierra ZE, Albarracín-Guevara Y, Alba-Castro E, Auneta-Piracon M, Ortiz-León M. Validación del test de Fagerström para adicción a la nicotina (FTND). *Rev Investig Salud Univ Boyacá*. 2016;3:161-75.
25. Zanni JM, Korupolu R, Fan E, Pradhan P, Janjua K, Palmer JB, et al. Rehabilitation therapy and outcomes in acute respiratory failure: an observational pilot project. *J Crit Care*. 2010;25:254-62.
26. Borg E, Kaijser L. A comparison between three rating scales for perceived exertion and two different work tests. *Scand J Med Sci Sports*. 2006;16:57-69.
27. de Albuquerque DC, DE Barros E Silva PGM, Lopes RD, Hoffmann-Filho CR, Nogueira PR, Reis H, et al. In-hospital management and long-term clinical outcomes and adherence in patients with acute decompensated heart failure: Primary results of the first Brazilian registry of heart failure (BREATHE). *J Card Fail*. 2024;30(5):639-50.
28. Chioncel O, Vinereanu D, Datcu M, Ionescu DD, Capalleanu R, Brukner I, et al. The Romanian acute heart failure syndromes (RO-AHFS) registry. *Am Heart J*. 2011;162:142-53.e1.
29. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
30. Bozkurt B, Savarese G, Adamsson Eryd S, Bodegard J, Cleland JG, Khordoc C, et al. Mortality, outcomes, costs, and use of medicines following a first heart failure hospitalization: EVOLUTION HF. *JACC Heart Fail*. 2023;11:1320-32.
31. Chaves WG, Diaztagle Fernández JJ, Sprockel JJ, Hernández JI, Benavidez JM, Henao DC, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada. *Acta Med Colomb*. 2015;39:314-20.
32. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghiane M, Greenberg B, et al. Organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J*. 2004;148:43-51.
33. Adams KF Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149:209-16.

The association between adipokines dysregulation and the occurrence of atrial fibrillation and obese patients, is it relevant?

La asociación entre la desregulación de adipocinas y el desarrollo de la fibrilación auricular en pacientes obesos, ¿es realmente relevante?

Elsa de la Chesnaye¹, Cristina Revilla-Monsalve¹, and Gerardo Rodríguez-Diez*²

¹Cardiovascular and Metabolic Diseases Research Unit, Siglo XXI National Medical Center, Mexican Social Security Institute; ²Electrophysiology and Arrhythmias Service, 20 de Noviembre National Medical Center, Institute of Social Security and Services for State Workers. Mexico City, México

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia, affecting approximately 33.5 millions of people worldwide. Unfortunately, the prevalence of this arrhythmia will increase within the following two decades, resulting in a higher mortality rate and a higher economic burden for public health services. Obesity, specifically central obesity, plays an essential role in developing AF by increasing pericardial fat and epicardial adipose tissue thickness, generating a chronic inflammation state where dysregulation of the serum concentration of several proinflammatory proteins occurs and indirectly promotes AF. Therefore, recent research has focused on analyzing the circulating concentration of different molecules, including pro and anti-inflammatory adipokines, and their association with AF. Herein, we review several studies addressing the association of adipokines with the onset or recurrence of AF to establish such association as a potential biomarker for the prevention or adequate treatment of this arrhythmia. We concluded that the insight into this topic is very controversial and needs further research.

Keywords: Atrial fibrillation. Obesity. Adipokines. Inflammation. Biomarkers.

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común, la cual afecta aproximadamente al 33.5 millones de la población mundial. Desafortunadamente esta prevalencia aumentará en las próximas dos décadas, lo que resultará en una mayor tasa de mortalidad y una mayor carga económica para los sistemas de salud pública. La obesidad, específicamente la obesidad central, juega un papel esencial en el desarrollo de la fibrilación auricular, al aumentar tanto el volumen de grasa pericárdica como el grosor de la grasa epicárdica, lo que contribuye a generar un estado de inflamación crónica donde se produce una desregulación de la concentración sérica de varias proteínas proinflamatorias que indirectamente promueven la FA. Por ello, investigaciones recientes se han centrado en analizar la concentración circulante de diferentes moléculas, incluidas las adipocinas pro y anti-inflamatorias, y su asociación con la fibrilación auricular. En este trabajo se revisan varios estudios que abordan la asociación de las adipocinas con la aparición o recurrencia de la fibrilación auricular para establecer dicha asociación como un potencial biomarcador para la prevención o el tratamiento adecuado de esta arritmia. Llegamos a la conclusión de que la información sobre este tema es controversial y requiere ahondar en su investigación.

Palabras clave: Fibrilación auricular. Obesidad. Adipocinas. Inflamación. Biomarcadores.

*Correspondence:

Gerardo Rodríguez-Diez

E-mail: dr.gerardord@gmail.com/

gerardorodriguezdiez@yahoo.com.mx

Date of reception: 14-02-2024

Date of acceptance: 25-04-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000035

Available online: 13-11-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):49-54

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is a supraventricular arrhythmia characterized by a disorganized electrical atrial activity resulting from a dysregulation of the atria's excitation process and the irregular activation of the cardiac ventricles¹. It is the most common cardiac arrhythmia, affecting 33.5 millions of individuals worldwide. Unfortunately, this prevalence is increasing so much that it will be duplicated by 2040²⁻⁴. In general, AF is a degenerative, progressive, and multifactorial disease, often associated with other cardiovascular alterations such as hypertension, ischemia, or structural modifications of the heart, increasing the risk of stroke and death. This arrhythmia is an electrophysiological pathology that presents a dynamic progression from paroxysmal to permanent AF, mainly because of molecular, ionic, and structural remodeling⁵.

AF and obesity

Due to its high prevalence, obesity is a severe global health problem (41.9%)². Because this pathology is closely associated with the development of AF, this arrhythmia is also on the rise within the obese population⁶. Specifically, pericardial fat volume increases the risk for this condition because it correlates with left atrial enlargement and electrical abnormalities⁷. Pericardial fat comprises paracardial adipose tissue and epicardial adipose tissue (EAT); the latter is near the myocardium, which enables paracrine signaling between EAT and the myocardium. Because EAT secretes different adipokines, a high-fat percentage in the epicardium could dysregulate this adipokine synthesis and promote macrophage infiltration within the cardiac tissue, which in turn could predispose to the development of AF⁸⁻¹¹. Several studies pointed out a direct and independent association between EAT abundance and the occurrence of this arrhythmia^{10,11}.

Moreover, EAT can promote fibrosis within the atrial myocardium by synthesizing and secreting profibrotic factors, such as IL-6, 8, 1 β , and TNF- α , as well as several members of the transforming growth factor- β superfamily, as activin A which pertain fibrotic effects on the myocardium¹²⁻¹⁴. Likewise, the activation of non-canonical WNT signaling pathways promotes myofibroblast and metalloproteinase activation or the expression of genes involved in this inflammatory process, leading to AF¹⁵.

Association of adipokines circulating concentrations with the onset or re-emergence of AF

Adipokines are essential in different physiological mechanisms, including cardiovascular function¹⁶. Thus, adipokine dysregulation could contribute to the development of AF. Although the precise mechanisms by which adipokines participate in the development of this arrhythmia have not been completely elucidated, several studies have addressed this issue by describing the association between anti-inflammatory and proinflammatory adipokines and the surge of AF¹⁷.

Several studies associate adipokines, like adiponectin and apelin, with cardioprotective effects against AF. On the contrary, other associate adipokines, like resistin and lipocalin-2 or neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), with the development of cardiac pathologies¹⁷.

Because several studies have reported contradictory associations between these adipokines and the presence of AF, we decided to gather information regarding such association under impaired metabolic conditions (Table 1). To write this review, we selected scientific articles related to this topic published in the PubMed database of the National Library of Medicine from the National Center for Biotechnology Information. As search strategy, we employed MeSh (Medical subject headings) using the words adipokines and AF, plus the word review. No filters were applied to retrieve the articles.

Adiponectin

Adiponectin is an anti-inflammatory, anti-atherogenic, insulin-sensitizing adipokine vital in several metabolic pathways, including triggering through the adipoR1 receptor, a specific type of T-channels (Cav3.2) within the trigeminal ganglion neurons responsible for the nociceptive behavior in mice¹⁸. This 30 kDa multimeric protein is mainly synthesized within white adipose tissue but is also present in others, including cardiac tissue¹⁹. To establish the association of serum concentrations of four adipokines with AF or the risk of developing it, Peller et al. (2020)²⁰ quantified baseline serum levels of adiponectin, leptin, resistin, and tumor necrosis factor- α in diabetic patients with or without AF. Patients with known AF presented higher baseline levels of adiponectin and resistin than those without it, whereas the two groups did not differ in leptin and tumor necrosis-alpha. Moreover, no significant association was determined between adiponectin

Table 1. Studies reporting an association between adipokines' serum concentration and atrial fibrillation

Adipokine	Studies reporting a positive association with atrial fibrillation	Studies reporting a negative association with atrial fibrillation	Studies reporting a non-statistically significant association with atrial fibrillation
Adiponectin	Peller, et al., 2020 Ermakov, et al., 2016 Macheret, et al., 2015 Shimano, et al., 2008		Peller, et al., 2020
Apelin		Ellinor, et al., 2006 Gurger, et al., 2014 Salska, et al., 2018 Bohm, et al., 2021	Kim, et al., 2020
Resistin	Peller, et al., 2020 Samanidis, et al., 2020 Chang, et al., 2020 Rachwalk, et al., 2023		Muse, et al., 2015
NGAL	Mlodawska, et al., 2017		Sonmez, et al., 2014

concentration and the development of AF after a 5.4-year patient follow-up. In contrast, a study on female patients with controlled diabetes described the strong association between high adiponectin levels and the risk of developing AF²¹. Likewise, another study also described a strong association between high circulating adiponectin levels and an increased risk of AF onset in elderly patients without a previous diagnosis of cardiovascular diseases²². Moreover, following these two previous studies, Shimano et al. (2008)²³ compared adiponectin serum levels among patients with persistent or paroxysmal AF with the corresponding serum levels of healthy patients, stating that patients with persistent AF had the highest serum levels of adiponectin, followed by those corresponding to patients with paroxysmal AF and finally those of healthy patients. The latter constitutes a paradox since adiponectin is considered an anti-inflammatory, insulin-sensitizing, anti-atherogenic adipokine; therefore, its high circulating levels are usually associated with advantageous health conditions. Many researchers have addressed this inconsistency, reaching the following conclusions: high serum levels of adiponectin in heart patients are caused by other inflammatory processes to counteract the damaging effects of such inflammation²⁴. Alternatively, an increase in adiponectin concentration under adverse health conditions could result from a deficient regulation of adiponectin signaling mechanism often observed in elderly patients²⁵. However, the exact cause of adiponectin's increase in patients with some pathologies under which the adiponectin concentration is generally low has yet to be determined.

Apelin

Apelin is considered an adipokine due to its expression within the adipose tissue; nevertheless, this peptide hormone is present in various organs, including the heart²⁶. Apelin binds to a G-coupled membrane receptor (APJ) to trigger physiological processes such as homeostasis and energy metabolism²⁷. The apelin receptor was isolated in 1993; later, in 1998, Tatemoto et al. identified an endogenous ligand for this receptor within the bovine stomach, naming it apelin²⁸. The apelin gene translates into a prepropeptide with a secretory signal that, after cleavage, produces several active peptide forms that act on different organs on binding to the APJ receptor. The apelin isoforms 36 and 13 significantly participate in the cardiovascular system, making apelin-13 the most potent peptide²⁹. This isoform participates in several functions within the cardiovascular system, such as myocardial contraction, vascular relaxation, blood pressure regulation, and insulin sensitivity³⁰. On the other hand, the apelin receptor regulates ventricular excitability, conduction, contractility, and refractoriness³¹.

Interestingly, studies conducted on APJ knockout mice showed that these mice did not develop a heart at all, resulting in prenatal mortality³². On the contrary, the apelin knockout mice presented a full-term development³³. The latter suggests that the APJ receptor could bind to different ligands to trigger the corresponding mechanisms of action. In fact, in 2013, a second ligand for this receptor was discovered in zebrafish during its embryonic development. This ligand, named Elabela

for “epiboly late because endoderm late,” was found by two research groups^{34,35}, and apelin is also involved in cardiovascular function³⁶.

Because apelin participates in the action potential length through different ionic channels, both clinical and experimental studies have focused on the association between apelin concentration and the presence of AF; in the clinical studies, results appeared to be controversial since some described a decrease in apelin serum levels of patients with paroxysmal or persistent AF in comparison with the levels observed in patients with normal sinus rhythm³⁷⁻³⁹. In contrast, other studies reported reduced content within the right atrial appendages but no difference in serum apelin concentration between patients with and without AF⁴⁰. Based on the fact that apelin negatively regulates oxidative stress due to elevated NADPH oxidase activity, experimental studies conducted on apelin knockout mice revealed that NADPH oxidase activity increased in apelin knockout mice in comparison with the activity observed in WT controls⁴¹; it is necessary to consider that while studies on animal models demonstrate that apelin is directly involved in preventing *in situ* oxidative stress and possibly in preventing AF, a change in apelin serum levels does not necessarily imply the development or recurrence of this arrhythmia.

Resistin

Resistin is an adipokine widely associated with insulin resistance and a chronic inflammatory state generated by metabolic dysregulation⁴². This protein comprises 106 amino acids with a 12.5 kDa weight, whose serum levels increase due to different cardiac diseases, including EAT augmentation, which is related to ventricular dysfunction and myocardial fibrosis that promotes AF^{43,44}. Nevertheless, as it occurs with the two adipokines mentioned above, clinical studies correlating the concentration of this adipokine with the risk of developing AF are contradictory. For instance, Muse et al. (2015)⁴⁵ cataloged resistin as an independent risk factor for several cardiac pathologies but not for AF. On the contrary, Samanidis et al. (2020)⁴⁶ reported that patients with permanent AF presented statistically higher resistin levels than those observed in the control subjects. Similarly, Chang et al. (2020)⁴⁷ also observed a higher resistin plasma concentration in patients with AF compared to the concentration of this adipokine in healthy subjects. Moreover, these authors indicated an independent and statistically significant correlation of resistin with the recurrence of AF following catheter

ablation. Furthermore, this study stated that plasma resistin was associated with other adipokines whose levels also increased with inflammation derived from fat accumulation (epicardial fat specifically) and metabolic dysregulation. In the same manner, to assess the relevance of measuring resistin levels to predict the onset of AF after cardiac surgery, Rachwalik et al. (2023)⁴⁸ conducted a study in which they quantitated resistin concentration from perivascular adipose tissue (PVAT) and plasma obtained from patients who underwent coronary artery bypass grafting; the results indicated a statistically significant correlation between high levels of resistin from both PVAT and plasma and the occurrence of AF after the surgical procedure, thus establishing this parameter as a possible marker for post-operative complications.

Lipocalin-2

Lipocalin-2, known as NGAL, is an adipokine expressed in various tissues. This 25 kDa protein, comprised of 198 amino acids, participates in many physiological mechanisms by binding to different ligands, including steroids, fatty acids, and pheromones, through its calix-like structure⁴⁹. To date, three different isoforms or variants of the lipocalin-2 protein have been characterized; moreover, the concentration within serum and plasma of these three isoforms (hLcn2, C87A, and R81E) is associated with the risk of developing cardiometabolic alterations, while an increment in the urine levels of all variants relates to renal dysfunction⁵⁰. Therefore, this adipokine is a biomarker for diagnosing and predicting outcomes in metabolic and kidney diseases. Its covalent binding identified it to the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human neutrophils⁵¹. Numerous scientific reports referred to NGAL as an anti-inflammatory adipokine whose circulating levels tend to increase during a pathological process^{52,53}. In this regard, different studies have reported the correlation of serum, plasma, and urine levels of lipocalin-2 with metabolic, immune, and cardiac disorders⁴⁹. Within the latter, several researchers reported the association between the rise of circulating NGAL levels and the occurrence of AF but as a comorbidity to chronic heart failure or renal dysfunction^{54,55}. Unfortunately, there are few studies describing its direct association with the occurrence of AF; in 2014, Sonmez et al., to associate new markers with the presence of AF, measured circulating levels of NGAL, Galectin-3, matrix metalloproteinase-9, N-terminal propeptide of Type III procollagen, Hs-Crp, and neutrophil-to-lymphocyte ratio and found that NGAL

concentration was the only one neither elevated nor statistically correlated with the presence of non-valvular AF⁵⁶. In contrast, Mlodawska et al. (2017)⁵⁷ reported the increment of the MMP-9/NGAL complex as a promising biomarker to predict the recurrence of AF in obese patients who underwent successful cardioversions. The main difference between these two studies was the BMI within the population study.

Conclusions

AF is the most common arrhythmia affecting millions of people worldwide. One of the main factors involved in the pathogenesis of AF is the presence of pericardial fat, which produces the dysregulation of pro and anti-inflammatory adipokines, whose alteration contributes to the structural remodeling and promotion of fibrosis within the myocardial atrium. Because fibrosis promotes AF, it is considered a prognostic factor for the emergence of AF or its progression and recurrence after pulmonary vein isolation. However, sometimes, the degree of fibrosis does not coincide with the state of AF; for example, there are patients with paroxysmal AF with a high degree of atrial fibrosis, and on the contrary, there are patients with persistent AF with a low degree of atrial fibrosis. Therefore, looking for early markers and associating them with the disease can help in the best selection of patients and the ideal time for catheter ablation since early ablation is also associated with interruption in the progression of fibrosis and AF. Unfortunately, to this day, the insight into this topic is very controversial and needs further research.

Funding

The authors received no specific funding for this work.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The study does not involve patient personal

data nor requires ethical approval. The SAGER guidelines do not apply.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Westerman S, Wenger N. Gender differences in atrial fibrillation: a review of epidemiology, management, and outcomes. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15:136-44.
2. Middeldorp ME, Kamsani SH, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation: prevalence, pathogenesis, and prognosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;78:34-42.
3. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* 2001;285:2370-5.
4. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121:948-54.
5. Sagris M, Vardas EP, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Tousoulis D. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics. *Int J Mol Sci.* 2021;23:6.
6. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 1994;271:840-4.
7. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016;22:S176-85.
8. Al Chekatie MO, Welles CC, Metoyer R, Ibrahim A, Shapira AR, Cytron J, et al. Pericardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:784-88.
9. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444:860-67.
10. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112:1821-30.
11. Thanassoulis G, Massaro JM, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Levy D, Ellinor PT, et al. Pericardial fat is associated with prevalent atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3:345-50.
12. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G, et al. Pericardial fat is associated with atrial fibrillation severity and ablation outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1745-51.
13. Hatem SN, Redheuil A, Gandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation: the perils of adiposity. *Cardiovasc Res.* 2016;109:502-9.
14. Greulich S, Maxhara B, Vandenplas G, de Wiza DH, Smiris K, Mueller H, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction. *Circulation.* 2012;126:2324-34.
15. Akoumianakis I, Polkinghorne M, Antoniadou C. Non-canonical WNT signalling in cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic implications. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:783-97.
16. Kapton-Cieślicka A, Postula M, Rosiak M, Peller M, Kondracka A, Serafin A, et al. Association of adipokines and inflammatory markers with lipid control in type 2 diabetes. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125:414-23.
17. Agbaedeng TA, Zacharia AL, Iroga PE, Rathnasekara VM, Munawar DA, Bursill C, et al. Associations between adipokines and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32:853-62.
18. Zhang Y, Wei Y, Zheng T, Tao Y, Sun Y, Jiang D, et al. Adiponectin receptor 1-mediated stimulation of Cav3.2 channels in trigeminal ganglion neurons induces nociceptive behaviors in mice. *J Headache Pain.* 2023;24:117-34.
19. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1321.
20. Peller M, Kapton-Cieślicka A, Rosiak M, Tymniska A, Ozieranski K, Eyi-leten C, et al. Are adipokines associated with atrial fibrillation in type 2 diabetes? *Endokrynol Pol.* 2020;71:34-41.
21. Ermakov S, Azarbal F, Stefanick ML, LaMonte MJ, Li W, Sharp KM, et al. The associations of leptin, adiponectin and resistin with incident atrial fibrillation in women. *Heart.* 2016;102:1354-62.
22. Macheret F, Bartz TM, Djousse L, Ix JH, Mukamal KJ, Ziemann SJ, et al. Higher circulating adiponectin levels are associated with increased risk of atrial fibrillation in older adults. *Heart.* 2015;101:1368-74.
23. Shimano M, Shibata R, Tsuji Y, Kamiya H, Uchikawa T, Harata S, et al. Circulating adiponectin levels in patients with atrial fibrillation. *Circ J.* 2008;72:1120-4.

24. Ouchi N, Walsh K. A novel role for adiponectin in the regulation of inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1219-21.
25. Kizer JR, Arnold AM, Strotmeyer ES, Ives DG, Cushman M, Ding J, et al. Change in circulating adiponectin in advanced old age: determinants and impact on physical function and mortality. the cardiovascular health study all stars study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65:1208-14.
26. Liu J, Liu M, Chen L. Novel pathogenesis: regulation of apoptosis by Apelin/APJ system. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2017;49:471-8.
27. Hu G, Wang Z, Zhang R, Sun W, Chen X. The role of apelin/apelin receptor in energy metabolism and water homeostasis: a comprehensive narrative review. *Front Physiol.* 2021;12:632886.
28. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;251:471-6.
29. Folino A, Montarolo PG, Samaja M, Rastaldo R. Effects of apelin on the cardiovascular system. *Heart Fail Rev.* 2015;20:505-18.
30. Li C, Cheng H, Adhikari BK, Wang S, Yang N, Liu W, et al. The role of apelin-APJ system in diabetes and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:820002.
31. Farkasfalvi K, Stagg MA, Coppen SR, Siedlecka U, Lee J, Soppa GK, et al. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;357:889-95.
32. Kang Y, Kim J, Anderson JP, Wu J, Gleim SR, Kundu RK, et al. Apelin-APJ signaling is a critical regulator of endothelial MEF2 activation in cardiovascular development. *Circ Res.* 2013;113:22-31.
33. Charo DN, Ho M, Fajardo G, Kawana M, Kundu RK, Sheikh AY, et al. Endogenous regulation of cardiovascular function by apelin-APJ. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297:H1904-13.
34. Chng SC, Ho L, Tian J, Reversade B. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell.* 2013;27:672-80.
35. Pauli A, Norris ML, Valen E, Chew GL, Gagnon JA, Zimmerman S, et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science.* 2014;343:1248636.
36. Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006;27:222-6.
37. Gurger M, Celik A, Balin M, Gul E, Kobat MA, Bursali KB, et al. The association between apelin-12 levels and paroxysmal supraventricular tachycardia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2014;15:642-6.
38. Salska A, Dziuba M, Salski W, Chizynski K, Zielinska M. Apelin and atrial fibrillation: the role in the arrhythmia recurrence prognosis. *Dis Markers.* 2018;2018:5285392.
39. Kim YM, Lakin R, Zhang H, Liu J, Sachedina A, Singh M, et al. Apelin increases atrial conduction velocity, refractoriness, and prevents inducibility of atrial fibrillation. *JCI Insight.* 2020;5:e126525.
40. Bohm A, Snopek P, Tothova L, Bezak B, Jajcay N, Vachalcova M, et al. Association between apelin and atrial fibrillation in patients with high risk of ischemic stroke. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:742601.
41. Foussal C, Lairez O, Calise D, Pathak A, Guilbeau-Frugier C, Valet P, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Lett.* 2010;584:2363-70.
42. Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334:1092-101.
43. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J.* 2015;36:795-805a.
44. Langheim S, Dreas L, Veschini L, Maisano F, Foglieni C, Ferrarello S, et al. Increased expression and secretion of resistin in epicardial adipose tissue of patients with acute coronary syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H746-53.
45. Muse ED, Feldman DI, Blaha MJ, Dardari ZA, Blumenthal RS, Budoff MJ, et al. The association of resistin with cardiovascular disease in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2015;239:101-8.
46. Samanidis G, Gkogkos A, Bousounis S, Alexopoulos L, Perrea DN, Perreas K. Blood plasma resistin and atrial fibrillation in patients with cardiovascular disease. *Cardiol Res.* 2020;11:286-93.
47. Chang TY, Hsiao YW, Guo SM, Chang SL, Lin YJ, Lo LW, et al. Resistin as a biomarker for the prediction of left atrial substrate and recurrence in patients with drug-refractory atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *Int Heart J.* 2020;61:517-23.
48. Rachwaik M, Matusiewicz M, Jasinski M, Hurkackz M. Evaluation of the usefulness of determining the level of selected inflammatory biomarkers and resistin concentration in perivascular adipose tissue and plasma for predicting postoperative atrial fibrillation in patients who underwent myocardial revascularisation. *Lipids Health Dis.* 2023;22:2.
49. Jaber SA, Cohen A, D'Souza C, Abdulrazzaq YM, Ojha S, Bastaki S, et al. Lipocalin-2: structure, function, distribution and role in metabolic disorders. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112002.
50. Li D, Li H, Bauer C, Hu Y, Lewis JR, Xu A, et al. Lipocalin-2 variants and their relationship with cardio-renal risk factors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:781763.
51. Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases. *Clin Sci (Lond).* 2018;132:909-23.
52. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem.* 1993;268:10425-32.
53. Kjeldsen L, Bainton DF, Sengelov H, Borregaard N. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Blood.* 1994;83:799-807.
54. Palazzuoli A, Ruocco G, Pellegrini M, De Gori C, Del Castillo G, Franci B, et al. Comparison of neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus B-type natriuretic peptide and cystatin C to predict early acute kidney injury and outcome in patients with acute heart failure. *Am J Cardiol.* 2015;116:104-11.
55. Ventoulis I, Mantziari L, Mouratoglou SA, Kamperidis V, Giannakoulas G, Ziakas A, et al. NGAL and ST2 levels in ambulatory patients with chronic heart failure. Clinical and echocardiographic correlates. *Scand Cardiovasc J.* 2015;49:213-9.
56. Sonmez O, Ertem FU, Vatankulu MA, Erdogan E, Tasa A, Kucukbuzcu S, et al. Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in non-valvular atrial fibrillation. *Med Sci Monit.* 2014;20:463-70.
57. Mlodawska E, Tomaszuk-Kazberuk A, Lopatowska P, Waszkiewicz E, Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, et al. Matrix metalloproteinase neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex predicts atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion in obese patients. *Cardiorenal Med.* 2016;7:11-20.

Surgical approach with minimally invasive intervention in lusoria dysphagia

Abordaje quirúrgico por mínima invasión en disfagia lusoria

Carlos Alcántara-Noguez^{1*}, Desireé Leines-Castelán^{1,2}, Aarón E. Buenabad-Hernández^{1,2},
Alejandra Contreras-Ramos², Sergio Ruiz-González¹, Patricia Romero-Cardenas¹,
and Alejandro Bolio-Cerdan¹

¹Department of Cardiac Surgery; ²Unit of Congenital Malformations, Developmental Biology, and Teratogenesis Laboratory. Federico Gómez Children's Hospital, Mexico City, Mexico

Abstract

The lusoria artery has a prevalence of 0.5-2% in the general population. The abnormal development of the aortic arch forms vascular rings around the trachea and esophagus, causing pressure on them and leading to characteristic symptoms such as chest pain, difficulty breathing, and/or swallowing. Conventionally, only the subclavian artery was severed to release the esophagus, as done in neonates. However, this can lead to long-term hypotrophy of the thoracic limb. The surgical intervention remains controversial, with limitations, and it is only to be performed when the patient presents with symptoms. In the following two cases, a two-stage minimally invasive approach is described: first, a left lateral minithoracotomy for lusoria artery sectioning, and second, a supraclavicular approach for reimplantation into the right carotid artery.

Keywords: Lusoria dysphagia. Minimally invasive intervention. Aortic arch.

Resumen

La arteria lusoria tiene una prevalencia del 0.5% al 2% en la población general. Se trata de un arco aórtico izquierdo con arteria subclavia derecha aberrante, resulta de la regresión del cuarto arco derecho y la aorta dorsal derecha proximal. La anomalía del desarrollo del arco aórtico forma anillos vasculares alrededor de la tráquea y el esófago ocasionando una presión hacia ellos y dar clínica característica de dolor torácico, dificultad para la respiración y/o deglución. Tradicionalmente solo seccionábamos la subclavia para liberar el esófago como se realiza en la edad neonatal, sin embargo, esto puede condicionar hipotrofia del miembro torácico a largo plazo. La intervención quirúrgica sigue siendo controvertida, con limitaciones y se decide realizarse cuando el paciente presenta sintomatología. En este reporte de dos casos se describe un abordaje por incisiones mínimamente invasiva en dos tiempos: primero por mini toracotomía lateral izquierda para sección de la arteria lusoria; segundo abordaje supraclavicular para reimplantación en la carótida derecha.

Palabras clave: Disfagia lusoria. Cirugía de mínima invasión. Arco aórtico.

*Correspondence:

Carlos Alcántara-Noguez
E-mail: dr.charlyalcantara@gmail.com

Date of reception: 05-04-2024

Date of acceptance: 13-06-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000072

Available online: 02-07-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):55-58

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

Introduction

A left aortic arch with an aberrant right subclavian artery, or lusoria artery, results from regression of the right fourth arch and the proximal right dorsal aorta, in combination with the persistence of the seventh intersegmental artery originating from the proximal descending aorta. The lusoria artery has a prevalence of 0.5-2% in the general population¹. The abnormal development of the aortic arch forms vascular rings around the trachea and esophagus, causing compression on them and leading to characteristic clinical symptoms such as chest pain, difficulty breathing, and/or swallowing. However, this symptomatology can be absent and the condition may be an incidental finding in imaging studies performed for other reasons².

Surgical intervention remains controversial and is only performed when the patient presents with symptoms. However, numerous surgical approaches have been described for symptomatic patients, and all of them have significant limitations³. Conventionally, the subclavian artery alone was severed to release the esophagus, as done in neonates. However, this can lead to long-term hypotrophy of the thoracic limb. Therefore, reimplantation of the subclavian artery has become a very good option for this pathology. A technique involving a dual approach has been adopted by our group: the first stage involves a left lateral minithoracotomy to provide vascular control of the aorta and subclavian artery, and the second stage involves a supraclavicular approach for reimplantation of the lusoria artery at the level of the right carotid artery (Fig. 1).

Case reports

Case 1

A 6-year-old female patient with turner syndrome has been undergoing treatment for gastroesophageal reflux disease with external medical management for the past 3 months. An endoscopy revealed a lax hiatus and suggestive images of gastroesophageal reflux disease. The patient also experienced recurrent pneumonia due to micro-aspirations and progressive dysphagia for solids and liquids. An angiotomography and 3D reconstruction were performed, which showed an aberrant right subclavian artery originating from the terminal portion of the aortic arch. The artery directed its course toward the esophagus, encircled it, and acted as a constricting ring in the wall. It was decided to perform a two-stage approach: first, a left lateral minithoracotomy for lusoria artery sectioning, and second, a supraclavicular

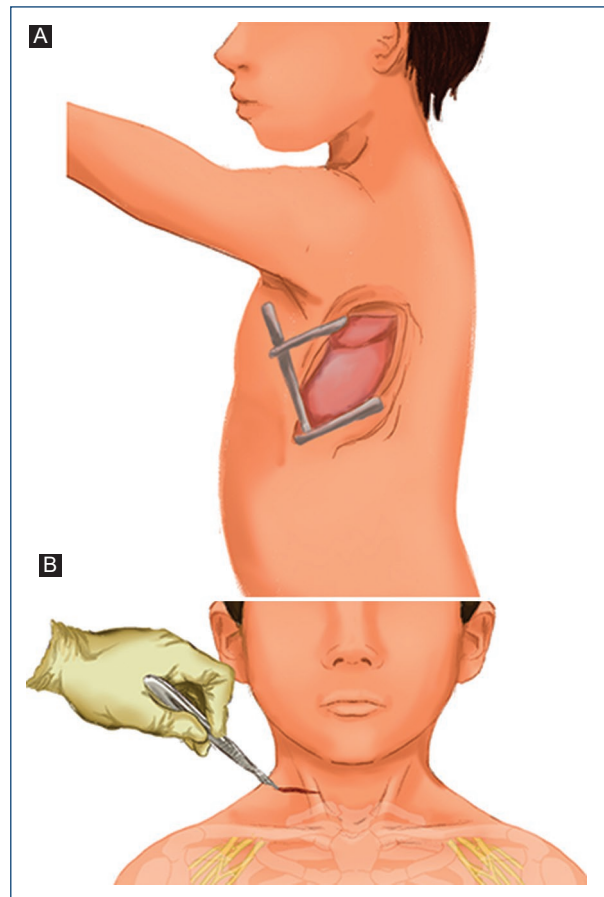


Figure 1. Surgical incisions. **A:** left lateral minithoracotomy for lusoria artery sectioning. **B:** a supraclavicular approach for reimplantation into the right carotid artery.

approach for reimplantation into the right carotid artery. Oral intake was initiated after 24 h without any complications, and after a 3-year follow-up, the patient did not present with any digestive symptoms.

Case 2

An 11-year-old female patient with suspected dysmorphic syndrome underwent evaluation due to recurrent pneumonia secondary to micro-aspirations. The patient had dysphagia for liquids. An angiotomography confirmed the diagnosis of an incomplete vascular ring due to an aberrant right subclavian artery and left aortic arch compressing the esophagus (Fig. 2). The option of lusoria artery sectioning with a termino-lateral anastomosis to the right carotid artery was also offered. The patient was discharged 12 days later with vital signs within normal percentiles, calm, conscious, and alert, with oxygen saturation above 92%, well-ventilated lung fields, and rhythmic heart sounds. There was no dysphagia for solids or liquids present.

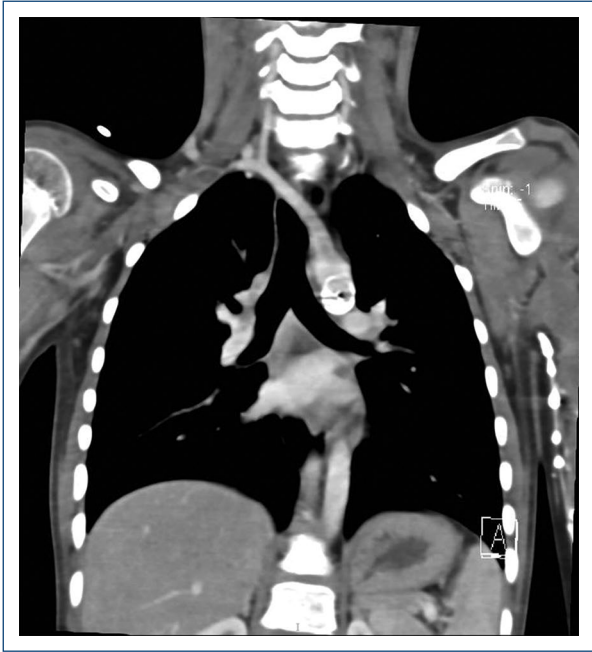


Figure 2. Computed tomography shows a complete vascular ring due to an aberrant right subclavian artery and left aortic arch.

Surgical technique

The patient undergoes anesthesia induction, and both left and right radial arterial lines are placed. First surgical stage: a left lateral minithoracotomy is performed, and the aberrant right subclavian artery originating directly from the descending aorta is identified. Vascular control is achieved, the artery is sectioned, and the aortic stump is sutured. The artery is dissected distally between adjacent structures, leaving a reference with suture material, and the thorax is closed. Second stage: the patient is repositioned in a supine position with cervical hypertension. A right supraclavicular approach is performed to locate the ipsilateral carotid artery. The suture material ends are identified and decompression of the esophagus is ensured, followed by a terminolateral anastomosis of the right subclavian artery to the carotid artery (Fig. 3). Heparinization with 50 U/kg of unfractionated heparin is performed before clamping.

Discussion

The usual procedure involves resection of the anomalous subclavian artery without reimplantation, resulting in decreased blood flow to the affected limb. There are various surgical procedures involving two incisions to achieve adequate reimplantation of the

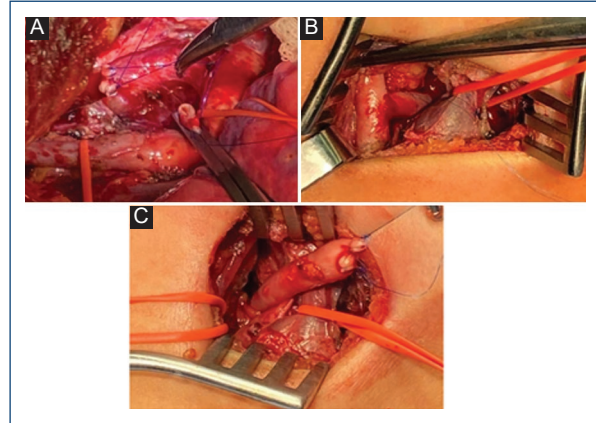


Figure 3. **A:** section and suture of aberrant subclavian artery, clamped aortic cord to perform suture and suture reins are left on the distal cord for identification in the cervical approach. **B:** cervical approach identified the reins of aberrant subclavian. **C:** end-lateral subclavian anastomosis to the left carotid artery.

lusoria artery, but they are often considered invasive. In a study by Nelson et al.⁴, two approaches were mentioned: one through a left lateral thoracotomy and a median sternotomy, which yielded favorable results. It should be noted that pediatric cardiothoracic surgeons are exposed to cervical dissections during catheter placement by venodissection, as well as cervical cannulation for venoarterial or venovenous extracorporeal membrane oxygenation, so they are familiar with the anatomical area. Therefore, we have adopted these minimally invasive incisions in our center. In the immediate post-operative period, we monitor the flow with invasive arterial lines, and after 1 month, a Doppler ultrasound is performed while the patient receives aspirin treatment.

Conclusion

The left aortic arch with an aberrant right subclavian artery, known as arteria lusoria, is a rare vascular anomaly but one that can have significant clinical implications. This condition can range from being asymptomatic to causing symptoms such as chest pain, difficulty breathing, or swallowing. An emerging and promising option is the reimplantation of the subclavian artery, using a dual approach technique that allows for adequate vascular control and precise reimplantation of the arteria lusoria. This approach has proven to be effective and less invasive compared to more traditional procedures involving larger incisions.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that the procedures followed complied with the ethical standards of the responsible human experimentation committee and adhered to the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. The procedures were approved by the institutional Ethics Committee.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's

confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Myers PO, Fasel JH, Kalangos A, Gailloud P. Arteria lusoria: developmental anatomy, clinical, radiological and surgical aspects. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2010;59:147-54.
2. Chaoui R, Rake A, Heling KS. Aortic arch with four vessels: aberrant right subclavian artery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:115-7.
3. Smith JM 3rd, Reul GJ Jr., Wukasch DC, Cooley DA. Retroesophageal subclavian arteries: surgical management of symptomatic children. *Cardiovasc Dis*. 1979;6:331-4.
4. Nelson JS, Hurtado CG, Wearden PD. Surgery for Dysphagia Lusoria in children. *Ann Thorac Surg*. 2020;109:e131-3.

Frecuencia de reacciones adversas cutáneas a medicamentos en la consulta externa de dermatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en un periodo de diez años

Frequency of cutaneous drug reactions in the outpatient dermatology clinic at the National Institute of Cardiology Ignacio Chávez over a ten-year period

Silvia Coria-Vázquez¹, Samantha Cruz-López², Katya Espino-Mier², Sonia M. Lara-Morales²,
María F. Suárez-Velázquez² y Rosa Ma. Lacy-Niebla^{3*}

¹Universidad Del Valle de México Campus Querétaro, Querétaro, Qro.; ²Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México; ³Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México. México

Resumen

Las reacciones adversas cutáneas a medicamentos o farmacodermias constituyen la forma más común de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), por lo que fue nuestro interés conocer su comportamiento epidemiológico en un hospital de tercer nivel en México. Establecimos su frecuencia en 61 pacientes, infantes y adultos, hospitalizados y de la Consulta externa de Dermatología en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH) en la Ciudad de México, en 10 años, y encontramos que la reacciones más frecuentes fueron la dermatitis acneiforme, la hiperpigmentación cutánea y el exantema maculopapular principalmente asociados a prednisona, hidroxycloroquina, cefalotina, amiodarona y complejo B, aunque con menos frecuencia registramos reacciones más graves, lo cual es consistente con otros reportes similares en nuestro país. La polifarmacia de la mayoría de los pacientes que presentaron estas RAM fue un factor determinante en su presentación. Es fundamental desarrollar habilidades para reconocer el cuadro clínico de estas dermatosis, con el fin de abordar correctamente cada caso y disminuir la morbimortalidad de las RAM.

Palabras clave: Fármacos. Reacción adversa a medicamentos. Reacción adversa cutánea a medicamentos. Farmacodermia.

Abstract

Cutaneous adverse drug reactions, or pharmacodermias, are the most common form of adverse drug reactions (ADR). It was our interest to know their epidemiological behavior in a tertiary hospital level in Mexico. We established the frequency of ADR in 61 infants and adults hospitalized patients and those seen in the outpatient Dermatology Clinic at the National Institute of Cardiology Ignacio Chávez in Mexico City (INCICH) over a period of 10 years. The most frequently diagnosed pharmacodermias were acneiform dermatitis, cutaneous hyperpigmentation and maculopapular exanthema mainly associated to prednisone, hydroxychloroquine, cephalothin, amiodarone and vitamin B-complex, although we registered less frequently more severe and hazardous reactions. These results were consistent with other reports in our country. Multiple drugs administered at a time was an important causative factor for the ADR. It is necessary for every practitioner to develop skills that permit the identification of these dermatoses in order to correctly manage each case and diminish the morbimortality associated.

Keywords: Drugs. Adverse drug reaction. Cutaneous adverse drug reaction. Pharmacodermia.

*Correspondencia:

Rosa Ma. Lacy-Niebla
E-mail: rosilacy@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 04-06-2024
Fecha de aceptación: 21-08-2024
DOI: 10.24875/ACM.24000107

Disponible en internet: 10-10-2024
Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):59-68
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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 Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como aquellas nocivas, no intencionadas y originadas a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento médico, independientemente del órgano afectado o el método de administración¹⁻³. Las reacciones adversas cutáneas a medicamentos o farmacodermias constituyen la forma más común de las RAM³. Se definen como cualquier cambio indeseable en la estructura o función de la piel, sus apéndices o membranas mucosas³.

En la patogenia de las farmacodermias se involucran mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. Los primeros ocurren como resultado de una reacción de hipersensibilidad (HS), principalmente tipo I mediada por IgE, y por la tipo IV mediada por linfocitos T⁴. Entre los mecanismos no inmunológicos se encuentran aquellos farmacológicos-tóxicos, comúnmente dependientes de la dosis y/o del tiempo⁵. Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos pueden simular otras enfermedades de la piel, representando un problema de salud pública al ser subdiagnosticadas⁶. En el mundo, del 2 al 3% de estas dermatosis requieren hospitalización y se estima que 1 de cada 1,000 pacientes hospitalizados en el mundo tiene una farmacodermia grave, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y el síndrome de hipersensibilidad a fármacos (SHF)⁷. Los pacientes con polifarmacia son los más susceptibles a desarrollar dichas entidades, ocurriendo en entre el 1 y el 3% de los pacientes multimedicados⁸.

En México se realizó un estudio en el año 2006 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en la Ciudad de México, que reportó una prevalencia de farmacodermias en pacientes hospitalizados del 0.7% y una tasa de mortalidad del 16.6% en aquellos con reacciones mucocutáneas graves. Reportaron un predominio en pacientes inmunosuprimidos y mayor riesgo en aquellos con diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico (LES)⁹.

En el año 2011, Hernández-Salazar et al. reportaron una prevalencia del 0.6% de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en el Departamento de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, también en la Ciudad de México, con predominio en mujeres (65.1%), al igual que el reporte de Chávez-Lemus del 2014 en el Centro Médico Nacional de Occidente

del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Guadalajara, Jalisco. Los fármacos responsables del primer informe fueron la trimetoprima con sulfametoxazol (12.3%), piroxicam (10.7%), carbamazepina (7.6%), y las dermatosis comúnmente encontradas, fueron los exantemas morbiliformes (25%), eritema pigmentado fijo (16%) y fotosensibilidad (16%), con comorbilidades tipo hipertensión arterial sistémica (28.5%) y diabetes *mellitus* tipo 2 (12.5%) sin reportar ningún deceso^{10,11}. En este último estudio se informó que el 34.4% de los pacientes hospitalizados a cargo del departamento de dermatología en el periodo de ocho años, presentó una farmacodermia y se reportó que la reacción más prevalente fue el síndrome de Brocq-Lyell o NET (32%), seguida del SSJ (14%), con una tasa de mortalidad del 24%, por ser farmacodermias graves. Dentro de las comorbilidades reportadas, destacaron la epilepsia (16.1%) y la diabetes *mellitus* (15%)¹¹.

A partir de un estudio epidemiológico del año 2021 en un hospital privado en el país, Moreno-López et al. reportaron que las farmacodermias representaron el 0.67% de la consulta dermatológica general y el 2.9% de las interconsultas en pacientes hospitalizados. En este mismo estudio, la prevalencia reportada fue de 5.28 por cada 1,000 pacientes hospitalizados, con predominio en el sexo femenino (65%) y una edad promedio de 49 años, siendo las cefalosporinas y las fluoroquinolonas los medicamentos mayormente asociados, seguidos por ranitidina, paracetamol y omeprazol¹². En población pediátrica, Hernández-Rosales et al. encontraron que la prevalencia de las farmacodermias en un hospital de tercer nivel en México fue el 1.7% de las consultas dermatológicas, la mayoría relacionadas con las penicilinas y sulfonamidas, siendo el sexo masculino el más afectado en este grupo etario⁹.

En los últimos años se ha incrementado la prevalencia de las farmacodermias debido a la polifarmacia, autoprescripción, la complejidad química de los medicamentos y la incorporación de otros a la industria. En este trabajo nos centramos en la prevalencia de las farmacodermias en los pacientes de la consulta externa y hospitalizados interconsultados al Departamento de Dermatología en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICh), con la intención de conocer los medicamentos causales más frecuentes en esta población de pacientes bajo polifarmacia de uso frecuente y estar alerta a las reacciones potenciales.

Como hemos comentado, la población de pacientes estudiada en el INCICh fue de alto riesgo debido a que una gran proporción contaba con polifarmacia. Definir el fármaco causal siempre es un reto en estos casos,

sin embargo los grupos farmacológicos frecuentemente asociados fueron los esteroides, antipalúdicos y antiarrítmicos.

Objetivo

Establecer la frecuencia de reacciones adversas asociadas a medicamentos que afectan a la piel y las mucosas e identificar el fármaco causal en pacientes de la consulta externa y hospitalizados interconsultados al Departamento de Dermatología en el INCICH en la Ciudad de México en un periodo de 10 años.

Método

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, en el que se incluyeron a todos los expedientes de pacientes de la consulta externa y hospitalizados interconsultados al Departamento de Dermatología en el INCICH, de cualquier edad y sexo, que presentaron efectos adversos o sospecha de reacción a fármacos con manifestaciones cutáneas o mucocutáneas en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2022.

Se obtuvo información de los pacientes desde los expedientes electrónicos y una base de datos con registro de las consultas por dermatología en el INCICH, seleccionando a los que presentaron sospecha o diagnóstico clínico y/o histológico de alguna reacción cutánea o mucocutánea medicamentosa. Las biopsias de piel se realizaron en los pacientes con diagnóstico clínico sospechoso de farmacodermia u otros diagnósticos diferenciales. Se realizó una base de datos con el programa de hojas de cálculo de Google, incluyendo el número de registro, sexo, edad, comorbilidades, fármacos administrados y un estudio histopatológico. Los criterios de inclusión fueron expedientes de pacientes con lesiones cutáneas o mucocutáneas compatibles con reacción a fármacos de cualquier edad y sexo, y pacientes ambulatorios de la consulta externa de dermatología e interconsultados de cualquier servicio del INCICH en el periodo del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2022. Se excluyeron los expedientes de pacientes con diagnóstico diferente al de farmacodermia y se eliminaron expedientes a los que no se pudo acceder para la recolección de datos, expedientes clínicos incompletos y expedientes con diagnóstico indefinido o no concluyente. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de datos. Al ser este un estudio transversal, no se establecieron criterios de seguimiento y sus resultados.

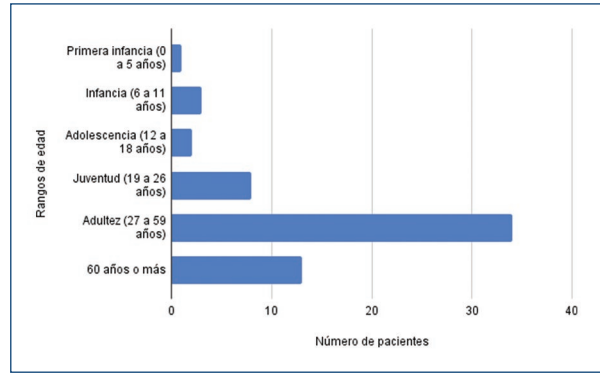


Figura 1. Distribución de las farmacodermias por grupos de edad.

Resultados

Desde el periodo del 1 de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2022, con un total de 2,072 consultas correspondientes a 1,290 pacientes, se seleccionaron 96 expedientes con diagnóstico de RAM o farmacodermia, de los cuales se excluyeron 35; de estos, se eliminaron seis por imposibilidad de acceso al expediente clínico, nueve por expediente clínico incompleto y 20 por diagnóstico indefinido o no concluyente.

Finalmente, se incluyeron 61 expedientes de pacientes, 35 de estos fueron mujeres (57.37%) y 26 hombres (42.62%). El grupo de edad más afectado fue la adultez (27-59 años); los niños y adolescentes representaron el 9.83% del total de los expedientes de pacientes, la infancia (6-11 años) representó el 6.55% y la adolescencia (12-18 años) el 2.27%. La edad promedio global fue de 41.8 años (Figs. 1 y 2). El diagnóstico clínico se confirmó con estudio histopatológico en 12 pacientes. La farmacodermia más frecuente fue la dermatitis acneiforme (Figs. 2 y 3), diagnosticada a 17 pacientes (27.86%) seguida de la hiperpigmentación medicamentosa (Figs. 2 y 4) con siete pacientes y exantema súbito maculopapular (Fig. 5) con seis pacientes (9.83%). Los principales fármacos asociados a estos padecimientos fueron los esteroides, los asociados en polifarmacia, los antibióticos, los antipalúdicos de uso reumatológico, complejo B y los antiarrítmicos. Los 13 pacientes con polifarmacia (22.4%) se encontraban en tratamiento principalmente con antiinflamatorios no esteroides (AINE), antihipertensivos, anticoagulantes, hipoglucemiantes y estatinas (Tabla 1), y las reacciones asociadas fueron eritema fijo pigmentado (EFP), reacciones urticariforme (Fig. 6) y maculopapular, eritema multiforme, eritrodermia (Fig. 7), vasculitis

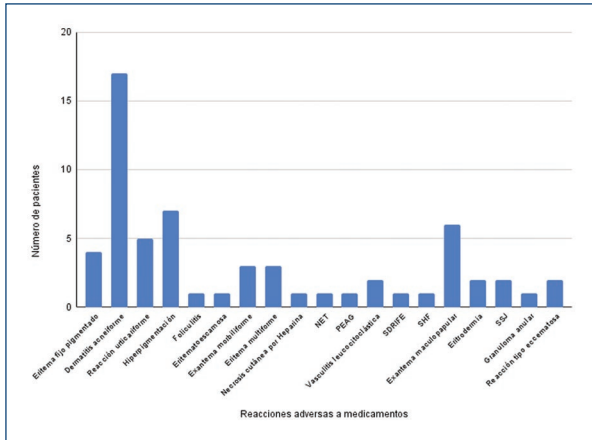


Figura 2. Número de pacientes por farmacodermia. NET: necrólisis epidérmica tóxica; PEAG: pustulosis exantemática aguda generalizada; SDRIFE: exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos; SHF: síndrome de hipersensibilidad a fármacos; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.



Figura 3. Dermatitis acneliforme asociada a esteroides.

leucocitoclástica (Fig. 8) y NET. De los seis pacientes pediátricos (9.83%), el sexo más afectado fue el masculino (66.66%), con edad promedio de 9.33 años, la farmacodermia más frecuente fue el EFP diagnosticado en dos de ellos (33.33%) y un caso respectivamente de pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), eritema multiforme, reacción de tipo urticariforme y eritematoescamosa. Los medicamentos mayormente asociados en la infancia (0-5 y 6-11 años) fueron el ácido acetilsalicílico y la cefalotina; durante la



Figura 4. Hiperpigmentación secundaria a hidroxiclороquina.



Figura 5. Exantema macular asociado a polifarmacia.

adolescencia (12-18 años) se asociaron la espironolactona y concentrados plaquetarios (Fig. 1).

Se analizaron las comorbilidades en los pacientes del INCICH, encontrando el LES como la más frecuente afectando a ocho pacientes (13.11%), seguida de cardiopatía isquémica en siete pacientes (11.47%), hipotiroidismo y dislipidemia cada uno con seis pacientes (9.83%), enfermedad renal crónica (ERC), diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensión arterial sistémica (HAS), cada una con cinco pacientes (8.19%).

También se evaluó la gravedad de la dermatosis tomando en cuenta el riesgo-beneficio respecto a la

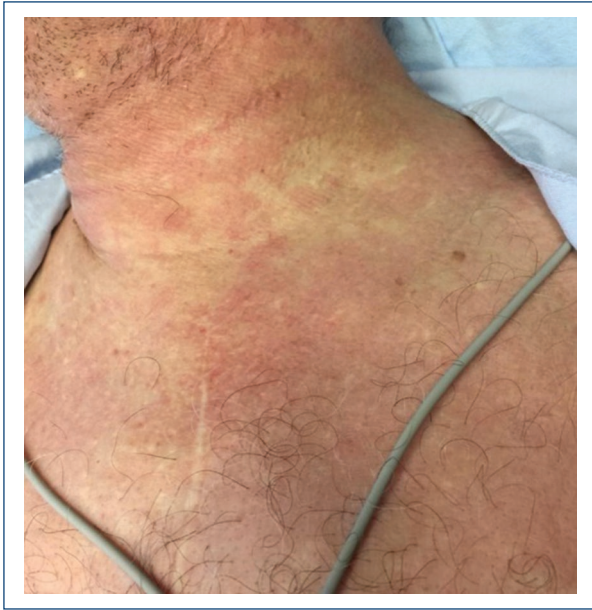


Figura 6. Reacción urticariforme asociada a polifarmacia.



Figura 7. Eritrodermia asociada a polifarmacia.

suspensión del medicamento asociado. En la mayoría de los pacientes se tomó la decisión de continuar con el tratamiento por ser indispensable para sus comorbilidades. En quienes se identificó el fármaco causal, este fue suspendido y sustituido, en su caso, por otro. En todos los casos se indicaron medidas generales del cuidado de la piel y en los necesarios se emplearon antihistamínicos o esteroides tópicos y/o sistémicos.

Discusión

Las farmacodermias son erupciones en la piel debido a drogas o medicamentos². Algunas causan daños menores y aproximadamente el 2% ponen en riesgo la vida⁷.

De acuerdo con la literatura, los antibióticos, AINE, anticonvulsivos, antihipertensivos, agentes biológicos

Tabla 1. Medicamentos asociados a las farmacodermias

Farmacodermias	Medicamentos asociados
Dermatitis acneiforme M:13 H:4	Prednisona, furosemida, levonorgestrel/etinilestradiol, complejo B, clobetasol, betametasona tópica
Hiperpigmentación M:7 H:0	Hidroxicloroquina, amiodarona
Exantema maculopapular M:3 H:3	Polifarmacia, teicoplanina, levofloxacino, amiodarona
Reacción urticariforme M:1 H:4	Polifarmacia, sulfonamidas, quinidina
Exantema fijo pigmentado M:2 H:2	Polifarmacia, espironolactona, AAS
Exantema morbiliforme M:1 H:2	Carbapenémicos, enoxaparina
Eritema multiforme M:2 H:1	Sulfonamidas, polifarmacia, concentrado plaquetario,
Eritrodermia M:1 H:1	Polifarmacia, anfotericina B
Síndrome de Stevens-Johnson M:1 H:1	Difenilhidantoína, sulfasalazina
Vasculitis leucocitoclástica M:1 H:1	Polifarmacia, betametasona IM
Reacción tipo eccematosa M:0 H:2	Polifarmacia, alopurinol
Pustulosis exantemática aguda generalizada M:0 H:1	Cefalotina
Exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos M:0 H:1	Vancomicina
Síndrome de hipersensibilidad a fármacos M:1 H:0	Alopurinol
Reacción eritematoescamosa M:0 H:1	Cefalotina
Necrólisis epidérmica tóxica M:0 H:1	Polifarmacia
Granuloma anular M:1 H:0	Metotrexato
Foliculitis M:0 H:1	Prednisona
Necrosis cutánea M:1 H:0	Heparina

Para considerar a un paciente bajo polifarmacia se tomó como referencia la definición de la Organización Mundial de la Salud: uso de cuatro o más fármacos simultáneamente de diferentes grupos. En polifarmacia, los grupos farmacológicos fueron los antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, carbapenémicos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas, bloqueadores de canales de calcio, antihistamínicos, glucósidos cardíacos, nitratos, corticosteroides, diuréticos de asa, antagonistas de receptor H2, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, hormonas, antagonistas de receptores adrenérgicos, antibióticos polipeptídicos, hipoglucemiantes orales, antipalúdicos de uso reumatológico, insulinas, analgésicos y antiarrítmicos.

y quimioterapéuticos son los principales responsables¹³, sin dejar de considerar que un fármaco puede producir diferentes manifestaciones cutáneas



Figura 8. Púrpura palpable por vasculitis leucocitoclástica asociada a betametasona intramuscular.

adversas. En este estudio, fueron los esteroides, los antibióticos, los antipalúdicos de uso reumatológico, los antiarrítmicos y el complejo B los principales causantes.

De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, los fármacos tienen la capacidad de inducir los cuatro tipos de reacciones inmunitarias, en las que los metabolitos actúan como haptenos a través de uniones covalentes a péptidos, modificándolos para convertirse en inmunogénicos para la inducción de una respuesta inmunitaria celular o humoral⁴.

La HS tipo I o mediada por inmunoglobulina (Ig) E se manifiesta con urticaria y angioedema. En las reacciones tipo II, los anticuerpos IgG o IgM interactúan con los antígenos en la membrana celular causando daño de esta con manifestaciones de tipo ampollas. Las reacciones tipo III (causadas con frecuencia por antibióticos) son mediadas por inmunocomplejos, los cuales se depositan en el tejido causando daños como

vasculitis y exantema. Por último, en las reacciones de tipo IV intervienen los linfocitos Th1 y Th2 activados manifestándose como una reacción tardía (como el exantema maculopapular, reacciones liquenoides, EFP, SJJ y NET)⁴.

Los mecanismos no inmunitarios son resultado de factores como toxicidad acumulativa, sobredosis, interacciones fármaco-fármaco, fototoxicidad y alteraciones metabólicas, sin dejar de considerar las reacciones de idiosincrasia⁵.

Tras la ingestión del fármaco asociado, las erupciones cutáneas pueden aparecer en horas (p. ej., urticaria y angioedema, reacciones de fotosensibilidad, PEAG, EFP, exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con medicamentos [SDRIFE]), días (como las maculopapulosas, exantemáticas, exfoliativas, las vasculitis, la necrosis cutánea inducida por anticoagulantes, eritema multiforme, SSJ y NET), semanas o meses (como el SHF, las dermatitis acneiformes, granuloma anular y las pigmentaciones cutáneas) o en años, lo que dificulta establecer la relación causa-efecto y el diagnóstico¹⁴⁻²⁷. En las reacciones de HS tipo I, después de la administración oral del fármaco, las manifestaciones cutáneas tienen una latencia de hasta 2 horas, sin embargo, en la administración parenteral su aparición es inmediata. El cuadro clínico se puede presentar o exacerbar de días a semanas después de su administración⁵.

Las manifestaciones en la HS tipo IV pueden iniciar tras 1 a 4 semanas de la ingesta o aplicación del fármaco. En la fase inicial existe un incremento en la expresión de marcadores de activación CD69, CD29, DR y antígeno cutáneo linfocitario de la piel en los linfocitos T de la sangre periférica^{4,28,29}. Por métodos de inmunohistoquímica se ha estudiado el perfil de citocinas expresado durante los primeros días de estas reacciones y se ha determinado que la perforina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la granzima B muestran una correlación positiva con la gravedad del padecimiento. En casos más complicados, a este grupo de citocinas se le agrega la expresión de Fas-L (CD95L)⁷.

Dentro de los factores de riesgo implicados para desarrollar una reacción cutánea adversa a fármacos se encuentran el sexo femenino, infecciones virales (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y herpes virus 6 y 7), fotoexposición, enfermedades renales, hepáticas o autoinmunes, neoplásicas, predisposición inmunogenética específica, metabolismo alterado de los fármacos, edad pediátrica debido a la alta frecuencia de automedicación y la edad geriátrica por las

comorbilidades en este grupo etario y la polifarmacia asociada. Se han determinado como factores de riesgo para el síndrome de hipersensibilidad con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, o SHF), la combinación de la superficie corporal total afectada > 35%, con la cuenta de eosinófilos > 6% y con los niveles de la proteína C reactiva de alta sensibilidad > 5 mg/l^{30,31}. De la misma manera, como los niveles de elafina (que puede elevarse en respuesta a la degradación tisular por los infiltrados neutrofílicos y en respuesta a interleucina [IL] 1 y TNF- α), IL-6 y TNF- α persistentemente elevados a los seis meses de la consulta dermatológica para pacientes oncológicos con erupciones morbiliformes que murieron en comparación con aquellos que permanecían vivos en el mismo periodo de tiempo. En el mismo estudio, la IL-6 y la IL-10 se asociaron con compromiso sistémico³¹. A pesar de que la atopia no se considera un factor de riesgo, se relaciona con un cuadro más grave. Respecto al fármaco, la dosis y su administración intermitente o prolongada son factores que favorecen la sensibilización a este^{2,29}.

En este reporte el sexo femenino fue el más afectado, representando al 57.4% de los casos encontrados, lo cual concuerda con la literatura^{32,33}. Una de las teorías que explican este predominio es la interrelación entre los sistemas endócrino e inmunitario debido al efecto hormonal dado por los estrógenos, los cuales favorecen la presentación antigénica al aumentar la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Otro efecto de estas hormonas es la liberación de IL-4, IL-13 e IL-15, las cuales polarizan a las células T hacia un perfil Th2, dando paso a la producción de IgE²⁹.

En cuanto a la edad, en los casos descritos en el INCICH encontramos un predominio en la adultez (27 a 59 años), lo que coincide con los resultados de otros estudios, que reportan un promedio de 49 años¹². En una serie de 51 pacientes con reacciones cutáneas adversas graves en un hospital de tercer nivel en Jamaica, las décadas más afectadas fueron la cuarta, la quinta y la sexta³³. Si bien la adultez no representa por sí misma un grupo etario de riesgo, en nuestro estudio la mayor parte de la muestra eran adultos, factor que pudo influir en los resultados obtenidos.

En un estudio realizado a nivel mundial en niños y adolescentes la prevalencia se reportó en hasta del 10.9% de pacientes hospitalizados y del 1.5% en pacientes ambulatorios³⁴, mientras que la prevalencia en el INCICH en estas edades fue del 9.83% de la muestra.

Dentro de la población estudiada, el 21.31% representó a los pacientes polimedcados, cuyo fármaco causal no pudo precisarse. A pesar de que las normas de tratamiento incluyen como primer paso la suspensión del medicamento del que se sospecha, esta medida podría ser riesgosa para estos pacientes, ya que cada uno puede ser imprescindible para el control de sus comorbilidades³².

En el estudio realizado en el INCMNSZ por Hernández-Salazar et al. se observó que las comorbilidades más frecuentemente relacionadas con las farmacodermias fueron el LES (14.6%), la infección por VIH (7.3%) y el linfoma no Hodgkin (7.3%)⁹. Al compararlos con nuestros resultados el LES continuó siendo la comorbilidad más frecuente (13.11%). En menor medida reportamos otros padecimientos como cardiopatía isquémica (11.47%), hipotiroidismo (9.83%), dislipidemia (9.83%), ERC (8.19%), HAS (8.19%) y diabetes tipo 2 (8.19%), lo que se explica por el tipo de pacientes que concentra cada instituto.

En este estudio las farmacodermias más frecuentes fueron la dermatitis acneiforme (27.86%), hiperpigmentación medicamentosa (11.47%) y el exantema maculopapular (9.83%). El predominio de la dermatitis acneiforme lo atribuimos a que un gran número de pacientes es referido por el servicio de reumatología y generalmente se encuentran en tratamiento con prednisona u otros esteroides, los cuales resultaron ser los principales causantes de esta farmacodermia. Otros medicamentos responsables fueron el complejo B, la furosemida y el levonorgestrel con etinilestradiol. Por otro lado, el caso del SDRIFE se asoció a vancomicina, hecho que no encontramos reportado previamente en la literatura.

En otras poblaciones, como la francesa, los tipos de reacciones más habituales contrastan con nuestros resultados, puesto que en estas las farmacodermias reportadas con mayor frecuencia son las exantemáticas (57%) y la eritrodermia (8%), en las que los fármacos implicados fueron los de uso cardiovascular y los AINE³³⁻³⁶. En el reporte de McNish et al., las reacciones más graves (SSJ, NET, sobreposición de SSJ/NET y SHF) se relacionaron con antibióticos y anticonvulsivantes³³.

Para el manejo inicial se debe realizar una historia clínica completa indagando sobre otros antecedentes de HS y medicamentos utilizados; deben considerarse la fecha de inicio, dosis, tiempo de vida media del fármaco y duración del tratamiento. No se debe dejar de lado el uso de suplementos, productos de medicina alternativa o de los considerados como «naturistas».

Una vez identificado el agente causal, se deberá averiguar la fecha de inicio de su administración y el tiempo de aparición de la dermatosis^{3,5}.

El objetivo es identificar el fármaco causal y retirarlo, con excepción de los casos en los que este sea imprescindible para el tratamiento de las comorbilidades, monitorizando la evolución de la farmacodermia¹. En caso de que se sospeche una reacción grave como SSJ, NET, SHF o PEAG se recomienda realizar una evaluación general en busca de daño o compromiso a otros órganos por medio de estudios de laboratorio que nos permitan identificar eosinofilia periférica, y monitorizar urea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y pruebas de coagulación, así como descartar causas infecciosas³⁵.

La biopsia cutánea será de utilidad para la identificación de ciertos hallazgos histopatológicos que apoyen los diagnósticos. En las reacciones cutáneas adversas a medicamentos se han identificado diversos cambios histológicos, entre los que se encuentran múltiples focos de inflamación y superposición de patrones (patrón inflamatorio perivascular, espongiótico, psoriasiforme, fibrosante, granulomatoso, vasculítico y tipo paniculitis). Asimismo, las células características encontradas en la epidermis y la dermis corresponden a los eosinófilos, mientras que los neutrófilos se ubican en la luz de capilares dérmicos con ectasia. Como hallazgos adicionales se incluyen la vacuolización basal, queratinocitos apoptóticos en la epidermis, daño vascular que resulta en la extravasación de eritrocitos y edema dérmico papilar. En caso de que el daño sea prolongado se podría alterar la maduración de los queratinocitos¹⁵.

Entre los cambios correspondientes a NET generalmente se encuentran células necróticas que darán lugar a necrosis epidérmica y separación de la epidermis de la capa subepidérmica, espongiosis y vacuolización de células basales, así como una escasa infiltración de células mononucleares en la dermis. En el caso de SHF lo más característico es la presencia de eosinofilia y aunque la histopatología no representa un dato de alta fiabilidad, se puede acompañar de linfocitos atípicos en el frotis de sangre periférica e infiltrado en la dermis. Los cambios presentados con la PEAG incluyen neutrofilia y leucocitosis, acompañada de pústulas subcórneas, edema e infiltrado polimorfo perivascular. La necrosis fibrinoide, polvo nuclear y el infiltrado neutrofílico perivascular e intravascular corresponden a los hallazgos histológicos que pueden identificarse en vasculitis.

Además de la histopatología, existen pruebas diagnósticas de utilidad tales como el ensayo de toxicidad

de linfocitos (p. ej., para SHF), pruebas de parche (para PEAG), inmunofluorescencia (depósitos de IgM, C3 y fibrina en vasculitis), así como detección de anticuerpos anticitoplasmáticos, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antihistona, que son apoyo para el diagnóstico^{7,29}.

A lo largo de los años se han hecho asociaciones entre diferentes polimorfismos del antígeno leucocitario humano (HLA) y la predisposición a presentar una farmacodermia, entre los que destacan HLA-B*1502 para SSJ/NET, HLA-B*58:01 para SHF, HLA-A30, B13 y Cw6 para EFP y HLA-DQB1*0301 asociado a eritema multiforme^{14,29,36-38}.

Se ha llevado este conocimiento a la práctica realizando pruebas genéticas con el objetivo de identificar individuos portadores de HLA de riesgo. Se realizó un estudio en pacientes con VIH para demostrar la utilidad de estas pruebas antes de iniciar un tratamiento con abacavir con la finalidad de prevenir reacciones cutáneas graves. Sin embargo, este estudio se calificó de calidad moderada, por lo que serían necesarios más ensayos clínicos que aporten evidencia suficiente para justificar la realización de estos exámenes como tamizaje³⁶.

Como se ha mencionado, las farmacodermias se consideran simuladoras de otras enfermedades de la piel, por lo que durante su abordaje se deben tomar en cuenta otros diagnósticos dependiendo de la entidad sospechada. Por ejemplo, en el caso de PEAG se deberá descartar psoriasis pustular (psoriasis de von Zumbusch), pustulosis subcórnea (enfermedad de Sneddon-Wilkinson), foliculitis infecciosa, exantema viral con pústulas secundarias, síndrome de Sweet o dermatosis subcórnea por IgA²⁹. Cuando se sospeche de SSJ, este deberá diferenciarse de eritema fijo generalizado con ampollas. Por otra parte, con la NET deberán considerarse la enfermedad injerto contra huésped y el síndrome de piel escaldada asociado a *Staphylococcus aureus*. Tomando en cuenta que este padecimiento puede acompañarse de xerostomía residual o queratoconjuntivitis, el síndrome de Sjögren será otro diagnóstico diferencial que considerar⁵. Los linfomas y pseudolinfomas, el síndrome de hipereosinofilia, el LES, la infección por micoplasma y los exantemas virales (hepatitis viral y mononucleosis infecciosa) son padecimientos que descartar para el diagnóstico de SHF³⁷.

Como parte del tratamiento, se evalúa la gravedad de las lesiones. Si se opta por continuar la administración del fármaco, se indican antihistamínicos y esteroides tópicos o sistémicos⁵.

En las reacciones graves, el tratamiento se basa en tres puntos: a) retiro del fármaco en cuestión; b) terapia

de soporte, y c) tratamiento específico. La terapia de soporte consiste en utilizar apósitos que prevengan el traumatismo de la piel (gasas con petrolato o nitrato de plata), que conserven la humedad y que favorezcan el proceso de reepitelización. Asimismo, se recomienda el uso de un antibiótico tópico. En conjunto con estas medidas se deberá controlar el dolor, prevenir infecciones e hipotermia, así como tener un monitoreo nutricional como parte del síndrome de insuficiencia cutánea aguda, si se presentara. El tratamiento específico consiste en la administración de corticosteroides, inmunosupresores, ciclosporina e Ig intravenosa según se requiera^{6,35}.

Actualmente las estrategias terapéuticas están evolucionando al uso de biológicos y moléculas anti-TNF, diferentes citocinas o aquellas moléculas que actúan en las vías de señalización de las cinasas Janus, considerando las características individuales de cada paciente³⁸.

Conclusiones

El enfoque de esta investigación fue determinar la frecuencia y los principales fármacos involucrados en las farmacodermias en el INCICH en la Ciudad de México, obteniendo resultados semejantes a la información reportada en la literatura de los estudios realizados en diferentes instituciones hospitalarias públicas y privadas en el país e internacionales, mencionados a lo largo del presente artículo. Una de las limitaciones de esta investigación es que, al tratarse de un estudio retrospectivo y transversal, no se establecieron criterios de seguimiento ni sus resultados. Por supuesto también limitaron el estudio los datos incompletos en los expedientes. Por otro lado, los resultados obtenidos no se pueden generalizar.

Es importante el desarrollo de habilidades que permitan identificar de manera temprana la presentación clínica de las farmacodermias con la finalidad de proporcionar el tratamiento adecuado.

Insistimos también en la importancia que tienen las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos a los programas permanentes de farmacovigilancia de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Financiación

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

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Rev Med Clin.* 2020;154(5):178-84.
2. Kommu S, Carter C, Whitfield P. Adverse drug reactions [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38261714>
3. Vora RV, Patel TB, Tandel JJ, Patel JK, Polra RV. Adverse cutaneous drug reactions at a rural-based tertiary health-care center in Gujarat: an eleven year study. *Ind Derm online J.* 2024;14(1):50-4.
4. Zheng L, Jin HB, Guan YY, Yang J. Pharmacovigilance of cutaneous adverse drug reactions in association with drugs and medical conditions: a retrospective study of hospitalized patients. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2022;23(1):62.
5. Lee AY. Immunological mechanisms in cutaneous adverse drug reactions. *Biomol Ther (Seoul).* 2024;32(1):1-12.
6. Bettuzzi T, Sanchez-Pena P, Lebrun-Vignes B. Cutaneous adverse drug reactions. *Therapie.* 2024;79(2):239-70.
7. Del Pozzo-Magaña BR, Liy-Wong C. Drugs and the skin: A concise review of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(8):1838-55.
8. Mockenhaupt M. Drug allergy and cutaneous adverse reactions. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;268:195-212.
9. Al Aboud DM, Nessel TA, Hafsi W. Cutaneous Adverse Drug Reaction. Adverse drug reactions [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422592>
10. Hernández A, Rosales SP, Rangel S, Criollo E, Archer C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res.* 2006;37(7):899-902.
11. Hernández SA, Vega ME, Hojyo TMT. Epidemiología de las reacciones adversas a fármacos en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Dermatol Rev Mex.* 2011;55(6):327-33.
12. Chávez-Lemus FA, Reynoso-von Drateln C, Rodríguez-Martínez N. Prevalencia de las farmacodermias en pacientes hospitalizados en el servicio de Dermatología de la UMAE del Centro Médico Nacional de Occidente. Periodo 2004-2012. *Dermatol Rev Mex.* 2014;58(4):339-45.
13. Ralph E, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet.* 2000;356(9237):1255-59.
14. Moreno LG, López BE, Díaz EJ, Rodríguez FL, Solís A. Características epidemiológicas de farmacodermias en un hospital privado. *Act Med.* 2021;19(1):76-80.
15. Arenas R. Dermatitis medicamentosas. En: Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento.* 7a edición. Ciudad de México, México: McGraw-Hill; 2019. pp. 81-89.
16. Suástegui I, Campos KI, Domínguez J, Méndez S. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(1):64-70.
17. Owen CE, Jones JM. Recognition and management of severe cutaneous adverse drug reactions (including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens-Johnson Syndrome, and toxic epidermal necrolysis). *Med Clin North Am.* 2021;105(4):577-97.
18. Tempark T, John S, Rerknimitr P, Satapornpong P, Sukasem C. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: insights into clinical presentation, immunopathogenesis, diagnostic methods, treatment, and pharmacogenomics. *Front Pharmacol.* 2022;13:832048.

19. Isaacs M, Cardones A, Rahnama-Moghadam S. DRESS syndrome: clinical myths and pearls. *Cutis*. 2018;102(5):322-6.
20. Rodríguez B, Trejo N, Alfaro A, Rodríguez R, González D. Stevens-Johnson syndrome induced by paracetamol in a pediatric patient. *Dermatol Rev Mex*. 2021;65(6):991-8.
21. Harbaoui S, Litaïem N. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969572>
22. Nair PA, Saleh HM, Salazar FJ. Acneiform eruptions [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083685>
23. Dessinnoti C, Antoniou C, Katasambas A. Acneiform eruptions. *Clin Dermatol*. 2014;32(1):24-34.
24. Bahbouhi I, Aboudourib M, Hocar O, Amal S. Vitamin B12 induced acneiform eruption. *Heliyon*. 2023;9(5):e16120.
25. Trejo JR, González M, Figueroa E, Marín D. Granuloma anular diseminado. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2019;28(2):65-70.
26. Giménez R, Carrasco S. Drug-induced hyperpigmentation: review and case series. *JABFM*. 2019;34(4):628-38.
27. Hamri L. Hyperpigmentation induced by hydroxychloroquine. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13(4):e2023235.
28. Fischer LC, Sanhueza M. Hiperpigmentación cutánea y melanoniquia provocada por hidroxicloloroquina: primer caso reportado en Chile. *Actas Dermosifiliogr* 2020;111(9):771-2.
29. Arden-Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):283-93.
30. Choudhary R, Vinay K, Srivastava N, Bishnoi A, Kamat D, Parsad D, et al. Clinical, biochemical, and serologic predictors of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A prospective case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:901-9.
31. Mori Sh, Hickey A, Dusza S W, Lacouture ME, Markova A. Markers of systemic involvement and death in hospitalized cancer patients with severe cutaneous adverse reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:608-16.
32. Irigoyen ML, Rojo MI, Meyer RH, Leyva I, Zendejas VM, García AD, et al. Pruebas modificadas de degranulación de basófilos y factor de inhibición de migración de leucocitos en alergia a fármacos. Estudio de 2009 a 2014. *Rev Alerg Mex*. 2016;63(4):342-50.
33. McNish AJS, Ho JD, East-Innis ADC. Severe cutaneous adverse reactions in a tertiary care center in Jamaica. *J Am Acad Dermatol*. 2024;15:139-46.
34. Mockenhaupt M. Drug allergy and cutaneous adverse reactions. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;268:195-212.
35. Alfirevic A, Pirmohamed M, Marinovic B, Harcourt-Smith L, Jorgensen AL, Cooper TE. Genetic testing for prevention of severe drug-induced skin rash. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD010891.
36. Kroshinsky D. Adverse cutaneous reactions to medications. *Clin Dermatol*. 2019;38(6):605-6.
37. Gelincik A, Cavkaytar O, Kuyucu S. An update on the management of severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des*. 2019;25(36):3881-901.
38. Hung Sh-I, Mockenhaupt M, Blimenthal KG, Abe R, Ueta M, Ingen-Housz-Oro S, et al. Severe cutaneous adverse reactions. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10:30.

Obesidad y riesgo cardiovascular: una revisión para el clínico

Obesity and cardiovascular risk: a primer for the clinician

Diego Araiza-Garaygordobil¹, Mariana García-Villarejo¹ y Mauricio González-Arias^{2*}

¹Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México; ²Emergency Department, Metropolitan Hospital Center, New York Medical College, New York City, EE.UU

Resumen

La obesidad es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Esta revisión aborda la compleja interacción entre la obesidad y el riesgo cardiovascular, destacando la adiposidad disfuncional como un precursor crucial en el continuo cardiovascular metabólico renal. Se revisan los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, la importancia de la identificación del riesgo, de su correcta estratificación y las diversas estrategias de tratamiento disponibles, incluyendo intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que han probado reducir el riesgo cardiovascular. Se proporcionan herramientas prácticas y estrategias basadas en evidencia para mejorar el manejo clínico y los resultados de salud cardiovascular en esta población de pacientes particularmente vulnerable.

Palabras clave: Obesidad. Enfermedad cardiovascular. Adiposidad disfuncional. Estratificación del riesgo. Tratamiento farmacológico. Tratamiento no farmacológico.

Abstract

Obesity is a significant risk factor for the development of cardiovascular diseases. This review addresses the complex interaction between obesity and cardiovascular risk, highlighting dysfunctional adiposity as a crucial precursor in the metabolic renal cardiovascular continuum. The underlying pathophysiological mechanisms are reviewed, emphasizing the importance of risk identification and proper stratification, as well as the various available treatment strategies, including pharmacological and non-pharmacological interventions that have proven to reduce cardiovascular risk. Practical tools and evidence-based strategies are provided to enhance clinical management and cardiovascular health outcomes in this particularly vulnerable patient population.

Keywords: Obesity. Cardiovascular disease. Dysfunctional adiposity. Risk stratification. Pharmacological treatment. Non-pharmacological treatment.

*Correspondencia:

Mauricio González-Arias

E-mail: drmauricio@drmauriciogonzalez.com

Fecha de recepción: 04-07-2024

Fecha de aceptación: 20-09-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000123

Disponible en internet: 18-10-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):69-80

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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 enfermedad cardiovascular (ECV) representa una de las primeras causas de morbilidad en pacientes que viven con obesidad¹. Dentro del continuo cardiovascular metabólico y renal (cCMR) la adiposidad disfuncional destaca como causa fundamental desde etapas tempranas en el desarrollo de complicaciones renales, cognitivas, hepáticas y oncológicas; sin embargo, el mayor impacto en la sobrevida de los pacientes que viven con obesidad es por un incremento desproporcionado de ECV¹. A modo de ejemplo, se ha propuesto la prevalencia de obesidad como causa del aumento de la incidencia de insuficiencia cardiaca hasta en un 56%². Este problema constituye una verdadera urgencia en la salud pública.

Con el interés reciente derivado de los avances en el tratamiento farmacológico de la obesidad y su impacto significativo en la reducción de eventos cardiovasculares mayores, es necesario que el clínico identifique los mecanismos fisiopatológicos, las herramientas adecuadas para la estratificación de riesgo y el tratamiento óptimo que resulte en la reducción significativa del riesgo cardiovascular (RCV)³.

El propósito de la presente revisión es dotar al profesional de la salud de una visión integral de la información práctica necesaria y generar conciencia sobre la importancia de la ECV, la estratificación correcta del riesgo y las herramientas disponibles (farmacológicas y no farmacológicas) que pueden impactar en el pronóstico cardiovascular de los pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 24.9 kg/m².

Relación entre obesidad y riesgo cardiovascular

Múltiples estudios epidemiológicos han identificado un IMC > 30 kg/m² como factor de riesgo para un conjunto cada vez mayor de enfermedades crónicas que incluyen ECV, diabetes tipo 2 (DT2), enfermedad renal crónica, muchos tipos de cáncer y una serie de trastornos musculoesqueléticos⁴.

En 2021, los resultados de una cohorte prospectiva de 8,521 participantes del Reino Unido demostró que personas con obesidad sin otras comorbilidades tenían un riesgo sustancialmente mayor de DT2, enfermedad aterosclerótica, insuficiencia cardiaca, enfermedades respiratorias y mortalidad por todas las causas en comparación con las personas sin obesidad (*hazard ratio* [HR]: 1.22; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.14-1.31). En las personas que padecen obesidad,

más de un tercio se volvió metabólicamente poco saludable en tres a cinco años y adquiriendo un riesgo aún mayor de enfermedad aterosclerótica⁵.

En México, los resultados de la Ensanut 2022 reportan una prevalencia mayor al 75% de personas con sobrepeso y obesidad; destaca además que la obesidad abdominal se asocia al doble de riesgo de ECV en comparación con pacientes sin obesidad abdominal⁶. Así mismo, en un estudio que incluyó 28,934 adultos sin diabetes u otra enfermedad crónica y sin tratamientos hipolipemiantes de Ciudad de México se compararon las asociaciones de marcadores de adiposidad general, abdominal y gluteofemoral con biomarcadores metabólicos medidos por resonancia magnética, demostrándose relación directa con un perfil metabólico de alto riesgo para DT2 y ECV⁷.

En cuanto al resto de Latinoamérica, se estima que el 55% de los adultos en Brasil (2019), el 57% en Colombia (2015), el 68% en Argentina (2019) y el 74% en Chile (2018) padecen obesidad. Aún más inquietante es que hasta el 39% de los niños y adolescentes de México (2022), el 30% en Brasil (2013), el 22% en Colombia (2015), el 41% en Argentina (2019), el 53% en Chile (2022), el 22% en Colombia (2015)⁸, el 41% en Argentina (2019) y el 53% en Chile (2022) padecen sobrepeso y obesidad⁸.

Existen ocho principales determinantes de obesidad en Latinoamérica: el ambiente físico, la exposición alimentaria, el interés económico y político, la inequidad social, el acceso limitado al conocimiento científico, la cultura, el comportamiento contextual y la genética. De acuerdo con el Atlas Mundial sobre Obesidad 2023, las proyecciones entre 2020 y 2035 muestran que la obesidad de niños y adolescentes en países de medianos y bajos ingresos va a incrementar, y la proyección para obesidad en niños de países de altos ingresos será particularmente alarmante⁸.

A nivel mundial, el 41% de las muertes estuvieron relacionadas con el IMC y el 34% de los años de vida ajustados por discapacidad relacionados con el IMC se debieron a ECV entre personas que padecen obesidad. Casi el 70% de las muertes relacionadas con un IMC alto se deben a ECV. Aun en la ausencia de otras comorbilidades como dislipidemia, DT2 o hipertensión (antes denominada «obesidad metabólicamente saludable», término que hoy se desaconseja por falta de homogeneidad diagnóstica), la obesidad se ha identificado como una importante causa no isquémica de mortalidad cardiovascular y cada incremento de 5 unidades en el IMC confiere un riesgo un 16% más alto de muerte cardiaca súbita⁹.

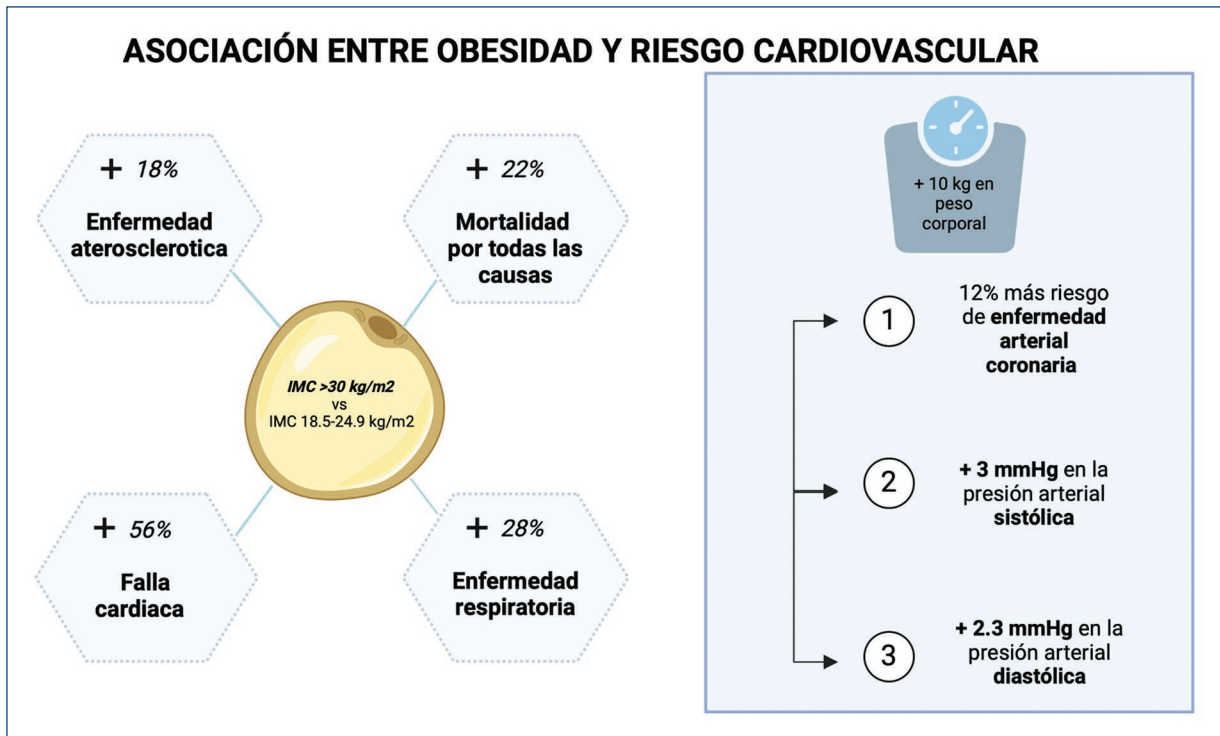


Figura 1. Relación entre obesidad y riesgo cardiovascular.

En México, un estudio prospectivo que incluyó a más de 115,000 pacientes con IMC > 25 kg/m² y sin diabetes, hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 7.0% u otras enfermedades crónicas, demostró que incluso arriba de 25 kg/m² (a diferencia de los 30 kg/m² citados a nivel mundial), cada incremento de 5 kg/m² representa un aumento del 30% en la mortalidad por todas las causas (HR: 1,30; IC95%: 1.24-a 1.36), particularmente en personas de entre 40 y 60 años¹⁰.

Los pacientes que padecen obesidad son propensos a fibrosis y edema de miocardio asintomáticos. En los individuos no diabéticos con obesidad, el aumento del IMC se asocia de forma independiente con el deterioro del tejido miocárdico¹¹. Los grandes estudios epidemiológicos sugieren que por cada unidad de incremento en el IMC existe un incremento de entre el 6 y 13% de riesgo relativo de una multitud de ECV que incluyen insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica y cardiopatía isquémica, entre otras¹² (Fig. 1).

Fisiopatología del daño cardiovascular en obesidad

La obesidad mantiene una relación compleja con el sistema cardiovascular: se reconoce como una causa

de aterosclerosis por medio de diferentes mecanismos que incluyen dislipidemia, hipertensión, síndrome de apnea obstructiva del sueño y DT2. Sin embargo, además de una clara asociación con dichas comorbilidades, el denominador común apunta hacia componentes más específicos del adipocito. Más recientemente, se ha destacado la relación entre la patogenia coronaria y la distribución del tejido adiposo, siendo el tejido adiposo visceral el de mayor impacto metabólico¹³ (Fig. 2).

El tejido adiposo es reconocido como un órgano endocrino activo, con la capacidad de sintetizar y liberar en la circulación una variedad de compuestos bioactivos, tales como hormonas, quimiocinas y citocinas, conocidas en conjunto como adipocinas. Este conjunto de adipocinas puede generar efectos nocivos en el sistema cardiovascular como disfunción endotelial, inflamación sistémica, anomalías en la respuesta inmunitaria, la homeostasis vascular, la angiogénesis, la sensibilidad a la insulina, y el metabolismo de la glucosa y los lípidos¹³.

El endotelio es un órgano complejo con funciones endocrinas importantes para el sistema cardiovascular. En caso de disfunción endotelial, se induce la quimiotaxis de las moléculas adherentes y la diferenciación de monocitos en macrófagos, un proceso crítico en la aterogénesis¹³. Por otro lado, se promueve la

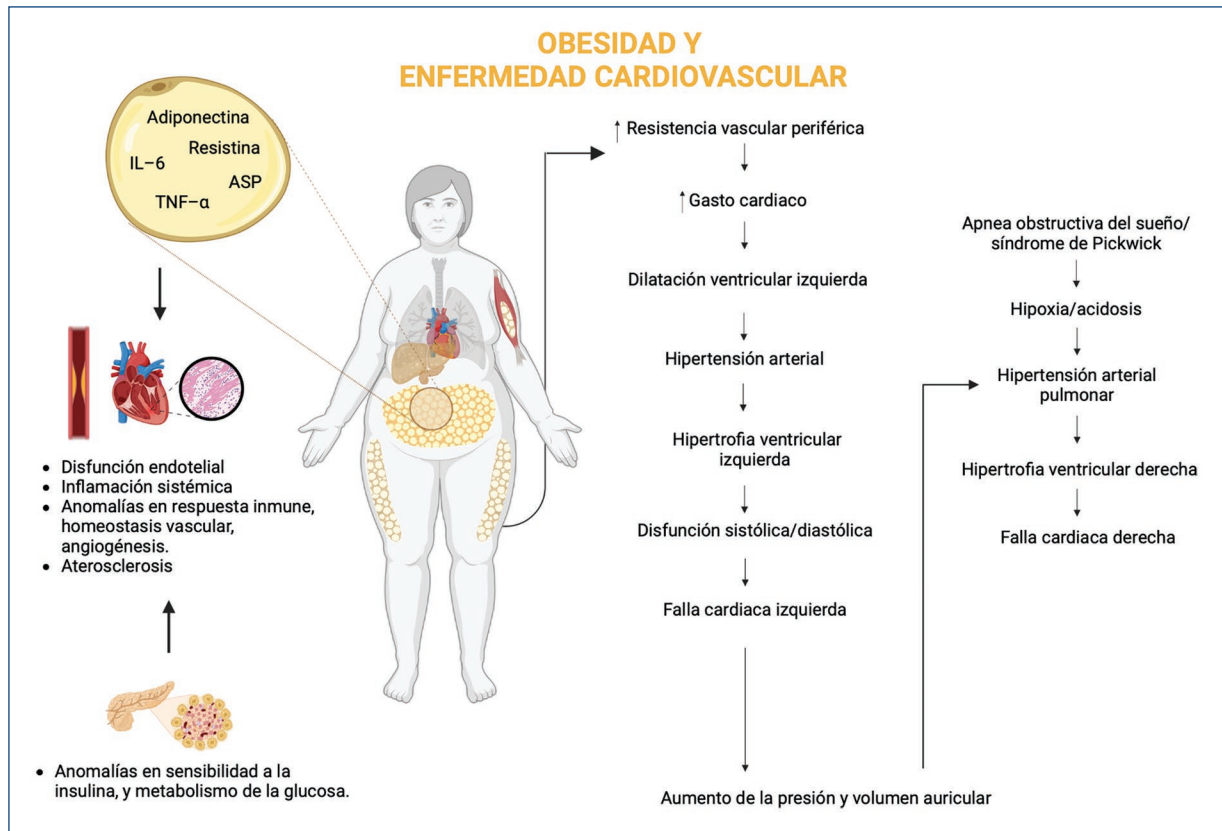


Figura 2. Fisiopatología del daño cardiovascular causado por la obesidad.

agregación plaquetaria y se reduce la disponibilidad del óxido nítrico, lo que favorece la trombosis debido a la disminución de la relación entre el inhibidor y el activador del plasminógeno 1. La inflamación se ha establecido como factor predictor y/o etiológico de ECV; la concentración elevada de proteína C reactiva (PCR) producida en el hígado se ha correlacionado significativamente con el aumento de interleucina 6 que produce el tejido adiposo y libera al torrente sanguíneo, propuesta no solamente como marcador de inflamación vascular, sino como inductor aterosclerótico¹³.

En consecuencia a los mecanismos antes mencionados, hoy se reconoce que la obesidad es causa de ECV y se asocia a un aumento del 5% en hombres y un 7% en mujeres por cada unidad de IMC¹⁴, así como mayor asociación entre un IMC más alto y el riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Específicamente, pacientes con sobrepeso y obesidad de clase 1 tenían un 38 y 56% más de riesgo, respectivamente, independientemente de otros factores de RCV¹⁵. La baja condición física se ha asociado con un riesgo significativamente mayor de insuficiencia cardíaca en todas las categorías de IMC hasta en un 50%¹⁶.

Abordaje práctico

La figura 3 (figura central) propone un marco de abordaje y tratamiento del RCV en pacientes que viven con obesidad. Se sugieren tres pasos: 1) reconocer - que la obesidad es una condición que se asocia a un mayor RCV; 2) estratificar - el riesgo individual e identificar los objetivos de tratamiento en cada paciente, y 3) tratar - tomando en cuenta un abordaje multidisciplinario incorporando terapia conductual, medidas del estilo de vida, fármacos y cirugía, según sea el caso.

Estratificación de riesgo cardiovascular en el paciente con obesidad

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda la estimación del riesgo de ECV en cada encuentro con el sistema de salud¹⁷ con el objetivo de establecer objetivos individuales y estrategias multidisciplinarias en la reducción de riesgo de eventos cardiovasculares a futuro. La evaluación o cribado del RCV puede ser oportunista o sistemático. El cribado oportunista, es decir, sin una estrategia predefinida, se lleva a cabo

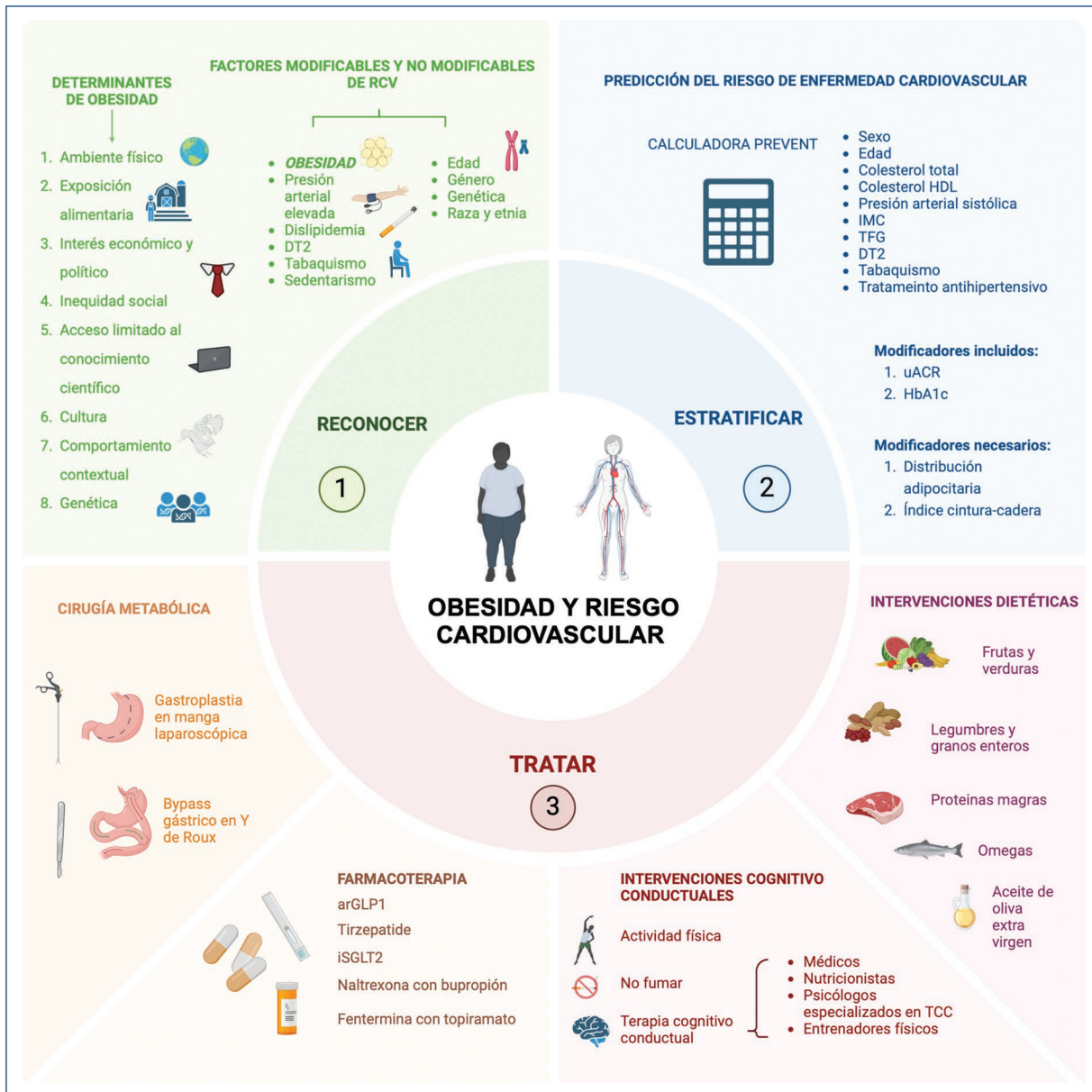


Figura 3. Propuesta de marco de abordaje y tratamiento del riesgo cardiovascular en pacientes que viven con obesidad.

cuando la persona acude a consulta por otro motivo. El cribado sistemático incluye el seguimiento a la población diana, incluyendo aquí a los pacientes que padecen sobrepeso u obesidad¹⁷.

Tanto el IMC como el perímetro de la cintura y el índice cintura-cadera mantienen relación con la ECV tras ser ajustados por los factores de riesgo convencionales¹⁷. Recientemente, la American Heart Association (AHA) publicó la calculadora PREVENT (*Predicting Risk of Cardiovascular Disease EVENTS*). Esta calculadora deriva del análisis de 25 bases de datos (N = 3,281,919) entre 1992 y 2017, en donde entre otros

factores mayores de riesgo de ECV se incluyó presión arterial sistólica, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, IMC y tasa de filtración glomerular estimada a un seguimiento mínimo a cinco años¹⁸.

La calculadora PREVENT de la AHA es una herramienta diseñada para evaluar el riesgo de eventos cardiovasculares en personas de entre 30 y 79 años sin antecedentes de ECV aterosclerótica, insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular. Está enfocada en la prevención primaria, es decir, en individuos que aún no han desarrollado estas enfermedades.

La calculadora incorpora, entre otros predictores para mayor personalización, el IMC y el índice de privación social, y pone sus resultados en el contexto del cCMR. Este síndrome, recientemente definido por la AHA, agrupa condiciones como la DT2 y la obesidad, que aumentan el RCV a medida que avanzan por sus diferentes etapas¹⁸.

Además, en el posicionamiento presidencial de la AHA sobre el cCMR, se recomienda tomar en cuenta el IMC y la obesidad como un factor causal de riesgo CV a futuro. Aún más, los autores de este posicionamiento recomiendan categorizar a los pacientes con sobrepeso y obesidad dentro del estadio I del cCMR, sabiendo que existen individuos con peso normal basado en IMC que podrían necesitar una clasificación más detallada¹.

Finalmente, a partir del estudio MESA podemos sugerir que más allá del IMC, el índice cintura-cadera, el perímetro de la cintura y la evaluación de la adiposidad visceral mediante tomografía computarizada (TC) un 28% mayor de riesgo de cCMR por cada 100 cm²/m de área de adiposidad visceral. Los individuos con un IMC normal pero mayor adiposidad visceral tenían más glucosa ($p < 0.0001$), menos adiponectina ($p < 0.0001$), más PCR de alta sensibilidad ($p = 0.02$) y mayor insulina ($p < 0.0001$), un fenotipo bioquímico similar a personas que padecen sobrepeso/obesidad¹⁹.

Por otra parte, parece ser que la composición corporal también tiene una implicación en la progresión de ECV. En un estudio retrospectivo que incluyó a 1,015 sujetos sometidos a evaluación seriada de puntaje de calcio con al menos un año de diferencia, se documentó que la abundancia de adiposidad visceral en relación con la adiposidad subcutánea ($> 30\%$) se asoció a un incremento sustancial en la progresión de enfermedad arterial coronaria (HR: 2.2; $p < 0.01$) y se mantuvo como un factor pronóstico independientemente del IMC o el perímetro de cintura²⁰. Sin embargo, algunas limitaciones al incluir la composición corporal como factor aditivo de RCV incluyen gran variabilidad de métodos para medir la composición corporal (TC, densitometría ósea, bioimpedancia, resonancia magnética, etc.) y la falta de puntos de corte específicos y universales.

Estrategias de tratamiento

El objetivo principal del manejo de la obesidad debe centrarse en la pérdida de tejido adiposo visceral sostenida a base de dieta y actividad física más allá de una reducción en el IMC. Las pautas más recientes del American College of Cardiology/AHA y Sociedad

Europea de Cardiología (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS) sobre la prevención primaria de las ECV reconocen específicamente las dietas basadas en plantas y mediterráneas, un mayor consumo de frutas, nueces, verduras, legumbres, aceites vegetales como los de oliva extra virgen, canola, etc., y proteínas animales o vegetales magras, y la ingesta regular de fibras vegetales solubles e insolubles inherentes, asociarse consistentemente con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas.

Si bien los cambios en el estilo de vida se asocian a innumerables beneficios a la salud en general²¹, cuando hablamos de RCV y obesidad, la pérdida de peso solo se refleja en la modulación del metabolismo lipídico y reducción de marcadores inflamatorios cuando se alcanza una reducción superior al 5%, y una reducción de eventos cardiovasculares cuando se alcanza una reducción de más del 10% del peso corporal²². Es por ello que para incidir sobre el RCV en pacientes que viven con obesidad, las intervenciones multifactoriales que incluyen actividad física, terapia nutricional, psicológica, fármacos y cirugía constituyen las formas de actuar vigentes.

Intervenciones dietéticas

Las elecciones dietéticas son en gran medida responsables de la prevalencia de pacientes con obesidad. Es común pensar en una dieta hipocalórica como la solución al problema de la obesidad. Pero la realidad de esta relación directa es compleja y pasa por alto la importancia de la calidad más que la cantidad de las calorías²³. La nutrición saludable tiene un impacto significativo en los factores de riesgo cardiometabólicos. Las guías de prevención recomiendan dietas ricas en frutas, verduras, legumbres, granos enteros y fuentes de proteínas magras, con una minimización de alimentos procesados, grasas trans y bebidas azucaradas²⁴. Componentes específicos de estas dietas, como los ácidos grasos omega-3 en el pescado, el aceite de oliva extra virgen (AOVE) y los antioxidantes en frutas y verduras, han demostrado efectos beneficiosos en la reducción de la inflamación y la mejora de los perfiles lipídicos, factores clave en la prevención de ECV²⁵.

Los estudios controlados han evidenciado los efectos positivos de estas dietas. Por ejemplo, el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) demostró que la adherencia a la dieta mediterránea, suplementada con aceite de oliva extra virgen o frutos secos, redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad

cardiovascular en un 30% en comparación con una dieta baja en grasas²⁶. Ambas versiones de la dieta mediterránea (suplementada con AOVE o frutos secos) han mostrado mejoras significativas en factores de RCV tanto clásicos como emergentes, incluyendo la presión arterial, la sensibilidad a la insulina, los perfiles lipídicos, la inflamación, el estrés oxidativo y la aterosclerosis carotídea. En particular, la dieta mediterránea suplementada con AOVE redujo de manera significativa la incidencia de DT2 entre los participantes no diabéticos, en comparación con el grupo de control²⁴.

Hallazgos recientes han identificado una firma metabólica de la dieta mediterránea que permite determinar objetivamente la adherencia dietética y predecir el riesgo de ECV. Patrones específicos del lipidoma, como las fosfatidilcolinas poliinsaturadas y los ésteres de colesterol, se asociaron inversamente con el riesgo de ECV, mientras que los monoacilglicéridos, diacilglicéridos y triacilglicéridos cortos se asociaron directamente con un mayor riesgo de ECV²⁷.

Otro claro ejemplo del impacto de la calidad nutricional sobre el RCV es el estudio *Lion-Heart*. Este investigó el impacto de una dieta mediterránea suplementada con ácidos grasos poliinsaturados en la prevención secundaria de ECV. Este estudio tuvo como objetivo determinar si esta intervención dietética podría reducir la mortalidad y mejorar los resultados cardiovasculares en pacientes con ECV establecida²⁸. El estudio *Lion-Heart* demostró una reducción significativa en la mortalidad por ECV (HR: 0.35; IC95%: 0.15-0.82) y la mortalidad total (HR: 0.44; IC95%: 0.21-0.92) durante un periodo de seguimiento de 46 meses para los pacientes que seguían una dieta mediterránea enriquecida con ácido alfa-linolénico. El estudio informó una reducción del 65-70% en los eventos de enfermedad coronaria, incluyendo tanto los resultados fatales como los no fatales, para los participantes que seguían la dieta mediterránea en comparación con aquellos que seguían una dieta prudente de tipo occidental²⁹.

Un gran reto es traducir resultados de estos estudios a diferentes partes del mundo. Implementar el patrón de alimentación mediterráneo en diversas culturas globales, con un enfoque particular en Latinoamérica, puede lograrse adaptando sus principios fundamentales a los alimentos frescos y locales de cada región³⁰. En Latinoamérica, esto implicaría el uso de frutas tropicales, legumbres autóctonas, verduras frescas, proteínas magras diversas y aceites vegetales como el de aguacate. Este enfoque promueve la salud cardiovascular respetando la diversidad cultural y la

disponibilidad de productos locales, facilitando la adherencia a una dieta saludable y sostenible.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) reconoce la importancia crucial de la educación en salud y fisiopatología desde las primeras etapas de la vida; es fundamental intervenir durante el embarazo y la lactancia en mujeres, así como en niños, para modificar entornos que propicien la obesidad. Dichas intervenciones no solo apuntan a la pérdida de peso posparto, sino también a la prevención de la obesidad infantil, problemáticas que están estrechamente interrelacionadas³¹.

Intervención cognitivo-conductual

El ejercicio físico, independientemente de la pérdida de peso, proporciona numerosos beneficios para la salud, especialmente para personas con sobrepeso y obesidad en riesgo de padecer ECV o con ECV actuales¹⁶. Sin embargo, mundialmente el grado de éxito en la implementación de estilos de vida cardiosaludables es bajo y limitado. Aunque se han logrado avances en la última década, solo el 0.1% de los adultos mayores de 20 años presentan comportamientos de salud ideales, definidos como el cumplimiento de las recomendaciones en cuanto a actividad física, dieta, IMC y no fumar²².

La brecha intención-conducta representa la discrepancia entre las intenciones de una persona de adoptar comportamientos saludables y la implementación real de dichos comportamientos. Este fenómeno es de particular interés en la promoción de estilos de vida saludables, incluyendo una dieta cardiosaludable y la pérdida de peso²³. A pesar de una clara intención de mejorar la salud, muchos individuos no logran traducir estas intenciones en acciones concretas, lo cual subraya la necesidad de intervenciones eficaces. Los factores que contribuyen a la brecha intención-conducta incluyen la falta de habilidades de autorregulación, la baja autoeficacia, la influencia de contextos sociales adversos, la percepción de barreras externas y la presencia de hábitos establecidos. Estos elementos dificultan la traducción de intenciones saludables en acciones concretas, subrayando la necesidad de intervenciones que aborden tanto los aspectos psicológicos como los contextuales¹².

Las terapias cognitivas conductuales (TCC) se han demostrado eficaces para reducir pensamientos y conductas asociados a la brecha intención-conducta³². Estas intervenciones abordan patrones de pensamiento y comportamientos disfuncionales que impiden

la adopción de hábitos saludables. Mediante técnicas como la reestructuración cognitiva, el establecimiento de metas específicas, el monitoreo del comportamiento y la gestión del estrés, la TCC ayuda a los pacientes a superar barreras psicológicas y a desarrollar habilidades prácticas para implementar y mantener cambios en el estilo de vida³³.

Para maximizar la efectividad de estas intervenciones, es esencial un enfoque multidisciplinario donde se incluyan médicos, nutricionistas, psicólogos especializados en TCC, entrenadores físicos y educadores en salud. Esta aproximación ha mostrado un éxito relativo en estudios a la hora de incrementar adherencia a una intervención de modificación de estilo de vida en niños que padecen obesidad³⁴. Abordar la brecha intención-conducta mediante intervenciones basadas en TCC, apoyadas por un equipo multidisciplinario, puede ofrecer asistencia en la implementación efectiva de un estilo de vida saludable, contribuyendo así a la optimización del RCV. Aunque debe decirse que no elimina todas las barreras sociales y económicas del individuo en la sociedad moderna.

Fármacos

Antes de considerar la farmacoterapia contra la obesidad, se debe realizar una evaluación exhaustiva centrada en la trayectoria de aumento de peso del paciente e intentos previos de pérdida de peso, además de una revisión objetiva con el fin de detectar cualquier comorbilidad y afección médica no diagnosticada relacionada con un aumento de peso o dificultad para su pérdida: esto incluiría hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño, síndrome de ovario poliquístico, hipogonadismo o la enfermedad de Cushing, entre otras³⁵, mismas que podrían requerir un tratamiento individualizado.

En la actualidad, los fármacos recomendados para el descenso de peso según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de EE.UU. son los agonistas de receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) liraglutida y semaglutida, un agonista dual de incretinas (tirzepatida), la combinación de naltrexona con bupropión y la combinación de fentermina y topiramato. Estos fármacos están aprobados para pacientes con un IMC \geq 29.9 kg/m² o con un IMC \geq 27 kg/m² que también tienen factores de riesgo o enfermedades concomitantes relacionados con la obesidad y para quienes modificaciones del estilo de vida no han tenido éxito³⁴.

La liraglutida y la semaglutida son fármacos de la clase arGLP-1. El GLP-1 es una hormona de la familia

de las incretinas, secretada principalmente por las células del intestino en respuesta a la ingesta de comida. Esta hormona estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, reduce la secreción de glucagón y aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. También regula el apetito y enlentece el vaciamiento gástrico, lo que incrementa la sensación de saciedad y de plenitud. Inicialmente los arGLP-1 se aprobaron para el tratamiento de la DT2. En la actualidad algunos se usan de manera exclusiva para este fin y otros, como la liraglutida y la semaglutida, pueden indicarse también para la pérdida de peso independientemente del diagnóstico de DT2 o no³⁶.

Los arGLP-1 han demostrado una mejoría en el perfil de factores de RCV y metabólico que incluyen reducciones en la presión arterial, mejoría en el perfil de lípidos y reducción de la HbA1c³⁷. En adición, han demostrado una reducción de peso que va del 6.0 al 8.0% en el programa de estudios clínicos fase IIIa en pacientes con obesidad (SCALE)³⁸⁻⁴².

Es muy importante destacar que al momento de esta revisión, los arGLP-1, específicamente la semaglutida inyectable semanal, es el único fármaco que ha demostrado reducción de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con obesidad en un estudio clínico aleatorizado doble ciego. A este respecto, el estudio más importante de reducción de eventos cardiovasculares en pacientes con obesidad y sin DT2 fue SELECT⁴¹. Este fue un estudio aleatorizado, multicéntrico y doble ciego que incluyó 17,604 pacientes; 8,803 recibieron semaglutida y 8,801 placebo, en pacientes con ECV preexistente y sobrepeso u obesidad sin DT2. La administración subcutánea semanal de semaglutida a una dosis de 2.4 mg fue superior al placebo para reducir la incidencia del compuesto primario de muerte por causas cardiovasculares, infarto al miocardio no fatal y EVC no fatal (HR: 0.80; IC95%: 0.72-0.90). En adición, durante un seguimiento medio de 39.8 meses, los pacientes tratados con semaglutida experimentaron una mayor y más marcada reducción de peso (9.39% al final del estudio) y del perímetro abdominal, y también de los valores de HbA1c, colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), triglicéridos y presión arterial⁴³. Este estudio resultó un parteaguas en la evidencia científica, pues ha demostrado que el tratamiento de la obesidad con arGLP-1 se asocia no solo a pérdida de peso y reducciones en parámetros de RCV, sino a una reducción en eventos clínicos mayores.

La tirzepatida es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y del péptido

insulinotrópico dependiente de la glucosa (GIP). En los estudios SURMOUNT III y IV demostró reducciones de peso de hasta un 24.5%, destacando seguimiento a dieta baja en calorías, ejercicio y sesiones de asesoramiento. Parámetros de RCV como colesterol total, c-LDL y colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) tuvieron reducciones significativas, del 13.7, 13.9 y 24.3% respectivamente⁴⁴. En el estudio SURMOUNT I, que incluyó pacientes con sobrepeso y obesidad y sin diabetes, se demostró el impacto de la tirzepatida en la reducción de la progresión a DT2 en el 94% de los pacientes incluidos durante 72 semanas de seguimiento⁴⁵. En el estudio SURPASS II, se comparó en 1,878 pacientes con DT2 y HbA1c 7.0-10.5% tirzepatida a dosis de 5, 10 y 15 mg frente a semaglutida 1 mg, demostrando la tirzepatida reducciones de peso corporal $\geq 5\%$ más rápido que la semaglutida 1 mg ($p < 0.006$); en cuanto a control glucémico, el tiempo medio para alcanzar HbA1c $\leq 6.5\%$ fue de 12.1 semanas para cada dosis de tirzepatida, en comparación con 15.7 semanas para semaglutida 1 mg⁴⁶. Finalmente, en un estudio *post hoc* de SURMOUNT-1, la reducción de RCV fue mayor para los pacientes que recibieron tirzepatida vs. placebo en el seguimiento a 72 semanas (de -23.5 a -16.4%)⁴⁷. Al momento de esta revisión se encuentra en desarrollo SURMOUNT MMO, un estudio en curso de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con una muestra planeada de $> 15,000$ pacientes y con el objetivo primario de evaluar el tiempo hasta la primera ocurrencia de cualquier evento adverso mayor, incluida la muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, revascularización coronaria o eventos de insuficiencia cardíaca que resulten en hospitalización o visitas urgentes (NCT-05556512). Su fecha estimada de término es en 2027.

Por otro lado, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) han demostrado beneficios cardiovasculares en pacientes con DT2, con insuficiencia cardíaca en todo el rango de fracción de eyección del ventrículo izquierdo y en enfermedad renal crónica (con y sin DT2)⁴⁸. Se recomiendan como terapia de primera línea en estos grupos y podrían tener efectos deseables, aunque modestos, en la reducción de peso corporal. Promueven la excreción urinaria de glucosa al inhibir la reabsorción de glucosa de la orina en el túbulo proximal del riñón (hasta aproximadamente el 50%), con una pérdida calórica que conduce a una pérdida de peso modesta⁴⁸.

Es crucial destacar que, en términos de pérdida de kilogramos de peso promedio, los iSGLT-2 alcanzan

entre 1.5 y 2 kg, los arGLP-1 entre 2 y 4 kg, y la combinación de ambos entre 3 y 5 kg. Entre los iSGLT-2, la canagliflozina a 100 mg ha mostrado el mayor impacto individual, logrando una reducción promedio de 2.8 kg en pacientes con obesidad sin diagnóstico de DT2⁴⁹. SELECT, con semaglutida inyectable, reportó que el promedio de pérdida de peso fue del 9.39%⁵⁰. Por otro lado, DURATION-8 demostró que la pérdida media de peso corporal fue mayor con la combinación de exenatida (arGLP) una vez a la semana y dapagliflozina (iSGLT-2) una vez al día en pacientes con DT2, comparado con las monoterapias individuales⁵⁰; estos fármacos pueden usarse de forma concomitante.

La naltrexona es un antagonista competitivo de los receptores opioides μ (μ), κ (κ) y δ (δ). El bupropión es un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina. Se postula que estos componentes presentan una acción sinérgica para la reducción de la ingesta de alimentos actuando en dos áreas cerebrales diferentes. Una de ellas es el hipotálamo (centro regulador del apetito) y la otra, el circuito dopaminérgico mesolímbico (sistema de recompensa)⁵¹. En el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico COR-II (*Contrave Obesity Research II*) se evaluaron 1,472 pacientes con obesidad o sobrepeso a lo largo de 56 semanas, utilizando una dosis de 32 mg de naltrexona. Se observó una notable reducción en los parámetros de riesgo cardiometabólico, que incluyen la disminución de peso en un 6.1%, perímetro de la cintura, resistencia a la insulina, c-HDL, triglicéridos y presión arterial sistólica, con un valor de $p < 0.0001$ en todos los casos⁵¹. Una revisión sistemática que incluyó 70 estudios comparando eventos cardiovasculares en pacientes que recibieron naltrexona, bupropión, naltrexona + bupropión vs. otros comparadores sugiere que esta combinación es segura desde el punto de vista cardiovascular⁵².

Finalmente, la fentermina es una amina simpaticomimética que incrementa el estímulo de la liberación hipotalámica de noradrenalina sin efectos detectables en la serotonina. Los estudios clínicos en humanos sugieren que los agentes simpaticomiméticos incrementan el gasto de energía. En animales, los simpaticomiméticos incrementan este gasto por medio del incremento de la termogénesis⁵³. El topiramato es un monosacárido sulfamato sustituido derivado de un azúcar natural, la d-fructosa anticonvulsivante por modificación de la excitación de los canales de sodio activados por voltaje y calcio, antagonizando los receptores del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) y aumentando las corrientes inhibitorias mediadas por el receptor del ácido gamma-aminobutírico.

Tiene varios mecanismos potenciales implicados en la pérdida de peso al actuar en el sistema nervioso central, entre ellos, reducir las ansias de comer de forma compulsiva o adictiva, y con activación de los receptores gabaérgicos puede disminuir la alimentación inducida por la noche y privación de alimento⁵³. En el estudio CONQUER, la combinación de fentermina-topiramato a dosis de 7.5/46 mg y 15/92 mg demostró reducciones de hasta -7.8 a -9.2% del peso corporal. Su perfil de efectos adversos (incluyendo boca seca, insomnio, ánimo depresivo, temblor y adormecimiento de extremidades) llevaron a la discontinuación al 12-19% de los pacientes. Es importante destacar además que se ha contraindicado el uso de fentermina-topiramato en pacientes con ECV establecida⁵⁴.

Cirugía metabólica y de control de peso

La cirugía metabólica busca corregir una comorbilidad, como la DT2 o la hipertensión arterial. Ante un IMC ≥ 40 kg/m², la AHA/American College of Cardiology/The Obesity Society sugieren que los pacientes que están motivados a perder peso y que no han respondido al tratamiento conductual con o sin farmacoterapia, con una pérdida de peso suficiente para lograr los objetivos de resultados de salud específicos a largo plazo, pueden ser candidatos a cirugía metabólica para mejorar la salud⁵⁵. Los dos procedimientos que se realizan con más frecuencia son la gastroplastia en manga laparoscópica y el *bypass* gástrico en Y de Roux. Los beneficios clínicos de la cirugía metabólica para lograr la pérdida de peso y aliviar las comorbilidades metabólicas se han atribuido en gran medida a cambios en las respuestas fisiológicas de las hormonas intestinales, el metabolismo de los ácidos biliares, la microbiota y el metabolismo del tejido adiposo⁵⁵.

La pérdida de peso media a los dos o tres años después de un procedimiento quirúrgico oscila entre el 20 y el 34% del peso corporal inicial. En estudios controlados se ha informado de una mejora significativa en los resultados de ECV, así como el riesgo de padecerlas y la mortalidad⁵⁶. Un estudio de cohorte retrospectivo que abarcó a 189,770 pacientes diagnosticados con obesidad u obesidad mórbida y sometidos a cirugía metabólica reveló una reducción significativa del 37% en el riesgo de mortalidad por todas las causas (HR: 0.63; IC95%: 0.60-0.66; $p < 0.001$) en comparación con el grupo de control. Además, se observó un riesgo un 54% menor de hospitalización por insuficiencia cardiaca de nueva aparición (IC95%: 0.44-0.49; $p < 0.001$), un riesgo un 37% inferior de infarto

(IC95%: 0.59-0.68; $p < 0.001$) y un 29% menos de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico (HR: 0.71; IC95%: 0.65-0.79; $p < 0.001$) en comparación con el grupo de control⁵⁷.

En relación con la grasa ectópica cardiaca y la obesidad mórbida, la disminución de la masa del ventrículo izquierdo ($12 \pm 18\%$) está correlacionada con el porcentaje de pérdida de peso ($r: 0.46$; $p = 0.03$), pero no con la reducción de la presión arterial. No se encontró correlación entre el porcentaje de pérdida de grasa ectópica cardiaca y el porcentaje de IMC, ni con la pérdida de grasa subcutánea. Después de la cirugía, el tratamiento antihipertensivo podría interrumpirse para cinco de ocho pacientes con hipertensión. Además, se observó que los pacientes con apnea obstructiva del sueño tuvieron una menor reducción de grasa epicárdica en comparación con la grasa visceral⁵⁸.

Es importante destacar que la evidencia científica de la cirugía metabólica y el RCV se fundamenta principalmente en extensas series observacionales, las cuales pueden estar sometidas a una amplia gama de confusores. Esto incluye factores específicos de apoyo mental, físico y social del paciente que podrían influir en la decisión de someterse o rechazar la cirugía bariátrica. Antes de proponer una cirugía de control metabólico, es necesario que los pacientes conozcan el cambio radical que implica en su alimentación y la necesidad de suplementación vitamínica, y por lo tanto, en el estilo de vida con esta opción terapéutica. Los cambios en el estilo de vida deben seguir siendo la columna vertebral de la terapia, incluyendo a aquellos pacientes sometidos a farmacoterapia, un dispositivo médico o cirugía metabólica.

Conclusiones

Nuestra revisión propone un marco de abordaje y tratamiento en tres pasos, incluyendo: 1) reconocer la relevancia del RCV en obesidad; 2) estratificar el RCV para identificar los objetivos individuales de tratamiento, y 3) tratar agresivamente la obesidad y las comorbilidades asociadas. Existen opciones terapéuticas que han demostrado reducción de marcadores de RCV (intervenciones dietéticas, fármacos) y reducción de eventos clínicos (fármacos [semaglutida] y cirugía de control metabólico) y que deben ser consideradas en el tratamiento activo del paciente con obesidad.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

D. Araiza-Garaygordobil informa haber recibido honorarios por conferencias de Abbott, Asofarma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Lundbeck, Novartis, Novo Nordisk, Silanes y Servier. Miembro de consejo asesor: Silanes, Servier, Novartis y Novo Nordisk. Becas de investigación: Novartis y Novo Nordisk.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.


Bibliografía

- Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606-35.
- Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120-33.
- Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, Cuevas A, Di Angelantonio E, Le Roux CW, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(17):2218-37.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011;377(9771):1085-95.
- Zhou Z, Macpherson J, Gray SR, Gill JMR, Welsh P, Celis-Morales C, et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia*. 2021;64(9):1963-72.
- Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solis C, Barquera S. Prevalencia de obesidad y factores de riesgo asociados en adultos mexicanos: resultados de la Ensanut 2022. *Salud Publica Mex*. 2023;65:s238-s247.
- Aguiar-Ramirez D, Herrington WG, Alegre-Díaz J, Staplin N, Ramírez-Reyes R, Gnatiuc LF, et al. Adiposity and NMR-measured lipid and metabolic biomarkers among 30,000 Mexican adults. *Commun Med*. 2022;2(1):143.
- Ferreira SRG, Macotela Y, Velloso LA, Mori MA. Determinants of obesity in Latin America. *Nat Metab*. 2024;6(3):409-32.
- Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Body mass index, abdominal fatness, and the risk of sudden cardiac death: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(8):711-22.
- Gnatiuc L, Alegre-Díaz J, Wade R, Ramirez-Reyes R, Tapia-Conyer R, Garcilazo-Avila A, et al. General and abdominal adiposity and mortality in Mexico City: a prospective study of 150 000 adults. *Ann Intern Med*. 2019;171(6):397.
- Zhao H, Huang R, Jiang M, Wang W, Chai Y, Liu Q, et al. Myocardial tissue-level characteristics of adults with metabolically healthy obesity. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(7):889-901.
- Lavie CJ, Neeland IJ. Is metabolically healthy obesity really healthy for the heart? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(7):902-4.
- López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M. Obesidad y corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140-9.
- Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(9):1129-42.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21).
- Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):441-7.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(5):429.e1-429.e104.
- Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation*. 2024;149(6):430-49.
- Shah RV, Murthy VL, Abbasi SA, Blankstein R, Kwong RY, Goldfine AB, et al. Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(12):1221-35.
- Lee H, Park HE, Yoon JW, Choi SY. Clinical significance of body fat distribution in coronary artery calcification progression in Korean population. *Diabetes Metab J*. 2021;45(6):974.
- Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. *Cell Metab*. 2016;23(4):591-601.
- Kris-Etherton PM, Petersen KS, Després JP, Anderson CAM, Deedwania P, Furie KL, et al. Strategies for promotion of a healthy lifestyle in clinical settings: pillars of ideal cardiovascular health: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(24).
- Conner M, Norman P. Understanding the intention-behavior gap: The role of intention strength. *Front Psychol*. 2022;13:923464.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11).
- Chen W, Zhang S, Hu X, Chen F, Li D. A review of healthy dietary choices for cardiovascular disease: from individual nutrients and foods to dietary patterns. *Nutrients*. 2023;15(23):4898.
- Martínez-González MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Corella D, Fitó M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: insights from the PREDIMED study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):50-60.
- Fernández-Lázaro CI, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Deep dive to the secrets of the PREDIMED trial. *Curr Opin Lipidol*. 2021;32(1):62-9.
- Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease: The Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):733-5.
- Sans S. Mediterranean diet, active lifestyle and cardiovascular disease: A recipe for immortality? *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(11):1182-5.
- Woodside J, Young IS, McKinley MC. Culturally adapting the Mediterranean Diet pattern - a way of promoting more 'sustainable' dietary change? *Br J Nutr*. 2022;128(4):693-703.
- Plan de acción mundial sobre actividad física 2018-2020. Más personas activas para un mundo sano [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2019 [citado el 7 de julio de 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/50904>
- Faries MD. Why we don't "just do it": understanding the intention-behavior gap in lifestyle medicine. *Am J Lifestyle Med*. 2016;10(5):322-9.
- Fenn K, Byrne M. The key principles of cognitive behavioural therapy. *InnovAiT Educ Inspir Gen Pract*. 2013;6(9):579-85.
- Vlaev I, Taylor MJ, Taylor D, Gately P, Gunn LH, Abeles A, et al. Testing a multicomponent lifestyle intervention for combatting childhood obesity. *BMC Public Health*. 2021;21(1):824.
- Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation*. 2016;133(2):187-225.
- Reid TJ, Korner J. Medical and surgical treatment of obesity. *Med Clin North Am*. 2022;106(5):837-52.
- Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging role of GLP-1 agonists in obesity: a comprehensive review of randomised controlled trials. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10449.
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Kempf M, et al. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.

39. Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414.
40. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-409.
41. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(7):687.
42. on behalf of the SCALE study group, Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes*. 2016;40(8):1310-9.
43. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32.
44. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, et al. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med*. 2023;29(11):2909-18.
45. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-16.
46. Viljoen A, Pantalone KM, Galindo RJ, Cui X, Huh R, Hemmingway A, et al. Time to reach glycaemic and body weight loss thresholds with tirzepatide in patients with type 2 diabetes: a pre-planned exploratory analysis of SURPASS-2 and SURPASS-3. *Diabetes Ther*. 2023;14(5):925-36.
47. Hankosky ER, Wang H, Neff LM, Kan H, Wang F, Ahmad NN, et al. Tirzepatide reduces the predicted risk of atherosclerotic cardiovascular disease and improves cardiometabolic risk factors in adults with obesity or overweight: SURMOUNT11 post hoc analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(1):319-28.
48. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging role of SGLT-2 inhibitors for the treatment of obesity. *Drugs*. 2019;79(3):219-30.
49. Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity*. 2014;22(4):1042-9.
50. Frías JP, Hardy E, Ahmed A, Öhman P, Jabbour S, Wang H, et al. Effects of exenatide once weekly plus dapagliflozin, exenatide once weekly alone, or dapagliflozin alone added to metformin monotherapy in subgroups of patients with type 2 diabetes in the DURATION8 randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1520-5.
51. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (CORIII). *Obesity*. 2013;21(5):935-43.
52. Dahlberg S, Chang ET, Weiss SR, Dopart P, Gould E, Ritchey ME. Use of contrave, naltrexone with bupropion, bupropion, or naltrexone and major adverse cardiovascular events: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2022;15:3049-67.
53. Hernández-Bastida A. Fentermina y topiramato contra fentermina más placebo en pacientes con sobrepeso u obesidad clase I o II. *Med Int Mex*. 2015;31:125-36.
54. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwierts ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9774):1341-52.
55. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, Livingston EH, van Scoyoc L, Yancy WS, et al. Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA*. 2015;313(1):62.
56. Chandrakumar H, Khatun N, Gupta T, Graham-Hill S, Zhyvotovska A, McFarlane SI. The effects of bariatric surgery on cardiovascular outcomes and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(2):e34723.
57. Mentías A, Aminian A, Youssef D, Pandey A, Menon V, Cho L, et al. Long-term cardiovascular outcomes after bariatric surgery in the medicare population. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(15):1429-37.
58. Gaborit B, Jacquier A, Kober F, Abdesselam I, Cuisset T, Boullu-Ciocca S, et al. Effects of bariatric surgery on cardiac ectopic fat. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(15):1381-9.

Mas allá de la placa: implicaciones inmunológicas de los factores de riesgo en la aterosclerosis

Beyond the plaque: immunological implications of risk factors in atherosclerosis

Óscar R. Aguilar-Villegas¹, Javier Barragán-Los Santos¹, Luis E. Del Moral-Wong¹,
Luis M. Amezcua-Guerra² y M. Magdalena Aguirre-García^{1*} 

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

Resumen

La formación de la placa aterosclerótica resulta de la compleja interacción de factores de riesgo modificables y no modificables, a través de mecanismos inmunitarios que orquestan procesos tanto inflamatorios como antiinflamatorios. La aterosclerosis a menudo culmina en enfermedades isquémicas del corazón o eventos vasculares cerebrales, que son las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Actualmente, la prevención primaria se centra en el control de los factores de riesgo modificables. Por lo tanto, es indispensable comprender los mecanismos moleculares que subyacen al daño inducido por estos factores de riesgo, para así poder desarrollar tratamientos más eficaces. Este artículo ofrece una revisión detallada del proceso inmunitario que subyace al inicio y la progresión de la placa de ateroma, explorando su relación con factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, la diabetes mellitus, la dislipidemia y la hipertensión arterial, así como con un nuevo factor de riesgo potencial: la disbiosis de la microbiota. Además, se evalúa de manera independiente el riesgo atribuible a cada factor de riesgo y se demuestra la eficacia de las medidas de control de estos factores como la estrategia más efectiva hasta la fecha para la regresión de la aterosclerosis y la prevención de sus complicaciones.

Palabras clave: Aterosclerosis. Factores de riesgo. Prevención primaria. Inmunidad. Placa aterosclerótica.

Abstract

The formation of atherosclerotic plaque results from the complex interaction between modifiable and non-modifiable risk factors, through immune mechanisms that orchestrate both inflammatory and anti-inflammatory processes. Atherosclerosis often culminates in ischemic heart disease or cerebrovascular events, which are the leading causes of mortality worldwide. Currently, primary prevention focuses on controlling modifiable risk factors. Therefore, understanding the molecular mechanisms underlying the damage induced by these risk factors is essential to develop more effective treatments. This article provides a detailed review of the immunological processes underlying the initiation and progression of atheroma plaque, exploring their relationship with traditional risk factor such as smoking, diabetes mellitus, dyslipidemia, and hypertension, as well as a new potential risk factor: microbiota dysbiosis. Furthermore, the attributable risk of each factor is independently assessed, and the effectiveness of risk factor control measures is demonstrated as the best strategy to date for the regression of atherosclerosis and the prevention of its complications.

Keywords: Atherosclerosis. Risk factors. Primary prevention. Immunity. Atherosclerotic plaque.

*Correspondencia:

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

Fecha de recepción: 27-11-2023

Fecha de aceptación: 25-09-2024

DOI: 10.24875/ACM.23000246

Disponible en internet: 23-10-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):81-95

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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

Las enfermedades isquémicas del corazón y los eventos vasculares cerebrales encabezan la lista de las principales causas de mortalidad en el mundo¹. La base etiopatogénica de estas dos afecciones subyace en la aterosclerosis, un trastorno inflamatorio crónico y progresivo que afecta a las arterias de gran y mediano calibre, caracterizado por la formación de placas de ateroma debido a la acumulación de lípidos y la infiltración de células del sistema inmunitario². El origen de esta enfermedad silenciosa es desconocido y se atribuye principalmente a la interacción de factores intrínsecos que la persona no puede modificar (como la edad avanzada, el sexo masculino y la predisposición genética) y factores externos que la persona puede modificar (como el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus*, el sobrepeso y la obesidad)³. Ante esta situación, la prevención está enfocada en los factores de riesgo⁴.

La investigación ha hecho posible identificar que la aterosclerosis es un proceso altamente regulado por el sistema inmunitario, en el que la inflamación desempeña un papel principal. El estímulo nocivo generado por los factores de riesgo marca el comienzo de la interacción del endotelio vascular y las células del sistema inmunitario a través de diversas citocinas y quimiocinas. La disfunción endotelial, la acumulación de lípidos en la íntima y el reclutamiento celular son fenómenos que se observan en las primeras etapas de la formación de la placa aterosclerótica. Con el tiempo, es posible ver otros fenómenos, como la fibrosis, que da origen a una placa de ateroma estable sin sintomatología, o la erosión de la placa con trombosis, que es una de las causas más comunes del infarto agudo de miocardio^{5,6}.

Como la aterosclerosis es una enfermedad que casi siempre pasa inadvertida, el enfoque en los factores de riesgo es muy importante. El estudio de los factores de riesgo como desencadenantes de una respuesta inflamatoria arterial es indispensable para entender más a profundidad esta patología crónica y silenciosa. Por ello, en este artículo se revisan detalladamente los mecanismos inmunitarios derivados de los factores de riesgo modificables, que intervienen tanto en el inicio como en la progresión de la aterosclerosis.

Descripción del proceso general de formación de la placa de ateroma y su relación con los factores de riesgo

Formación inicial de la placa aterosclerótica

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio es el regulador principal de la homeostasis de la pared vascular. De manera fisiológica, las células endoteliales (CE) mantienen un tono vascular relajado y niveles bajos de estrés oxidativo mediante la liberación de óxido nítrico (NO), prostaciclina y endotelina, así como controlando de forma local la actividad de la angiotensina II. Las CE se exponen constantemente a diversas señales biológicas, químicas y mecánicas para mantener un estado quiescente con propiedades antitrombóticas, antiinflamatorias y antiproliferativas^{7,8}.

Durante una respuesta inflamatoria, las CE sufren un cambio fenotípico por el cual se convierten a un estado «activado/perturbado», en el que tienen características protrombóticas con incremento en la permeabilidad y adhesión inducida por leucocitos. Este cambio fenotípico se denomina activación de las CE y comúnmente se clasifica en respuestas de tipo I o de tipo II. La respuesta de tipo I (también llamada estimulación endotelial) vuelve más laxas las uniones entre CE, lo cual incrementa la permeabilidad y exporta cuerpos de Weibel-Palade (exocitosis) a liberar factor de Von Willebrand y P-selectina, iniciando la interacción endotelial con los leucocitos y las plaquetas. Este tipo de respuesta es de inicio abrupto (casi inmediata), autolimitante en naturaleza, típicamente no resulta en cambios morfofisiológicos sostenidos y no requiere síntesis de proteínas *de novo* ni transcripción de genes. En contraste, la respuesta de tipo II se produce en horas o días, genera una actividad proinflamatoria y resulta en síntesis de proteínas *de novo* y transcripción de genes para citocinas proinflamatorias y moléculas de adhesión. Es importante destacar que cuando se retiran los activadores de CE se puede revertir este proceso. Sin embargo, al existir una activación de las CE crónica (a lo largo de meses) hay una lesión endotelial con desprendimiento de CE de la membrana basal y denudamiento de la pared vascular^{7,8}.

La pérdida o la desregulación de los mecanismos homeostáticos que operan en una CE sana se denomina disfunción endotelial⁷.

En un estudio *in vivo* se demostró que existen cambios morfofuncionales en las CE humanas al exponerse a dos patrones de flujo sanguíneo: flujo laminar unidireccional de carótida interna distal (una región resistente a la aterosclerosis) y flujo turbulento oscilatorio de seno carotídeo (una región susceptible a la aterosclerosis)⁹. El primero indujo un aumento en la regulación de factores de transcripción (*Kruppel-like factor* [KLF]-2, KLF4 y *nuclear factor erythroid 2-related factor* [Nrf]-2), generando un fenotipo ateroprotector multifuncional, mientras que el segundo promovió una mayor expresión de factor pleiotrópico NF- κ B (factor nuclear kappa B), resultando en un fenotipo ateropropenso^{9,10}.

Durante la aterogénesis se producen alteraciones en la monocapa de endotelio, el cual provee una interacción de la sangre y la íntima de los vasos sanguíneos (donde inicia el proceso de aterogénesis)¹¹. La exposición a factores aterogénicos, incluyendo los que se mencionaron anteriormente, se asocia con un incremento en la expresión de moléculas de adhesión (E-selectina, P-selectina, moléculas de adhesión intercelular 1 [ICAM-1] y moléculas de adhesión a células vasculares [VCAM]), con un incremento en la síntesis de factores protrombóticos y proinflamatorios, además de un incremento en el estrés oxidativo y una modulación anormal del tono vascular, que finalmente concluye en manifestaciones funcionales como es una vasodilatación dependiente del endotelio inefectiva^{10,12}.

La alteración del metabolismo de las CE ha sido identificada como consecuencia y contribuidor de función endotelial en la aterosclerosis. En los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y en ambientes proaterogénicos, los niveles elevados de glucosa inducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y daño al ADN, el cual contribuye a la disfunción endotelial mediante señalización por NF- κ B e incrementa la permeabilidad vascular¹³.

QUIMIOTAXIS Y MIGRACIÓN DE LEUCOCITOS

En la aterosclerosis, de forma general y como en cualquier proceso inflamatorio, los componentes humorales y celulares que intervienen en el reclutamiento y la migración de leucocitos a las paredes arteriales son similares¹⁴. La mayoría de las quimiocinas y citocinas que organizan las células derivan de los efectos del depósito anómalo subendotelial de lípidos^{14,15}. La modificación de estos lípidos, así como el estrés oxidativo, entre otros estímulos nocivos, activan a las CE y las células del músculo liso vascular, y se desencadena una cascada de señales que conlleva la expresión de

moléculas quimiotácticas y de adhesión que promueven la acumulación local de células del sistema inmunitario innato y adaptativo, principalmente células detriticas, macrófagos y linfocitos T¹⁶.

Las interacciones de las quimiocinas y sus receptores son esenciales para dirigir el reclutamiento de leucocitos. CXCL1, CCL2 (ligando de quimiocina tipo 2), MIF (factor inhibitorio de la migración de macrófagos), CXCL16 y CX3CL1, y sus respectivos receptores CXCR2, CCR2, CXCR4, CXCR6 (receptor de quimiocina tipo 6) y CX3CR1 (receptor de quimiocina tipo 1), desempeñan un papel importante en este proceso¹⁷. Para la migración es crucial que el endotelio vascular exprese moléculas de adhesión, como selectinas e integrinas. Existen cuatro pasos principales: 1) adhesión de baja afinidad y rodamiento dependiente de selectinas (selectina-L, selectina-P y selectina-E); 2) activación mediada por quimiocinas (interleucina [IL] 8 en neutrófilos y proteína quimioatrayente de monocitos 1 [MCP-1] en monocitos); 3) arresto y adhesión de alta afinidad mediados por integrinas (LFA- 4, Mac-1 y VLA-1 en el leucocito, e ICAM-1, ICAM-2 y VCAM-1 en el endotelio); y 4) transmigración celular a través del endotelio^{16,18}.

El tabaquismo, la diabetes *mellitus* tipo 2 y la microbiota son factores de riesgo que favorecen el proceso aterosclerótico, como se verá más adelante¹⁹⁻²². Los macrófagos residentes en la placa de ateroma no se pueden mover demasiado y quedan retenidos en la pared arterial, donde proliferan. Esto, gracias a una combinación de señales locales y moléculas de adhesión²³.

FORMACIÓN DE CÉLULAS ESPUMOSAS

Los estudios en pacientes con hipercolesterolemia familiar, y su relación con eventos cardiovasculares precoces, han demostrado el papel crucial del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en la aterosclerosis^{24,25}. Generalmente, se cree que la formación de ateromas comienza a temprana edad. Las lesiones iniciales aparecen como un depósito subendotelial de lípidos y un engrosamiento de la capa íntima¹⁶⁻²⁸. El LDL-C de la circulación sobrepasa la barrera endotelial, se deposita y se une a componentes de la matriz extracelular de la íntima (como los proteoglicanos)²⁹. La retención de estos lípidos en la capa íntima los hace susceptibles a modificaciones, principalmente por agentes oxidantes, proteasas y lipasas que se encuentran en la íntima^{14,28,30}. La oxidación de lípidos puede ocurrir debido al estrés oxidativo que se genera con la disfunción endotelial y la inflamación¹⁶. No obstante, el estado

prooxidativo ocasionado por los radicales libres provenientes del cigarro contribuyen enormemente a la modificación del LDL-C^{27,28,31}. También, como ya se ha mencionado, la diabetes *mellitus* tipo 2 tiene un papel importante en la modificación del LDL-C, través de los productos finales de la glicación avanzada (AGE, *advanced glycation end products*) generados por la hiperglucemia^{27,32,33}.

La acumulación subendotelial de lípidos puede tener varios efectos que perpetúan el proceso inflamatorio. Las LDL oxidadadas (oxLDL) estimulan el endotelio para que exprese moléculas de adhesión, como VCAM-1, y quimiocinas, como la MCP-1, lo que promueve la migración de los monocitos. Por otro lado, promueve la diferenciación de los monocitos en macrófagos al estimular la producción de factor estimulante de colonias de macrófagos³⁴.

Posterior al reclutamiento de macrófagos, estos fagocitan las LDL y se depositan componentes de la matriz extracelular a través del reconocimiento por sus receptores *scavenger*, como el CD36. El número de receptores *scavenger* que se unen a las LDL no disminuye con el aumento intracelular del colesterol; esto permite que exista una sobrecarga de lípidos en los macrófagos, generando así las características células espumosas³⁴.

Es importante mencionar que otros factores externos también pueden estimular la producción de estas células; en particular, la microbiota intestinal, el lipopolisacárido (LPS) a través del receptor tipo Toll 4 (TLR4) y metabolitos como el óxido de trimetilamina (TMAO), promueven su formación. Esto pone especial atención sobre el papel de la disbiosis del microbioma intestinal en el desarrollo de la aterosclerosis³⁵.

Formación definitiva de la placa: equilibrio entre la resolución y la progresión

En las paredes arteriales, cuando el endotelio se activa no hay vuelta atrás y se liberan elevadas cantidades de citocinas y quimiocinas para atraer a diferentes tipos de células del sistema inmunitario donde se formará el ateroma. De la variedad de tipos celulares involucrados en esta respuesta inflamatoria, es claro que los macrófagos tienen el papel más crucial, pues producen citocinas y generan células espumosas. Sin embargo, como se mencionó antes, las células del músculo liso vascular también son atraídas a la región y tienen la capacidad de transformarse en células espumosas³⁶. Inducidas por el factor de crecimiento fibroblástico proliferan y realizan funciones tanto de

macrófagos, al fagocitar el LDL-C, como de fibroblastos, ya que producen matriz extracelular, como fibras de colágeno y elastina, además de proteoglicanos y glucosaminoglicanos, para dar estabilidad a la placa^{37,38}.

Tanto los macrófagos como las células musculares lisas vasculares permanecen en la placa y no migran, debido a factores como las semaforinas que retardan el egreso, por lo que proliferan y se acumulan³⁹. Muchas de estas células que retienen líquidos dentro de ellas pueden morir mediante distintos tipos de muerte, y la respuesta inflamatoria es variable⁴⁰. La fagocitosis de las oxLDL puede inducir autofagia, apoptosis, piroptosis y necrosis *in vitro*¹⁴. Los detritos celulares normalmente son eliminados mediante un proceso muy bien regulado que es la esferocitosis⁴¹. Este proceso es muy importante para prevenir la inestabilidad de la placa y la progresión de la aterosclerosis. Un defecto en el mecanismo lleva a la acumulación de los restos celulares, junto con el depósito de lípidos, en lo que es llamado el núcleo necrótico, que es una característica importante de la vulnerabilidad de una placa^{14,42}. Estos mecanismos de muerte y limpieza de los macrófagos están bien regulados y dependen de los perfiles de citocinas que predominan en el ambiente. Se ha observado que muchos mecanismos de muerte celular están influenciados por perfiles proinflamatorios, que además inducen la liberación de más citocinas proinflamatorias^{14,43,44}. Por el contrario, la esferocitosis es inducida en presencia de citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, y promueve la síntesis de más IL-10 y de factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que promueven la resolución de la inflamación^{45,46}.

Las células dendríticas residentes y los macrófagos pueden presentar antígenos a los linfocitos vírgenes que residen en los nodos linfáticos cercanos y activarlos para que acudan al sitio donde se está formando la placa. Su llegada a la placa puede tener efectos tanto positivos como negativos. Por un lado, la diferenciación de los linfocitos T a un subtipo Th1 que produce interferón gamma (IFN- γ) promueve la activación de los macrófagos y su diferenciación a un subtipo M1 (macrófagos tipo 1), que se caracteriza por ser proaterogénico; por otro lado, los subtipos de linfocitos Th2 y Treg, que también pueden hallarse en el ateroma, producen IL-10 y TGF- β , que son antiaterogénicos⁴⁷.

Así, en la formación de la placa podemos observar que el sistema inmunitario lucha por mantener el equilibrio para eliminar los depósitos de lípidos, limitar el proceso inflamatorio y promover la resolución de la lesión.

Rotura de la placa y formación de un trombo

Las grandes arterias elásticas y las arterias musculares de tamaño grande e intermedio son las más afectadas en la aterosclerosis⁴⁸.

Las alteraciones de la sangre circulante las perciben las CE, ya que estas funcionan como sensor y transductor de señales, produciendo sustancias biológicamente activas. Al percibir dichas alteraciones median en la transducción de la señal a las otras paredes vasculares. Estos cambios, como el estrés mecánico (elongación y esfuerzo de la pared), se incrementan por aumentos de presión, dislipidemias, tabaquismo y cambios en la concentración de los factores metabólicos ocasionados⁴⁹.

La iniciación de la placa de ateroma está relacionada con el parámetro hemodinámico de fuerza de cizallamiento, es decir, la fuerza de fricción ejercida por el flujo de la sangre. Las placas de ateroma se desarrollan en puntos donde esta fuerza es baja y oscilatoria, lo que ocasiona un incremento de la permeabilidad endotelial y subsecuentemente una retención de lipoproteínas⁵⁰.

La placa se considera vulnerable cuando la lesión muestra un gran núcleo necrótico, una fina capa fibrosa y un aumento de la respuesta inflamatoria debido a la continua exposición a patógenos. La capa fibrosa separa el núcleo necrótico trombogénico de los factores de coagulación y de las plaquetas, y su grosor está directamente relacionado con la vulnerabilidad de la placa. Como resultado de la muerte de las células musculares lisas, la producción de matriz extracelular disminuye y la liberación de metaloproteinasas de la matriz ocasiona que dicha capa fibrosa se debilite⁴⁹.

La rotura de la placa consiste en un núcleo necrótico con una capa delgada, infiltración de macrófagos y linfocitos en ausencia de células musculares lisas dentro de la capa fibrinoide⁵¹. La inflamación contribuye al desarrollo de la placa hasta su rotura. Las citocinas proinflamatorias y el IFN- γ inhiben la producción de colágena por las células musculares, así como los mediadores inflamatorios que se encuentran en la placa de ateroma (IL-1 β , factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α] y CD40L (CD154) pueden incrementar la expresión de metaloproteinasas de la matriz en las células musculares lisas⁵². Cuando la inflamación prevalece, la rigidez de la capa fibrótica disminuye, ocasionando una inestabilidad en la misma y creando un ambiente más propenso para su rotura al exponerse a fuerzas hemodinámicas (mecanismo más común de la rotura de placa)^{52,53}.

Cuando ocurre una fisura o una rotura, el espacio subendotelial es expuesto a la sangre, activando los factores de coagulación para cubrir dicha alteración. Al inicio se adhieren plaquetas a la colágena subendotelial y se activa, ocasionando el reclutamiento de más plaquetas para iniciar la reparación de la herida⁴⁹.

Factores de riesgo y sus mecanismos inmunitarios identificados

Tabaquismo y aterosclerosis

El tabaco y sus compuestos desencadenan múltiples mecanismos inmunitarios, entre los que destacan la generación de radicales libres, la disfunción endotelial, la oxidación de lípidos y la formación de cierto tipo de macrófagos modificados que fagocitan esos lípidos modificados, a los que se denomina células espumosas⁵⁴.

PAPEL DEL TABAQUISMO EN EL INICIO DE LA ATROSCLEROSIS

Gran parte de los efectos adversos del consumo de tabaco se atribuyen a la abundancia de radicales libres presentes en el humo, así como a la activación de la vía de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa en células fagocíticas, que resulta en un estado prooxidativo perjudicial^{54,55}. Esta condición prooxidativa contribuye a la disfunción endotelial y a la oxidación de los lípidos.

El humo del cigarrillo produce ROS y especies reactivas del nitrógeno, lo que resulta en la continua generación de ROS, como el superóxido. Este último se produce debido al desacoplamiento de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) encargada de la producción de NO⁵⁶.

Este ciclo de estrés oxidativo mantiene la expresión de citocinas proinflamatorias que, a su vez, promueven el reclutamiento de leucocitos, la adhesión y la proliferación de células de músculo liso vascular, y la producción de metaloproteinasas de la matriz⁵⁷. Este círculo vicioso es el punto de partida de la aterosclerosis^{58,59}.

Las ROS también desempeñan un papel en la oxidación de las LDL⁶⁰. Estas LDL modificadas se acumulan en la subcapa endotelial y son fagocitadas por los macrófagos a través del reconocimiento de receptores carroñeros (*scavenger*), como CD36 o SR-A, lo que conduce a la formación de células espumosas, un factor clave en la formación de la placa de ateroma⁶¹.

PAPEL DEL TABAQUISMO EN LA PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS

Fumar mantiene la inflamación, clave para la aterosclerosis. El tabaco aumenta los leucocitos en sangre y los biomarcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, la IL-6 y el TNF. Además, el estrés oxidativo del tabaco activa el NF- κ B, que eleva las citocinas proinflamatorias, favoreciendo la llegada de monocitos que se convierten en macrófagos M1, la muerte celular que forma un núcleo necrótico y la inestabilidad de la placa por más metaloproteinasas⁶²⁻⁶⁴.

Otros componentes del tabaco tienen implicaciones en los mecanismos de coagulación, lo que puede predisponer a la trombosis. La disfunción endotelial y el estrés oxidativo provocados por el tabaco conducen a una activación plaquetaria que promueve estados pro-trombóticos y procoagulantes^{54,65}.

Dislipidemia y su impacto en la aterosclerosis

La dislipidemia, un trastorno caracterizado por alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas y los lípidos en la sangre, representa un factor de riesgo de gran relevancia en la enfermedad cardiovascular⁶⁶.

HIPERCOLESTEROLEMIA Y RESPUESTA INMUNITARIA

Se ha documentado que la hipercolesterolemia induce un incremento en la población de neutrófilos circulantes, tanto en modelos experimentales en ratones como en pacientes, lo cual se atribuye a un aumento en la proliferación y la movilización de las células madre y progenitoras hematopoyéticas⁶⁷.

La hipercolesterolemia, o colesterol alto, acelera el desarrollo de aterosclerosis, lo que aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares y muerte. En la hipercolesterolemia aumentan los depósitos de colesterol en la íntima de las arterias, lo que estimula la producción de macrófagos M1 que se infiltran en las lesiones. Los lípidos retenidos en la pared vascular activan receptores en los macrófagos, promoviendo la inflamación. Además, el colesterol oxidado (ox-LDL) reduce la movilidad de las células presentadoras de antígeno, complicando la respuesta inmunitaria^{68,69}.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL E HIPERCOLESTEROLEMIA

Las lipoproteínas en el plasma ejercen efectos a corto y largo plazo, y se ha documentado una sólida

asociación entre las lipoproteínas aterogénicas (incluyendo las LDL, los remanentes de quilomicrones posprandiales y las partículas ricas en triglicéridos en ayuno) y las respuestas dependientes del endotelio⁷⁰.

La hipercolesterolemia conlleva un aumento en la expresión del receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R) y su respuesta funcional a los vasoconstrictores. Además, la administración de estatinas reduce la expresión de AT1R. Otro mecanismo implicado en la disfunción endotelial en individuos con hipercolesterolemia es la generación de dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor competitivo endógeno de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). La oxidación de las LDL en la pared vascular podría estar relacionada con el efecto en la ADMA, ya que inhibe la actividad de la dimetilarginina dimetilaminohidrolasa, una enzima que degrada la ADMA⁷¹.

Hipertensión arterial sistémica

La hipertensión puede categorizarse en dos formas principales: esencial o primaria (90-95% de los casos) y secundaria (el 5-10% restante). Su etiología es multifactorial y resulta de complejas interacciones de múltiples sistemas de órganos, regulación neurohormonal de la presión arterial y regulación local del tejido. Algunos factores ambientales, genéticos y sociales son fundamentales en su desarrollo. La inflamación sistémica y la participación de mecanismos inmunitarios también contribuyen a la fisiopatología de la hipertensión^{72,73}.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su efector angiotensina II son cruciales en la hipertensión al contribuir a la disfunción endotelial, el crecimiento celular, el estrés oxidativo, la vasoconstricción y la inflamación⁷⁴. La angiotensina II promueve la hiperplasia y la hipertrofia de las células de músculo liso vascular en las arterias de resistencia, al modular la producción de factores mitógenos endógenos (como TGF- β , PDGF, EGF e IGF-1) y aumentar la producción de ROS mediante diversas vías intracelulares⁷⁴.

La activación del receptor AT1R conlleva vasoconstricción y se asocia con un aumento en la liberación de ROS, lo que reduce la biodisponibilidad de NO. Además, se relaciona con una mayor expresión de receptores de LDL oxidados, moléculas de adhesión, factores quimiotácticos y citocinas proinflamatorias^{74,75}.

MECANISMOS INMUNITARIOS INVOLUCRADOS EN LA HIPERTENSIÓN

La CCL2 interactúa con el receptor CCR2 y se secreta por diversas células, incluyendo CE, monocitos

activados, fibroblastos, células de músculo liso vascular, macrófagos y una subclase de linfocitos T de memoria. La angiotensina II tiene un efecto directo en la producción de CCL2 en células vasculares y renales, lo que aumenta la expresión de CCL2 en los monocitos. La liberación de TNF también puede incrementar la expresión de CCL2, ICAM-1 y VCAM-1 en las CE, lo que resulta en un mayor reclutamiento y adhesión de monocitos y linfocitos a la íntima del vaso sanguíneo⁷⁶.

Los macrófagos desempeñan un papel destacado en la patogénesis de la hipertensión y se consideran los principales efectores del sistema inmunitario innato. Los niveles de monocitos circulantes están elevados en los pacientes hipertensos en comparación con sujetos normotensos. Los monocitos preactivados por la angiotensina II en los pacientes con hipertensión pueden infiltrarse en el subendotelio, aumentando así el riesgo de complicaciones relacionadas con la aterosclerosis⁷⁷.

Durante la hipertensión, las CE experimentan un aumento en el estiramiento, lo que conduce a la liberación de peróxido de hidrógeno y citocinas proinflamatorias como la IL-6. Esto promueve la transición de monocitos CD14++ a monocitos proinflamatorios CD14+ y CD16++, así como monocitos que expresan CD209, un marcador de células dendríticas clásicas. En respuesta a estas células proinflamatorias, los linfocitos T CD4+ y CD8+ pueden proliferar⁷⁸.

La hipertensión indudablemente se asocia con una activación inmunitaria, que se manifiesta por un aumento notable en los niveles de IgG, un aumento de los linfocitos T CD8+ de memoria y la activación de los linfocitos T CD8+ productores de IFN- γ y TNF. Los monocitos de pacientes con hipertensión primaria muestran una preactivación, lo que resulta en una mayor producción de IL-1 β , TNF e IL-6 después de la estimulación *ex vivo* con angiotensina II en comparación con los monocitos de individuos normotensos. Estos cambios pueden estar correlacionados con la gravedad de la hipertensión y la disfunción endotelial en la aterosclerosis⁷⁵.

Diabetes mellitus y aterosclerosis

La diabetes *mellitus* es una patología caracterizada por hiperglucemia persistente, originada por defectos en la secreción de insulina o en su acción, o una combinación de ambos factores⁷⁹. La estrecha relación entre la diabetes *mellitus* y las enfermedades cardíacas es innegable, ya que aproximadamente el 70-80% de las

personas con diabetes fallecen debido a complicaciones cardiovasculares⁸⁰. La hiperglucemia, la resistencia a la insulina y la dislipidemia son los principales mecanismos que contribuyen al desarrollo y la progresión de la aterosclerosis⁸⁰⁻⁸².

EL IMPACTO DE LA HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia desencadena la formación de AGE que, a través de diversos mecanismos, pueden ocasionar daño en las paredes vasculares⁸³. Estos AGE reducen la expresión de la eNOS, disminuyendo así los niveles de NO, y aumentan la expresión de la endotelina-1, lo que resulta en disfunción endotelial⁸⁰⁻⁸⁴. Además, los AGE promueven la activación del endotelio y la expresión de moléculas de adhesión, facilitando la migración de monocitos hacia el espacio subendotelial. Estos productos glicosados también pueden modificar las LDL de manera que sean reconocidas por los receptores *scavenger* de los macrófagos^{82,85}. De esta forma, los AGE interfieren con el transporte inverso del colesterol, reduciendo la expresión de los transportadores dependientes de ATP ABCA1 y ABCG1⁸⁶. Estos mecanismos ayudan a la formación de células espumosas.

Diversos receptores celulares pueden detectar la presencia de AGE, incluyendo el receptor propio de los AGE (RAGE), galectina-3, receptores *scavenger* de clase A y B, y CD36⁸⁷. Cuando los AGE se unen a RAGE, desencadenan vías de señalización intracelulares que culminan en la activación del NF- κ B y la producción de citocinas, perpetuando así el proceso inflamatorio implicado en la formación del ateroma⁸⁸.

Además, los AGE pueden fomentar la coagulación sanguínea al activar el sistema de coagulación, acelerar la producción del factor tisular y suprimir la fibrinólisis, promoviendo la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno 1^{80,89,90}.

Microbiota y aterosclerosis

En los últimos años se han producido avances considerables en el estudio de la microbiota intestinal y su repercusión en la salud y en la enfermedad de las personas⁹¹. Situaciones del individuo como mala alimentación, niveles de estrés elevados, uso inadecuado de antibióticos, etc., promueven una alteración de la composición del microbioma «normal». A esto se le conoce como disbiosis⁹². Este desequilibrio en la microbiota intestinal se ha asociado a diversas patologías y se ha estudiado su papel en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁹³⁻⁹⁵.

En cuanto a la aterosclerosis, se ha propuesto que la disbiosis puede contribuir a su desarrollo y progresión, mediante mecanismos independientes y dependientes del metabolismo con relación a los metabolitos producidos por la microbiota intestinal⁹⁶.

MECANISMOS INDEPENDIENTES DEL METABOLISMO

El LPS, componente de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, puede contribuir a la formación de la placa promoviendo un proceso inflamatorio y la formación de células espumosas^{97,98}. El LPS es reconocido por medio del receptor TLR-4, el cual posteriormente activa una vía mediada por el gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (Myd88), el cual termina activando el factor de transcripción NF- κ B, que incrementa la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-1 β , IL-27 y TNF, quimiocinas como MCP-1 y moléculas de adhesión como VCAM-1, provocando así la adhesión de monocitos al endotelio vascular para iniciar el proceso de formación de células espumosas⁹⁶.

Se ha propuesto que el LPS inhibe el proceso de transporte reverso del colesterol por medio del cual las células espumosas retransportan el exceso de colesterol dentro de su citoplasma hacia el hígado para ser convertido en ácidos biliares. Esto mediante la inhibición del receptor X del hígado, disminuyendo la expresión de ABCA1 y ABCG1, los cuales se encargan de transportar el colesterol hacia fuera de la célula^{96,99}.

MECANISMOS DEPENDIENTES DEL METABOLISMO

Uno de los metabolitos provenientes de la microbiota intestinal que más ha ganado popularidad, por sus efectos en las enfermedades cardiovasculares, es el TMAO, el cual es producido por la microbiota intestinal mediante el metabolismo de la colina y la fosfatidilcolina provenientes de la dieta, especialmente de las carnes rojas¹⁰⁰. Este metabolito impide la correcta eliminación del colesterol al inhibir las enzimas hepáticas Cyp7a1 y Cyp27a1, las cuales se encargan de convertir el colesterol en ácidos biliares¹⁰¹. Además, se han propuesto diversos mecanismos mediante los cuales el TMAO puede contribuir a la ruptura de la placa, por lo que se ha evaluado su uso como biomarcador de eventos adversos cardiovasculares mayores¹⁰².

Factores de riesgo y su relación con las complicaciones de la aterosclerosis

Debido a que la aterosclerosis es una enfermedad de progresión lenta, puede permanecer asintomática por muchos años. Cuando hay síntomas, estos se deben a la reducción del flujo de sangre a algún tejido, por el estrechamiento de la luz de las arterias ya sea por la placa aterosclerótica o por obstrucción trombótica¹⁰³. Las manifestaciones clínicas dependen de la arteria afectada. En este caso, una obstrucción de las arterias coronarias o de las arterias cerebrales dará lugar a un síndrome coronario agudo o a un evento vascular cerebral, que son las complicaciones más graves de la aterosclerosis¹⁰⁴.

No se sabe con certeza cuál es el mecanismo exacto de la causa de la inestabilidad de la placa, pero puede que se atribuya directamente a los factores de riesgo, que dan mayor propensión a complicaciones en estos pacientes (Fig. 1).

No obstante, queda claro que la aterosclerosis es un fenómeno multifactorial y los desenlaces graves ocurren en personas con más de un factor de riesgo. El riesgo en cada persona aumenta de forma exponencial conforme se suman los factores de riesgo y aumentan sus magnitudes. Se estima que estos factores de riesgo suponen una fracción atribuible a la población global en conjunto del 57.2% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 52.4-62.1) de la incidencia a 10 años de enfermedad cardiovascular en las mujeres y del 52.6% (IC95%: 49.0-56.1) en los hombres¹⁰⁵.

Por otro lado, el control individual de los factores de riesgo y los cambios en el estilo de vida llevan a una reducción del riesgo de complicaciones. Según un estudio realizado por Wu et al.¹⁰⁶, en las personas que dejan de fumar se reduce el riesgo de un infarto recurrente (*hazard ratio* [HR]: 0.64; IC95%: 0.58- 0.72) y de un evento vascular cerebral (HR: 0.70; IC95%: 0.53-0.90). Shubert et al. estudiaron el impacto de la reducción del LDL-C y la reincidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores en 40,607 pacientes en un periodo promedio de 3.78 años. Observaron que una mayor reducción del LDL-C se asoció a una mayor protección contra un nuevo infarto (HR: 0.81; IC95%: 0.73-0.91) o un evento vascular cerebral isquémico (HR: 0.76; IC95%: 0.62-0.93). Además, vieron un mayor beneficio con el uso de estatinas de alta intensidad¹⁰⁷. En cuanto al control de la glucemia en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, una reducción de la hemoglobina glucosilada por debajo del 7% se asocia con una reducción del 5-10% de enfermedad coronaria¹⁰⁸.

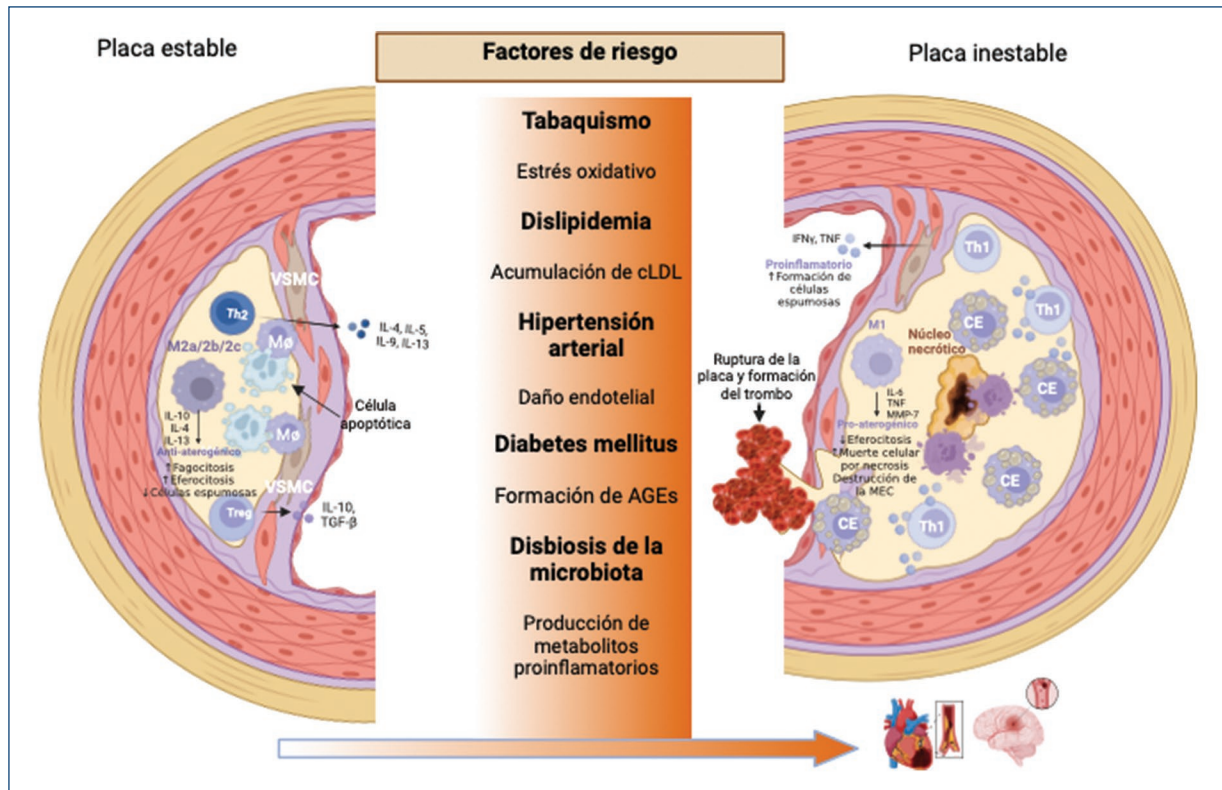


Figura 1. Los factores de riesgo desempeñan un papel tanto en el inicio como en la progresión de la aterosclerosis. En un ambiente antiaterogénico predominan factores antiinflamatorios, cuyo objetivo es la resolución y la estabilidad de la placa. Un estímulo constante por parte de los factores de riesgo promueve el predominio de factores proaterogénicos y proinflamatorios que desestabilizan la placa y llevan a enfermedades vasculares, como un síndrome coronario agudo o un evento vascular cerebral. AGEs: productos de glicación avanzada; CE: célula espumosa; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IFN: interferón; IL: interleucina; MEC: matriz extracelular; MØ: macrófagos; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta; TNF: factor de necrosis tumoral; VSMC: célula de músculo liso vascular.

Tras la evidencia de la asociación entre la microbiota y las enfermedades cardiovasculares, se ha propuesto el uso de probióticos, ya que existen reportes que mencionan múltiples beneficios para prevenir un infarto o un evento vascular cerebral, al disminuir la inflamación, la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa y de colesterol¹⁰⁹.

Efecto del control de los factores de riesgo en la regresión de la placa

La regresión de la placa ocurre cuando disminuyen el contenido de lípidos, los macrófagos y la inflamación. Esto se mide a través del aumento del diámetro de la arteria. La reducción de la placa disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares al disminuir su tamaño o al transformar una placa inestable en una calcificada. Las estrategias de tratamiento incluyen cambios en el

estilo de vida, control de la comorbilidad y tratamiento farmacológico¹¹⁰ (Fig. 2).

Cambios en el estilo de vida

ALIMENTACIÓN

La dieta desempeña un papel importante en la reducción de las enfermedades cardiovasculares; no obstante, solo un cambio en la alimentación podría no ser suficiente¹¹⁰. Un cambio en la dieta cobra fuerza cuando se le agrega ejercicio aeróbico, manejo del estrés y dejar de fumar. Así lo demostró un estudio que observó, por medio de angiografía coronaria, una reducción en la progresión de la placa después de 5 años cuando se implementan estos cambios de forma intensiva^{110,111}. Por otro lado, en un estudio que implementó el modelo de dieta para detener la hipertensión (DASH, *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) se observó

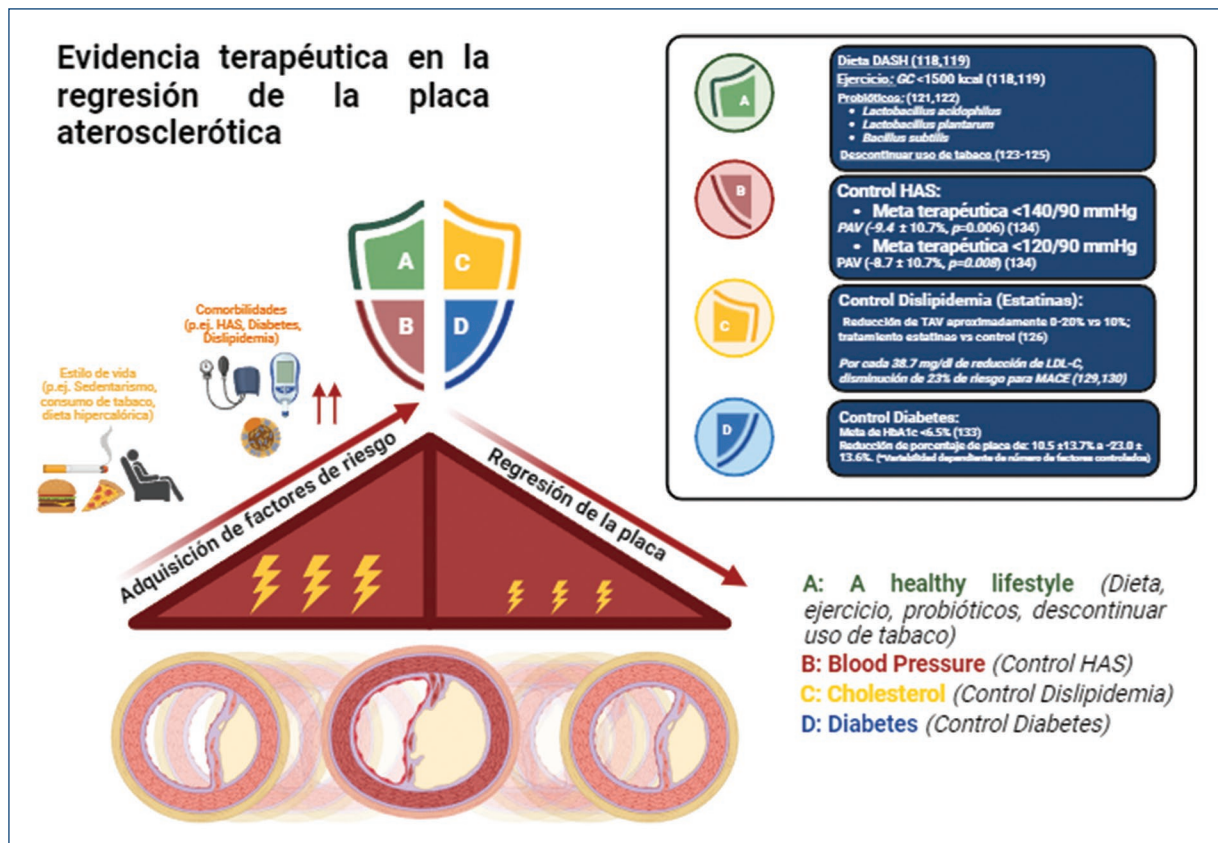


Figura 2. Los hábitos inadecuados de estilo de vida (sedentarismo, dieta hipercalórica, consumo de tabaco) pueden repercutir en la adquisición de factores de riesgo, como son la hipertensión arterial sistémica, la diabetes y la dislipidemia, entre otros. Sin embargo, al adoptar cambios en el estilo de vida e implementar terapia farmacológica para el control de la comorbilidad existe evidencia sobre la potencial regresión de la placa. Es importante mencionar que al control de un factor de riesgo (aislado) no se le confiere el mismo impacto en la regresión de la placa que si se toma en consideración el control de factores de riesgo (en conjunto). A fin de facilitar la implementación del control de factores de riesgo, se propone el acrónimo ABCD: A: *A healthy lifestyle*; B: *Blood pressure*; C: *Cholesterol*; D: *Diabetes*.

una reducción en el volumen de las placas no calcificadas medido por tomografía computarizada. Desafortunadamente, aún se considera limitado solo un cambio en la dieta para la regresión de la placa^{110,112}.

EJERCICIO

La actividad física se considera fundamental para prevenir las enfermedades cardiovasculares¹¹³. Se debe tener en cuenta que el ejercicio atenúa ciertos procesos fisiopatológicos del síndrome coronario agudo, como la disfunción endotelial y la vulnerabilidad de las placas ateroscleróticas, y produce mejoras en la capacidad funcional y la fuerza muscular¹¹³.

El parámetro más importante que considerar parece ser el gasto calórico total; la modalidad y otras

variables, como la intensidad, tienen menos relevancia para la reducción de la placa. Se cree que un gasto calórico superior a 1500 kcal por semana es suficiente para retrasar la progresión de la enfermedad, por lo que se deben priorizar aquellos ejercicios que el paciente logró realizar manteniendo dicho gasto calórico¹¹³. Actualmente existen relojes inteligentes capaces de medir el gasto calórico cuando se hace ejercicio.

PROBIÓTICOS

Los estudios han demostrado que los múltiples probióticos tienen efectos reguladores beneficiosos sobre el metabolismo de los lípidos en los seres humanos, lo que ayuda a retrasar la progresión de la placa

aterosclerótica. Algunas cepas de *Lactobacillus* presentan una importante actividad hipocolesterolémica, con una disminución importante del LDL-C y un aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). También cabe la posibilidad de que los probióticos ejerzan efectos antiateroscleróticos al inhibir la absorción intestinal del colesterol, como ATCC 435639^{114,115}.

Numerosos estudios han demostrado que los probióticos modulan la polarización de los macrófagos. *Lactobacillus plantarum* CLP-0611 induce la conversión de macrófagos M1 a M2, así como *Bacillus subtilis* y *Lactobacillus acidophilus* que inducen la polarización de M2 y disminuyen M1^{111,112}. Esto ayudaría a tener un ambiente de predominancia antiaterogénica que promueve una estabilidad en la placa⁶.

Control de la comorbilidad

DISLIPIDEMIA

El impacto de las estatinas en la regresión de la placa se ha estudiado ampliamente. A pesar de su heterogeneidad, estos estudios han demostrado que las estatinas pueden inducir regresión de la placa, reduciendo el volumen total de ateroma aproximadamente un 0-20%, comparado con la progresión de alrededor del 10% en los sujetos de control^{116,117}. Además, se ha demostrado que por cada 38.7 mg/dl de reducción de los niveles séricos de LDL-C se asocia un riesgo relativo de 0.77 (23% de reducción de riesgo) para eventos adversos cardiovasculares mayores. Esta relación considera el cambio de LDL-C como un subrogado de los desenlaces que se pueden esperar utilizando fármacos seguros, como las estatinas principalmente, pero no de forma exclusiva^{69,70}.

CONTROL DE LA GLUCEMIA

El control glucémico es esencial para alentar el crecimiento de la aterosclerosis y con ello el riesgo de algún evento cardiovascular. Won et al.¹¹⁸ proponen que un mal control glucémico se asocia fuertemente con una progresión rápida de la aterosclerosis. Por otro lado, un estudio que evaluó la relación entre la diabetes *mellitus* tipo 2 y las placas ateroscleróticas intracraneales demostró que los pacientes con buen control glucémico tenían placas de menores tamaño y grosor en comparación con un grupo con mal control glucémico¹¹⁹. Por lo tanto, un buen monitoreo y el manejo adecuado de los niveles de glucosa en la sangre son

esenciales para detener la progresión de la aterosclerosis, tanto coronaria como vascular cerebral.

CONTROL DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Actualmente son limitados los estudios respecto al control aislado de la hipertensión como factor de riesgo y su implicación en la regresión de la placa. Sin embargo, el estudio MILLION, del año 2017²⁰, investigó el impacto de la terapia combinada de presión arterial e hipolipemiantes. Fue un estudio multicéntrico, utilizando una estatina (atorvastatina) y un inhibidor de los canales de calcio (amlodipino) con un régimen estándar de meta para presión arterial (< 140/90 mmHg) y LDL-C (< 100 mg/dl) y el régimen intensivo de meta para presión arterial (< 120/70 mmHg) y LDL-C (< 70 mg/dl), con un seguimiento de 18-24 meses.

Se evidenció un cambio en el volumen porcentual de ateroma (VPA) de manera significativa (regresión de la placa) en el grupo de régimen de tratamiento estándar ($-9.4 \pm 10.7\%$; $p = 0.006$) y en el grupo de régimen de tratamiento intensivo ($-8.7 \pm 10.7\%$; $p = 0.0008$). Ambos regímenes lograron una regresión de la placa de forma similar. Sin embargo, no existe una diferencia significativa en el porcentaje de cambio entre ambos grupos de tratamiento. Finalmente, los autores sugieren que es importante la reducción simultánea del LDL-C y de la presión arterial para la prevención de las enfermedades cardiovasculares¹²⁰.

La evaluación global del riesgo cardiovascular es la base de la prevención cardiovascular

La evaluación global del riesgo cardiovascular implica la estimación del riesgo utilizando un panel básico de factores de riesgo, y es la base de la prevención primaria. Actualmente, la forma más importante de prevenir la enfermedad vascular aterosclerótica es promover un estilo de vida saludable. El manejo farmacológico de los pacientes en riesgo debe estar basado en los hábitos de estilo de vida de cada paciente y el riesgo estimado de un futuro evento cardiovascular aterosclerótico, calculado por medio de diferentes escalas^{121,122}.

Según las guías, se recomiendan cambios en el estilo de vida cuando el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica a 10 años es menor del 5%. Si el riesgo supera el 20%, es necesario considerar un tratamiento farmacológico, como la administración de estatinas para reducir el LDL-C al menos un 50%. En

aquellos pacientes con un riesgo del 5-20% se deben tener en cuenta otros factores que incrementen el riesgo, y si aún existen dudas, evaluar las puntuaciones de calcio coronario¹²².

La modificación de los factores de riesgo puede disminuir el número de muertes prematuras y la cantidad de otros eventos clínicos, tanto en personas sin enfermedad cardiovascular establecida (prevención primaria) como en aquellas con enfermedad cardiovascular confirmada (prevención secundaria)¹²³.

Utilidad del tamizaje de la aterosclerosis con estudios de imagen

La aterosclerosis es asintomática, pero el peligro está en su progresión a un síndrome coronario agudo o una enfermedad vascular cerebral, lo que puede ser mortal. Es crucial evaluar el riesgo individual de los pacientes para prevenir estas complicaciones. Aunque la aterosclerosis cumple con varios criterios para tamizaje, como alta prevalencia y tratamiento disponible, aún se debate si el tamizaje es beneficioso para reducir los desenlaces graves¹⁰⁴.

Escalas como *QRISK score*, *Framingham Risk Score* y *Atherosclerotic Cardiovascular Disease* (ASCVD) toman en cuenta factores de riesgo importantes, pero su limitación radica en que pueden subestimar el verdadero riesgo y clasificar mal a los pacientes^{4,124}, porque hasta ahora ninguna de estas escalas detecta placas ateroscleróticas ni el grado de obstrucción de las arterias. Por esta razón se han propuesto diversas técnicas de imagen no invasivas para detectar la aterosclerosis asintomática, prevenir la enfermedad coronaria y reclasificar a los pacientes. Los métodos más destacados son el ultrasonido carotídeo y la determinación del calcio arterial por tomografía computarizada¹²⁵.

Los datos sugieren que más del 50% de los hombres a partir de los 50 años y más del 30% de las mujeres a partir de los 70 años se podrían clasificar como de riesgo intermedio y podrían ser sujetos potencialmente elegibles para realizar un estudio de tamizaje para su reclasificación y tratamiento¹²⁶. Se han propuesto algunas guías de práctica clínica, como la *Screening for Heart Attack Prevention Taskforce* (SHAPE), cuyo objetivo es una identificación más precisa del riesgo de los pacientes para un mejor tratamiento encaminado a la prevención¹²⁷.

Se necesita más evidencia para demostrar un mayor beneficio del tamizaje por medio de técnicas de imagen no invasivas sobre las estrategias actuales de prevención primaria basadas únicamente en la estimación del

riesgo mediante escalas. Además, es necesario tomar en cuenta el costo y la accesibilidad de estas técnicas a los pacientes.

Conclusiones

La aterosclerosis es una enfermedad compleja y multifactorial cuya causa o inicio temporal específico se desconoce. La formación del ateroma puede ocurrir en cualquier arteria del organismo, lo que puede dar lugar a complicaciones locales, como el síndrome coronario agudo o la enfermedad vascular cerebral. La manifestación clínica de la aterosclerosis es el resultado de una retroalimentación progresiva y crónica de los factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, por medio de una compleja red de mecanismos inflamatorios.

El sobrepeso y el tabaquismo son los factores modificables más asociados al desarrollo de la placa aterosclerótica y a las complicaciones. No obstante, la formación de la placa es el resultado de la interacción de los factores de riesgo no modificables y modificables, a través de una compleja red de mecanismos inmunitarios.

El tamizaje en los pacientes para evidenciar aterosclerosis está sujeto a debate, por lo que la prevención primaria se centra en estimar el riesgo cardiovascular con las diferentes escalas propuestas por las guías clínicas. Es posible que conocer a detalle el proceso inflamatorio que subyace a la enfermedad aterosclerótica por los factores de riesgo sea la forma más efectiva para solucionar las complicaciones cardiovasculares. Mientras tanto, la promoción de cambios en el estilo de vida, dejar de fumar, mantener una dieta saludable, realizar actividad física regular y el uso de estrategias farmacológicas contra la dislipidemia siguen siendo los medios más efectivos para evitar el grave desenlace de la aterosclerosis.

Agradecimientos

O.R. Aguilar-Villegas fue becario de Servicio Social en Investigación 2023-2024.

Financiamiento

Proyectos UNAM-DGAPA-PAPIIT, IN212422 y CONAHCYT CBF2023-2024-734, con apoyo a M.M. Aguirre-García, así como proyecto FPIS 2024-INCAR- 4567, con apoyo a L.M. Amezcua-Guerra.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- WHO. The top 10 causes of death. (Consultado el 10-10-2023.) Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
- Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:C7-12.
- Lechner K, von Schacky C, McKenzie AL, Worm N, Nixdorff U, Lechner B, et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:394-406.
- Garg N, Muduli SK, Kapoor A, Tewari S, Kumar S, Khanna R, et al. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. *Indian Heart J.* 2017;69:458-63.
- Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:165-97.
- Wang H, Liu Z, Shao J, Lin L, Jiang M, Wang L, et al. Immune and inflammation in acute coronary syndrome: molecular mechanisms and therapeutic implications. *J Immunol Res.* 2020;4904217.
- Sitía S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:830-4.
- Xiao L, Liu Y, Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306:317-25.
- Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, Zhang Y, Vaughn S, Blackman BR, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and-resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:14871-6.
- Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118:620-36.
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:56.
- Zhang J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases. *Rev Cardiovasc Med.* 2022;23:73.
- Botts SR, Fish JE, Howe KL. Dysfunctional vascular endothelium as a driver of atherosclerosis: emerging insights into pathogenesis and treatment. *Front Pharmacol.* 2021;12:787541.
- Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16:389-406.
- Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:251-65.
- Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:165-97.
- Kraaijeveld AO, de Jager SC, van Berkel TJ, Biessen EA, Jukema JW. Chemokines and atherosclerotic plaque progression: towards therapeutic targeting? *Curr Pharm Des.* 2007;13:1039-52.
- Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest.* 2002;82:521-33.
- Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23:222-31.
- El-Mahdy MA, Abdelghany TM, Hemann C, Ewees MG, Mahgoub EM, Eid MS, et al. Chronic cigarette smoke exposure triggers a vicious cycle of leukocyte and endothelial-mediated oxidant stress that results in vascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319:H51-65.
- Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circ Res.* 2003;93:1159-69.
- Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients.* 2017;9:859.
- Moore KJ, Koplev S, Fisher EA, Tabas I, Björkegren JLM, Doran AC, et al. Macrophage trafficking, inflammatory resolution, and genomics in atherosclerosis: JACC Macrophage in CVD Series (Part 2). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:2181-97.
- Gidding SS, Champagne MA, De Ferranti SD, Defeseche J, Ito MK, Knowles JW, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:2167-92.
- De Sauvage Nolting PRW, Defeseche JC, Buirna RJA, Hutten BA, Lansberg PJ, Kastelein JJP. Prevalence and significance of cardiovascular risk factors in a large cohort of patients with familial hypercholesterolemia. *J Intern Med.* 2003;253:161-8.
- Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E, Sarre-Álvarez D, Cabrera-Jardines R, et al. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med Intern Mex.* 2018;34:910-23.
- Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N, Sueishi K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Arch.* 2002;441:279-88.
- Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol Int.* 2022;72:151-60.
- Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation.* 2007;116:1832-44.
- Navab M, Ananthramiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res.* 2004;45:993-1007.
- Kunitomo M, Yamaguchi Y, Kagota S, Yoshikawa N, Nakamura K, Shinozuka K. Biochemical evidence of atherosclerosis progression mediated by increased oxidative stress in apolipoprotein E-deficient spontaneously hyperlipidemic mice exposed to chronic cigarette smoke. *J Pharmacol Sci.* 2009;110:354-61.
- Jinnouchi Y, Sano H, Nagai R, Hakamata H, Kodama T, Suzuki H, et al. Glycolaldehyde-modified low density lipoprotein leads macrophages to foam cells via the macrophage scavenger receptor. *J Biochem.* 1998;123:1208-17.
- Basta G, Schmidt AM, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res.* 2004;63:582-92.
- Hansson GK, Robertson AKL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:297-329.
- Byrne GI, Kalayoglu MV. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: links to the disease process. *Am Heart J.* 1999;138:S488-90.
- Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118:692-702.
- Basatemur GL, Jørgensen HF, Clarke MCH, Bennett MR, Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2017;16:727-44.
- Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5:1-18.
- Wanschel A, Seibert T, Hewing B, Ramkhalawon B, Ray TD, Van Gils JM, et al. Neuroimmune guidance cue Semaphorin 3E is expressed in atherosclerotic plaques and regulates macrophage retention. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:886-93.
- Kavurma MM, Rayner KJ, Karunakaran D. The walking dead: macrophage inflammation and death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28:91-8.
- Han CZ, Ravichandran KS. Metabolic connections during apoptotic cell engulfment. *Cell.* 2011;147:1442-5.
- Yurdagul A, Doran AC, Cai B, Fredman G, Tabas IA. Mechanisms and consequences of defective efferocytosis in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med.* 2018;4:86.
- Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation.* 2001;103:926-33.
- Karunakaran D, Geoffrion M, Wei L, Gan W, Richards L, Shangari P, et al. Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis. *Sci Adv.* 2016;2:e1600224.
- Campana L, Starkey Lewis PJ, Pellicoro A, Aucott RL, Man J, O'Duibhir E, et al. The STAT3-IL-10-IL-6 pathway is a novel regulator of macrophage efferocytosis and phenotypic conversion in sterile liver injury. *J Immunol.* 2018;200:1169-87.

46. Fredman G, Tabas I. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis: the next frontier for therapy. *Am J Pathol.* 2017;187:1211-21.
47. Nus M, Mallat Z. Immune-mediated mechanisms of atherosclerosis and implications for the clinic. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:1217-37.
48. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Abbas AK, Robbins y Cotran. *Patología estructural y funcional.* Barcelona, España: Elsevier; 2021. p. 493-503.
49. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3346.
50. Moerman AM, Korteland S, Dilba K, Van Gaalen K, Poot DHJ, Van Der Lugt A, et al. The correlation between wall shear stress and plaque composition in advanced human carotid atherosclerosis. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;9:828577.
51. Rigla J. Chapter 2. Atherosclerotic plaque progression and OCT/IVUS assessment. En: Balocco S, Zuluaga MA, Zahnd G, Lee S-L, Demirci S, editores. *Computing and visualization for intravascular imaging and computer-assisted stenting.* The Elsevier and MICCAI Society Book Series. Academic Press; 2017. p. 33-51.
52. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2012;1:60-74.
53. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation.* 2017;136:1155-66.
54. Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem.* 2014; 21:3936-48.
55. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:509-15.
56. Jaimes EA, DeMaster EG, Tian RX, Raij L. Stable compounds of cigarette smoke induce endothelial superoxide anion production via NADPH oxidase activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1031-6.
57. Orosz Z, Csizsar A, Labinsky N, Smith K, Kaminski PM, Ferdinandy P, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292:H130-9.
58. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23:222-31.
59. El-Mahdy MA, Abdelghany TM, Hemann C, Ewees MG, Mahgoub EM, Eid MS, et al. Chronic cigarette smoke exposure triggers a vicious cycle of leukocyte and endothelial-mediated oxidant stress that results in vascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;319:H51-65.
60. Kunitomo M, Yamaguchi Y, Kagota S, Yoshikawa N, Nakamura K, Shinozuka K. Biochemical evidence of atherosclerosis progression mediated by increased oxidative stress in apolipoprotein E-deficient spontaneously hyperlipidemic mice exposed to chronic cigarette smoke. *J Pharmacol Sci.* 2009;110:354-61.
61. Roy P, Orecchioni M, Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:251-65.
62. Bowie A, O'Neill LAJ. Oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochem Pharmacol.* 2000;59:13-23.
63. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014;114:1867-79.
64. Meneghini BC, Tavares ER, Guido MC, Tavoni TM, Stefani HA, Kalil-Filho R, et al. Lipid core nanoparticles as vehicle for docetaxel reduces atherosclerotic lesion, inflammation, cell death and proliferation in an atherosclerosis rabbit model. *Vascul Pharmacol.* 2019;115:46-54.
65. Csordas A, Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10:219-30.
66. Pavia-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Roopa-Mehta, Díaz-Aragón FA, et al. Mexican clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Cardiol Mex.* 2022;92:1-62.
67. Lacy M, Atzler D, Liu R, de Winther M, Weber C, Lutgens E. Interactions between dyslipidemia and the immune system and their relevance as putative therapeutic targets in atherosclerosis. *Pharmacol Ther.* 2019;193:50-62.
68. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbæk H, Roffi M, Holmvang L, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J.* 2015;36:490-500.
69. Bhindi R, Guan M, Zhao Y, Humphries KH, Mancini GBJ. Coronary atheroma regression and adverse cardiac events: a systematic review and meta-regression analysis. *Atherosclerosis.* 2019;284:194-201.
70. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016;316:1289-97.
71. Sitta S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev.* 2010;9:830-4.
72. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:1-21.
73. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, Sulaica EM. Arterial hypertension. *Lancet.* 2021;398:249-61.
74. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial dysfunction in hypertension: current concepts and clinical implications. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:1-8.
75. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:517-32.
76. Mikolajczyk TP, Szczepaniak P, Vidler F, Maffia F, Graham GJ, Guzik TJ. Role of inflammatory chemokines in hypertension. *Pharmacol Ther.* 2021;223:1-22.
77. Van Beusecum JP, Moreno H, Harrison DG. Innate immunity and clinical hypertension. *J Hum Hypertens.* 2022;36:503-9.
78. Frąk W, Wojtasińska A, Lisińska W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Pathophysiology of cardiovascular diseases: new insights into molecular mechanisms of atherosclerosis, arterial hypertension, and coronary artery disease. *Biomedicines.* 2022;10:1-17.
79. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: the epidemic of the century. *World J Diabetes.* 2015;6:850.
80. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:121.
81. Haas AV, McDonnell ME. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47:51-63.
82. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1835.
83. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005;54:1615-25.
84. Chakravarthy U, Hayes RG, Stitt AW, McAuley E, Archer DB. Constitutive nitric oxide synthase expression in retinal vascular endothelial cells is suppressed by high glucose and advanced glycation end products. *Diabetes.* 1998;47:945-52.
85. Jinnouchi Y, Sano H, Nagai R, Hakamata H, Kodama T, Suzuki H, et al. Glycolaldehyde-modified low density lipoprotein leads macrophages to foam cells via the macrophage scavenger receptor. *J Biochem.* 1998;123:1208-17.
86. Khan MI, Pichna BA, Shi Y, Bowes AJ, Werstuck GH. Evidence supporting a role for endoplasmic reticulum stress in the development of atherosclerosis in a hyperglycaemic mouse model. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11:2289-98.
87. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, Stern DM. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1498:99-111.
88. Yan SF, Ramasamy R, Naka Y, Schmidt AM. Glycation, inflammation, and RAGE. *Circ Res.* 2003;93:1159-69.
89. Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25:27.
90. Potenza M, Gagliardi S, Nacci C, Carratu M, Montagnani M. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets. *Curr Med Chem.* 2009;16:94-112.
91. Goma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2020;113:2019-40.
92. Parkin K, Christophersen CT, Verhasselt V, Cooper MN, Martino D. Risk factors for gut dysbiosis in early life. *Microorganisms.* 2021;9:2066.
93. Jones ML, Martoni CJ, Ganopoulos JG, Labbé A, Prakash S. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14:467-82.
94. Brown JM, Hazen SL. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu Rev Med.* 2015;66:343-59.
95. Jin M, Qian Z, Yin J, Xu W, Zhou X. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. *J Cell Mol Med.* 2019;23:2343-50.
96. Lau K, Srivatsav V, Rizwan A, Nashed A, Liu R, Shen R, et al. Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients.* 2017;9:859.
97. Fuke N, Nagata N, Suganuma H, Ota T. Regulation of gut microbiota and metabolic endotoxemia with dietary factors. *Nutrients.* 2019;11:2277.
98. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev.* 2010;31:817-44.
99. Castrillo A, Joseph SB, Vaidya SA, Haberland M, Fogelman AM, Cheng G, et al. Crosstalk between LXR and toll-like receptor signaling mediates bacterial and viral antagonism of cholesterol metabolism. *Mol Cell.* 2003;12:805-16.
100. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011;472:57-65.
101. 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;19:576-85.

102. Constantino-Jonapa LA, Espinoza-Palacios Y, Escalona-Montaño AR, Hernández-Ruiz P, Amezcua-Guerra LM, Amedei A, et al. Contribution of trimethylamine N-oxide (TMAO) to chronic inflammatory and degenerative diseases. *Biomedicines*. 2023;11:431.
103. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Eng J Med*. 2013;368:2004-13.
104. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:56.
105. Global Cardiovascular Risk Consortium; Magnussen C, Ojeda FM, Leong DP, Alegre-Diaz J, Amouyel P, Aviles-Santa L, et al. Global effect of modifiable risk factors on cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med*. 2023;389:1273-85.
106. Wu AD, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Wahedi A, Hajizadeh A, Theodoulou A, et al. Smoking cessation for secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;(8):CD014936.
107. ten Brinke R, Dekker N, de Groot M, Ikkersheim D. Lowering HbA1c in type 2 diabetics results in reduced risk of coronary heart disease and all-cause mortality. *Prim Care Diabetes*. 2008;2:45-9.
108. ten Brinke R, Dekker N, de Groot M, Ikkersheim D. Lowering HbA1c in type 2 diabetics results in reduced risk of coronary heart disease and all-cause mortality. *Prim Care Diabetes*. 2008;2:45-9.
109. Wu H, Chiou J. Potential benefits of probiotics and prebiotics for coronary heart disease and stroke. *Nutrients*. 2021;13:2878.
110. Dawson LP, Lum M, Nerleker N, Nicholls SJ, Layland J. Coronary atherosclerotic plaque regression: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:66-82.
111. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Lance Gould K, Merritt TA, Sparler S, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA*. 1998;280:2001-7.
112. Henzel J, Kępka C, Kruk M, Makarewicz-Wujec M, Wardziak Ł, Trochimiuk P, et al. High-risk coronary plaque regression after intensive lifestyle intervention in nonobstructive coronary disease: a randomized study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:1192-202.
113. Fernández-Rubio H, Becerro-De-Bengoa-Vallejo R, Rodríguez-Sanz D, Calvo-Lobo C, Vicente-Campos D, Chicharro JL. Exercise training and interventions for coronary artery disease. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022;9:131.
114. Zhai T, Wang P, Hu X, Zheng L. Probiotics bring new hope for atherosclerosis prevention and treatment. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:3900835.
115. Khalili L, Centner AM, Salazar G. Effects of berries, phytochemicals, and probiotics on atherosclerosis through gut microbiota modification: a meta-analysis of animal studies. *Int J Mol Sci*. 2023;24:3084.
116. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Hirayama A, Saito S, et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease. *Circulation J*. 2009;73:2110-7.
117. Räber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbák H, Roffi M, Holmvang L, et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur Heart J*. 2015;36:490-500.
118. Won KB, Lee BK, Lin FY, Hadamitzky M, Kim YJ, Sung JM, et al. Glycemic control is independently associated with rapid progression of coronary atherosclerosis in the absence of a baseline coronary plaque burden: a retrospective case-control study from the PARADIGM registry. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21:1-8.
119. Jiao S, Huang J, Chen Y, Song Y, Gong T, Lu J, et al. Impacts of glycemic control on intracranial plaque in patients with type 2 diabetes mellitus: a vessel wall MRI study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2021;42:75.
120. Kawashiri M, Sakata K, Hayashi K, Gamou T, Kanaya H, Miwa K, et al. Impact of combined lipid lowering and blood pressure control on coronary plaque: myocardial ischemia treated by percutaneous coronary intervention and plaque regression by lipid lowering and blood pressure controlling assessed by intravascular ultrasonogr. *Heart Vessels*. 2017;32:539-48.
121. Bitton A, Gaziano T. The Framingham Heart Study's impact on global risk assessment. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:68-78.
122. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 1):49-73.
123. Studziński K, Tomasik T, Krzysztoń J, Józwiak J, Windak A. Effect of using cardiovascular risk scoring in routine risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease: an overview of systematic reviews. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:1-16.
124. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065-74.
126. Joshi FR, Lindsay AC, Obaid DR, Falk E, Rudd JHF. Non-invasive imaging of atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:205-18.
127. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient—Part III: Executive Summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. *American Journal of Cardiology [Internet]*.

Instituto y no hospital. La distintiva organización que Ignacio Chávez concibió para combatir integralmente a las enfermedades del corazón en México

En el octogésimo aniversario del Instituto Nacional de Cardiología

An institute, not just a hospital. The distinctive organization that Ignacio Chávez created with the purpose to treat heart diseases in Mexico

On the eightieth anniversary of the National Institute of Cardiology

Raúl Izaguirre-Ávila

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

Resumen

En 1936 Ignacio Chávez presentó al gobierno mexicano un proyecto para la creación de un instituto de cardiología. Había estudiado en París, Berlín y otras ciudades europeas en 1926. Al regresar de Europa, fundó el servicio de Cardiología en el Hospital General de la Ciudad de México, el primero en el país. El 18 de abril de 1944 se inauguró el Instituto Nacional de Cardiología de México, uno de los primeros centros especializados en cardiología del mundo. Chávez explicó la razón de ser del nuevo instituto: «Nacimos para realizar la labor de estudio, investigación y control de las enfermedades del corazón». Para Chávez, un instituto debía ser el organismo donde se abordara la enfermedad de manera integral, en todos sus aspectos: la combinación de la práctica clínica con la investigación y la docencia proporcionaría los conocimientos para una atención eficaz del paciente y el avance de la ciencia. «Un centro de salud para el paciente, por supuesto; pero algo más que eso, una gran escuela de médicos, un gran laboratorio de investigadores y un instrumento social de ayuda humana», dijo Chávez. Su ideario se resumía en las siguientes palabras: amor y ciencia al servicio del corazón. Chávez logró la institucionalización de las ciencias del corazón en México. Desde su creación, el nuevo instituto se convirtió en un centro de estudios con proyección internacional, al que acudían estudiantes de diversos países. Alfredo de Micheli afirmó que, bajo la influencia y el ejemplo de Chávez, surgieron nuevas instituciones en el ámbito médico nacional, que también irrumpieron en el ámbito médico internacional. El instituto fundado por Chávez se convirtió en un modelo para la creación de instituciones similares en otros continentes y en el motor del movimiento cardiológico internacional. Realizó una obra de amor, inteligencia y cultura, dedicada al corazón y al cuidado del ser humano.

Palabras clave: Hospital. Instituto. Cardiología.

Abstract

In 1936, Ignacio Chávez submitted a proposal to the Mexican government for the creation of a cardiology institute. He had studied in Paris, Berlin, and other European cities in 1926. Upon his return to Mexico, he founded the Cardiology Service at

Correspondencia:

Raúl Izaguirre-Ávila
E-mail: rizagui@yahoo.com

Fecha de recepción: 03-07-2024
Fecha de aceptación: 31-07-2024
DOI: 10.24875/ACM.24000121

Disponible en internet: 02-12-2024
Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):96-106
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

the General Hospital in Mexico City, the first of its kind in the country. The National Institute of Cardiology of Mexico was inaugurated on April 18, 1944, becoming one of the first cardiology institutes in the world. Chávez explained the purpose of this new institute: "We were born with the purpose of studying, researching, and controlling heart diseases." According to him, the institute should be a place where cardiovascular diseases could be addressed comprehensively, combining clinical practice with research and teaching to provide effective knowledge for patient care and scientific advancement. "A health center is for the patient, of course; but something more than that is necessary: a great school for doctors, a great laboratory for researchers, and a social instrument of human help," he said. This vision was summarized in the words: love and science at the service of the heart. Chávez successfully institutionalized cardiology in Mexico. From its inception, the institute became an internationally recognized center, attracting students from various countries. Alfredo de Micheli noted that under Chávez's influence and example, new institutions emerged in the national medical field and expanded onto the international stage. The institute founded by Chávez became a model for similar institutions on other continents and a driving force in the international cardiology movement. Chávez's legacy was a work of love, intelligence, and culture, dedicated to the heart and the care of humanity.

Keywords: Hospital. Institute. Cardiology.

El 1 de noviembre de 1937, el Dr. Ignacio Chávez daba a conocer en un periódico nacional¹ lo que sería la actividad médica y social de un proyecto que venía preparando por lo menos desde 20 años antes. «Instituto y no hospital», sostenía Chávez. Tenía más de dos lustros a cargo del Servicio de Cardiología en el Hospital General de la Ciudad de México y ya estaba en marcha la organización del Instituto Nacional de Cardiología. Desde fines del siglo XIX existieron en el país institutos relacionados con las ciencias médicas y biológicas. En 1888 se creó el Instituto Médico Nacional² y en 1895 se fundó el Museo Anatómico-Patológico y el Instituto Bacteriológico Nacional, que, en 1921, cambió su nombre a Instituto de Higiene; en 1929 se inició el Instituto de Biología en la Casa del Lago del Bosque de Chapultepec³.

Como parte del plan sexenal del presidente Lázaro Cárdenas, el 31 de agosto de 1934 se publicó el Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos, que contenía los proyectos para la creación de escuelas de salubridad e institutos de higiene. El artículo 464 del capítulo XVI de dicho Código establece que: «El Departamento de Salubridad fundará también institutos de higiene para la investigación de sus problemas propios»⁴.

En 1936, Ignacio Chávez envió una propuesta a la Junta Directiva de la Beneficencia Pública, donde enfatizaba la justificación para crear un instituto de cardiología. Las razones eran la elevada cifra de morbilidad y mortalidad por enfermedades del corazón y la falta de camas en el país. El Dr. Chávez estimaba que en México existían aproximadamente 170,000 enfermos cardíacos y que se producían 7,000 muertes al año por dicha causa. Chávez claramente diferenciaba lo que debería ser un instituto, y no solo un hospital; él enfatizaba que solamente el nombre marcaba una

organización y un funcionamiento diferente a lo que hasta entonces tenían los hospitales del país, debido a que cumplían exclusivamente la función de atender enfermos que requerían estar encamados. De tal manera que el Dr. Chávez concebía un instituto como el lugar donde el problema tenía que ser abordado de forma integral, es decir, en todos sus aspectos, incluyendo el social. Es urgente, decía, «iniciar la resolución del problema, creando un organismo médico social que atacara a las enfermedades del corazón en todos sus aspectos de prevención, curación, reeducación profesional de los enfermos, investigación científica, docencia y ayuda social»⁵. Su propuesta era parte del plan de unificación asistencial en México que había emprendido el gobierno del general Lázaro Cárdenas, consecuencia de la tesis revolucionaria del derecho a la salud y a la atención médica de los enfermos. Uno de los primeros institutos de ese plan fue el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales de México, que abrió sus puertas un año después de la expropiación petrolera, el 18 de marzo de 1939⁶.

El proyecto para construir el instituto de cardiología fue aceptado por el presidente de la Junta de Beneficencia, el Dr. Enrique Hernández Álvarez. El gobierno cardenista aportó 200,000 pesos de la Secretaría de Hacienda, a cargo del licenciado Eduardo Suárez, quien simpatizaba con el proyecto⁵. Se comisionó al arquitecto José Villagrán García para la edificación de las instalaciones, que se inició en 1937. Los planos y presupuestos habían sido aprobados después de un largo y cuidadoso estudio y se pensaba inaugurarlos en 1939, pero diversas circunstancias, entre ellas la muerte del Dr. Hernández Álvarez y el inicio de la Segunda Guerra Mundial, retrasaron la construcción del edificio. La cimentación se inició en 1939, pero la obra quedó detenida a fines de

1940. Eso permitió que el Dr. Chávez perfeccionara el programa de funcionamiento que originalmente se había diseñado y que se hicieran rectificaciones y adiciones para adecuarlas a las técnicas modernas de construcción hospitalaria⁷. Para continuar la construcción fue necesario establecer el Comité Impulsor, integrado por los doctores Gustavo Baz, Salvador Zubirán, Eduardo Villaseñor y el propio Ignacio Chávez. A mediados de 1943, durante el gobierno del general Manuel Ávila Camacho, la construcción ya estaba terminada. Del 15 al 22 de agosto de ese año, allí se llevó a cabo el Primer Congreso Nacional de Asistencia⁸ (Fig. 1), que dio como resultado la creación de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. El primer titular de la nueva dependencia fue el Dr. Gustavo Baz⁹ y se nombró al Dr. Salvador Zubirán subsecretario de Asistencia Pública. Ambos funcionarios emprendieron un vasto programa de construcción de hospitales en el país¹⁰.

Al planear el instituto de cardiología, Chávez se encontraba en una etapa de plena madurez creativa. Había iniciado la carrera de medicina en 1914, en Morelia, Michoacán, durante el periodo revolucionario. Las condiciones existentes obligaron a cerrar la Facultad de Medicina de la capital michoacana en diciembre de 1915, y fue necesario que se trasladara a la ciudad de México para continuar sus estudios¹¹. Se tituló en la Universidad Nacional de México el 4 de mayo de 1920¹². En el jurado del examen participó el Dr. Genaro Escalona, quien años después sería director del Hospital de México y apoyaría a Chávez en la creación del primer servicio de cardiología del país. El ambiente revolucionario, las demandas sociales del pueblo de México y la organización nacional que se logró con la Constitución de 1917, durante el gobierno de Venustiano Carranza, abonaron a favor del profundo sentido social y de ayuda que ya mostraba Chávez desde su juventud. La formación médica en las dos universidades amplió sus horizontes y pronto fue incorporado por sus maestros al mundo médico de la Universidad Nacional, donde ingresó como profesor de la Escuela de Medicina en 1922 como jefe de Clínica, y de 1924 a 1926, como profesor de Patología Interna¹³. Ya en 1917, antes de titularse, había estado en el Hospital General como practicante numerario en los servicios de medicina general, ginecología y cirugía. De 1920 a 1922 fue rector en la Universidad de San Nicolás de Hidalgo en Morelia y en 1922 regresó al Hospital General en la Ciudad de México como médico interno, el equivalente a la actual residencia de medicina interna¹⁴. Eli de Gortari menciona que ese año se renovó la enseñanza de la medicina en el Hospital General, bajo la dirección del



Figura 1. El Instituto Nacional de Cardiología poco antes de su inauguración, durante la celebración del Primer Congreso Nacional de Asistencia.

Dr. Gastón Melo. Se implementaron estudios de laboratorio, como la coprología clínica, los exámenes de jugo gástrico y los estudios radiológicos seriados.

En julio de 1924, durante la presidencia de Álvaro Obregón, se transformó la Beneficencia Pública en el Distrito Federal. Los nuevos vocales encargados, Aquiles Elorduy y Beltram E. Holloway, mejoraron las obras materiales y la dotación del establecimiento¹⁵. Una de las primeras acciones fue nombrar al Dr. Genaro Escalona como director del Hospital General, que implementó los servicios especializados en cardiología, gastroenterología y urología¹⁶. El primero de ellos, bajo la dirección del Dr. Ignacio Chávez, quedó ubicado en el pabellón No. 21. Con la creación de este servicio se iniciaba una nueva etapa en la medicina nacional. Quedaba atrás la era del diagnóstico físico y de la exploración manual, vestigios de la medicina del siglo XIX, para dar paso al diagnóstico integral y de las exploraciones, mediante instrumentos y aparatos complicados y de mayor precisión. Por su parte, el Dr. Fernando Ocaranza, al tomar la dirección de la Facultad de Medicina el 1 de enero de 1925, incorporaba el pensamiento fisiológico en la enseñanza médica, que consistía en apartar los estudios de cualquier clase de empirismo y sujetarlos estrictamente a un criterio científico, como se hacía en Francia y en otros países desde la época de Claude Bernard¹⁷.

Preparación de Ignacio Chávez en Europa y la medicina institucional que observó

El 11 de febrero de 1926, el presidente Plutarco Elías Calles inauguró los cursos de la Universidad Nacional en

el Teatro Olimpia del Distrito Federal. Durante el acto, el joven y ya destacado médico Ignacio Chávez, que tenía más de un año organizando el Servicio de Cardiología del Hospital General, pronunció unas palabras y leyó un poema de su autoría, que causó una excelente impresión en el primer mandatario. Se planeó que fuera a Europa para hacer estudios de Clínica Interna, sobre todo la relacionada con las enfermedades del corazón. Por acuerdo presidencial se le otorgó una pensión de 100 dólares mensuales y 300 dólares para cubrir los gastos del viaje¹⁸. Además, se le concedió una licencia del 1 de marzo al 1 de diciembre de 1926, con el sueldo de su cátedra universitaria. El 22 de abril de ese año, Chávez, acompañado por el Dr. Rosendo Amor, vocal del Consejo Superior de Salubridad, visitó las clínicas universitarias de Berlín. Ambos fueron recibidos por el Profesor Munk, catedrático de la Universidad y médico del Hospital La Charité de esa ciudad¹⁹. En París, Chávez asistió a los hospitales más prestigiosos, que habían experimentado reformas sociales y administrativas después de la Revolución francesa²⁰. En los informes que envió desde la ciudad de las luces, tanto al director de la Facultad de Medicina de México, el Dr. Fernando Ocaranza, como al rector de la Universidad Nacional, daba cuenta de haber asistido a los cursos de Radiología del Corazón y Electrocardiografía en el servicio del profesor Henry Vaquez, en el Hospital La Pitié, a cuyo servicio siguió asistiendo para entrenarse en la parte clínica de la especialidad. También había tomado un curso de treinta y tres lecciones sobre la exploración funcional del hígado, páncreas y diabetes, con el profesor Augustin Gilbert, en el hospital Hotel Dieu. En el Hospital St. Antonine de París tomó un breve curso sobre las técnicas modernas de exploración del estómago, que impartía el Dr. Gautier. En su tiempo libre, Chávez asistía a las lecciones de clínica y de organización de la atención médica que el profesor Ferdinand Vidal impartía en el Hospital Cochin, y también asistía al Hospital Laennec. Observó cómo se exploraba el pulso con los esfigmógrafos de Étienne Jules Marey, de 1860²¹ y el de Robert Ellis Dudgeon²², el esfigmomanómetro de Scipione Riva-Rocci, de 1891, el oscilómetro del fisiólogo francés Michel Victor Pachon, de 1909, el hemodinamómetro de Jean Léonard Pousseuille, así como los registros eléctricos que se empezaron a aplicar al corazón humano por Augustus Waller, en 1887 y, finalmente, su incorporación a la práctica clínica en el dispositivo de Willem Einthoven, en 1903²³. Además, encontró los grandes tratados de cardiología de Jean Baptiste Senac, Jean Nicolas Corvisart, René T. H. Laennec, Pierre C. E. Potain, Joseph Skoda y Castaigne & Esmein, entre otros²⁴.

La institucionalización de las ciencias había cobrado una destacada relevancia en Europa durante el siglo XIX. Aparecieron cátedras universitarias, sociedades profesionales, institutos y academias, si bien algunas de estas ya venían desde el siglo XVII de Italia²⁵. La química y la física evolucionaban sobre todo en Francia, Alemania e Inglaterra, naciones donde lograron un proceso de consolidación social. En 1839, Johannes Evangelista Purkinje estableció en Breslau el primer instituto de fisiología del mundo²⁶.

Los factores esenciales para el progreso de los institutos europeos fueron la existencia de científicos, capaces no solo de resolver problemas de conocimiento, sino de educar a nuevos profesionales creativos. Los institutos eran los lugares ideales para impartir la enseñanza y desarrollar la investigación. Ese modelo se inició en Alemania con Justus von Liebig, catedrático de Química en la Universidad de Giessen, con el establecimiento de un Instituto Químico Farmacéutico, en 1826; el procedimiento consistía en una intensa práctica de laboratorio, a veces durante todo el día, que pretendía, además de entrenar, educar. Pensaba que no todo debería ser práctica química, sino una verdadera ciencia, aliada de las otras ciencias naturales y de las disciplinas humanísticas. Von Liebig sostenía que la mejor manera de enseñar era combinar las lecturas de estudio con la práctica²⁷. Se asignaban problemas de investigación a los alumnos, empleando de manera novedosa diversos instrumentos de observación, medición y experimentación, así como métodos sistemáticos para abordar los problemas. Esa manera de trabajar ya se venía haciendo en la École Polytechnique de París desde 1795, aunque de una manera modesta y con escaso impacto en el mundo de la ciencia. Al avanzar el siglo XIX, la formación de institutos se extendió rápidamente por Europa y en todos los ámbitos del saber. A esas instituciones acudían cada vez más alumnos, atraídos por la búsqueda del conocimiento por medio de métodos científicos muy sólidos²⁸. A partir de la química orgánica, de la farmacología y de la morfolopatología, se desarrolló la fisiología, que tanto impulso daría al conocimiento sobre la manera en que se desarrollan las enfermedades. El profesor de fisiología más influyente en Alemania fue Johannes Müller, cuyo tratado de fisiología de 1838 produjo una revolucionaria influencia en las ciencias biológicas y médicas a mediados del siglo XIX. Amplió las observaciones de Alexander von Humboldt sobre la actividad eléctrica del corazón, demostró que era posible provocar contracciones en el corazón inactivo mediante estimulación eléctrica y estableció que la sangre realiza un ciclo circulatorio en un periodo de uno a dos minutos²⁹.

En Francia, Claude Bernard terminó por consolidar la fisiología y la farmacología experimental en la segunda mitad del siglo XIX. En 1865, en su obra *Introduction a l'étude de la médecine expérimentale* escribía con orgullo: «El impulso científico partido de Francia se ha esparcido por Europa, y poco a poco el método analítico experimental ha entrado como método general de investigación en el dominio de las ciencias biológicas. Hoy día existen en toda Alemania laboratorios a los cuales se da el nombre de Institutos Fisiológicos, admirablemente dotados y organizados para el estudio experimental de los fenómenos de la vida».

Su obra influyó para que la práctica clínica hospitalaria fuera orientada por una mentalidad fisiopatológica. Bernard sostenía que toda ciencia experimental exige un laboratorio, lugar al que se retiraba el sabio para procurar comprender, por medio del análisis experimental, los fenómenos observados en la naturaleza. Afirma que el objeto de estudio del médico es el enfermo, por lo que su primer campo de acción es el hospital. Sin embargo, la práctica y la observación clínica son insuficientes para hacerle comprender la naturaleza de la enfermedad. De tal forma, es necesario penetrar en el interior del organismo para investigar cuáles son las partes lesionadas en sus funciones y, más allá de la observación anatomopatológica, considera la necesidad de conocer todas las condiciones físico-químicas de las manifestaciones vitales, normales y patológicas. Ello exigía que el laboratorio de fisiología debía ser el más completo posible y el sitio culminante de los estudios para el médico científico. Así se transitó hacia una medicina científica, que tantos beneficios acarrearía en la comprensión y tratamiento de numerosas enfermedades. Bernard afirmaba: «Yo considero el hospital solo como un vestíbulo de la medicina científica; como el primer campo de observación en que debe entrar el médico, pero el laboratorio es el verdadero santuario de la ciencia médica»^{30,31}.

Viktor von Weizsäcker describe la actividad en los hospitales de Alemania a principios del siglo XX: «La visita hospitalaria del asistente joven no duraba mucho, pero su trabajo en el laboratorio consumía horas y horas del día y de la noche». Pedro Laín Entralgo comenta que: «lo que el médico realmente miraba cuando en la sala del hospital veía al enfermo, no era la realidad somática y psíquica de este, sino el kimógrafo o el alambique que en el laboratorio le estaban esperando»³². Esa medicina científica, impregnada de una mentalidad anatomo-fisiopatológica, iba más allá de la siempre bondadosa y caritativa asistencia del médico clínico, que, aun impulsado por toda la intención de ayudar, no lo lograba por

completo, si carecía de los fundamentos para descifrar el misterio de la enfermedad y seleccionar un tratamiento eficaz. Esa fue la práctica médica institucionalizada que observó Ignacio Chávez durante su formación en los hospitales y universidades de Europa.

El Servicio de Cardiología del Hospital General de México, germen y raigambre del Instituto Nacional de Cardiología

Mientras Chávez permanecía en el viejo continente, se ampliaron las instalaciones del pabellón 21 del Hospital General, siguiendo las instrucciones que él mismo había dejado. Impulsado siempre por el deseo de mejorar las condiciones precarias de la medicina y de los hospitales en México, regresó al país con un cúmulo de conocimientos y, sobre todo, un bagaje de ideas creativas. Con el apoyo del director del Hospital, el Dr. Genaro Escalona, terminó de organizar lo que fue el primer servicio de cardiología del país, inaugurado el 16 de julio de 1927. Seguía el modelo de los hospitales que había visitado en Europa, dotando a su servicio de las secciones necesarias para practicar una medicina institucionalizada: una sala de hospitalización con cuarenta camas; un laboratorio para análisis clínicos rutinarios, a cargo del Dr. Ignacio González Guzmán, hematólogo experto en biología celular; un gabinete de medicina experimental; un aula de enseñanza y un anexo con rayos X y electrocardiografía, este último a cargo del Dr. Manuel Martínez Báez. Allí se instalaron, por primera vez en México, un fluoroscopio con un dispositivo para realizar ortodiagrafía, la telerradiografía, la auscultación cardiaca con un estetoscopio colectivo y el primer electrocardiógrafo, un equipo *Boulitte*, donado por el licenciado Aquiles Elorduy, vocal de la Junta de Beneficencia Pública, y que el propio Chávez trajo de Europa⁶; con ese aparato se tomaron los primeros trazos de la actividad eléctrica del corazón en el país. Después agregaría una biblioteca con publicaciones periódicas y una diversidad de libros clásicos de medicina, en particular de cardiología. De esa manera fusionaba la clínica, el laboratorio y la enseñanza. En el discurso pronunciado durante la inauguración del servicio de cardiología, hablaba del estado que guardaba la práctica de la medicina clínica y de la incipiente cardiología antes del surgimiento de las especialidades médicas. Hasta entonces, no había existido un gabinete ni un laboratorio debidamente acondicionados para profundizar en el estudio de los enfermos del corazón. Quedaban atrás «la vieja percusión de Leopoldo Auenbrugger, la percepción de la presión arterial

realizada en forma rudimentaria con los dedos, para estimarla ahora, en forma moderna, mediante el cuadrante de un esfigmomanómetro». Chávez se maravillaba de cómo el «caos verbalista para describir el trabajo intracardiaco» quedaba plasmado objetivamente en trazos poligráficos con «el impulso genial de Mackenzie y de Wenckebach», y cómo la sucesión de las distintas fases de la actividad eléctrica del corazón terminaba por inscribirse en la «maravilla de una cinta cinematográfica» desarrollada por Einthoven. Ignacio Chávez dotaba al servicio con los elementos necesarios para realizar una medicina científica, incorporando la exploración por medio de instrumentos complicados y de mayor precisión³³. En 1928 realizó otro viaje de estudios a Europa¹⁸. Con orgullo, Chávez afirmaba que el servicio de cardiología instalado en el pabellón 21 del Hospital General nada tenía que envidiar, en lo material, a los servicios de cardiología europeos: el Hospital La Pitié del profesor Henry Vaquez, el Hospital Broussais de Charles Laubry, al del profesor Krauss, de Berlín, ni al del profesor Libensky, de Praga o al Policlínico de Roma. En el servicio de Cardiología recién creado, Chávez desarrolló una intensa actividad clínica y académica; organizó numerosos cursos, impulsó la formación de especialistas y la creación de gabinetes de diagnóstico. La estrecha colaboración entre el cardiólogo Ignacio Chávez y el hematólogo Ignacio González Guzmán resultó en la fundación de la revista *Archivos Latinoamericanos de Cardiología y Hematología*, en 1930. En diciembre de 1936 Ignacio Chávez fue nombrado director del Hospital General, pero en su mente se gestaba la idea de institucionalizar la cardiología científica, lo que daría como resultado la creación del Instituto Nacional de Cardiología (Fig. 2).

El Instituto Nacional de Cardiología, parte del gran proyecto de salud y asistencia en México

El 30 de noviembre de 1928, el licenciado Emilio Portes Gil tomó posesión de la presidencia de México y nombró jefe del Departamento de Salud Pública al Dr. Aquilino Villanueva. Asimismo, Ignacio Chávez fue nombrado jefe del Servicio de Demografía, Propaganda y Educación Higiénica. Al año siguiente, el 20 de noviembre de 1929, se inauguraba el edificio del Departamento de Salud Pública, ubicado en la glorieta de los leones del Paseo de la Reforma, hoy edificio de la Secretaría de Salud³⁴. Se iniciaba una nueva organización en los servicios de sanidad en México, en la que surgirían las principales instituciones nacionales de



Figura 2. Dr. Ignacio Chávez. Director de la Facultad de Medicina (febrero de 1933 – marzo de 1934). Por entonces ya había fundado el servicio de Cardiología en el Hospital General y planeaba el Instituto Nacional de Cardiología (Referencia 17).

salud. El presidente Portes Gil mejoró decididamente la atención médica. Con la colaboración del Dr. Aquilino Villanueva se crearon el Comité Nacional de Protección a la Infancia, los centros médicos para mujeres embarazadas, el servicio de Higiene Infantil, una unidad Médico Higiénica en los llanos de Balbuena, la campaña «Gota de leche», encargada de proveer ese producto a los niños de las clases más necesitadas, el apoyo a organizaciones médicas como la Casa de Amparo y Protección a la mujer, al antiguo Hospicio del niño de la calzada de Tlalpan, la creación del Centro de Higiene Infantil de la colonia Obrera y las campañas contra el alcoholismo, entre otras acciones³⁵. La labor fue continuada por el presidente Lázaro Cárdenas y culminaría con la fundación del Hospital Infantil de México en 1943 y de varios institutos de salud a partir de 1944, cuando ya era presidente de México el general Manuel Ávila Camacho³⁶.

Instituto y no hospital, insistía Chávez en la prensa nacional de 1937¹. Exponía sus planes para enfrentar a las enfermedades cardiovasculares, enfatizando que el hospital propendía, de un modo casi exclusivo, a la atención médica de los pacientes asilados. Un instituto,

en cambio, debería ser la organización donde el problema que tuviera encomendado se atacara integralmente, en todos sus aspectos. En igualdad de importancia estaría la prevención de los padecimientos cardíacos, en una época en que la fiebre reumática y la sífilis eran dos de los tipos más frecuentes de cardiopatía. La docencia e investigación ampliarían el radio de los conocimientos y los difundiría entre los médicos y estudiantes, lo que equivaldría a prolongar la acción del instituto hasta los más apartados rincones del país. Así se cumpliría con la necesidad de formar especialistas en el número que el país reclamaba. La combinación del ejercicio clínico con la investigación y la enseñanza proporcionaría los conocimientos para poder ser eficaz en la atención del enfermo, además de hacer avanzar la ciencia. Esta triple amalgama es la que daría al médico la verdadera capacidad de socorrer a los pacientes. Chávez lo resumiría varios años después con una frase contundente: «El médico ayuda por lo que sabe, no por lo que ignora». Además, la misión del instituto se completaría con una acción social organizada y coherente. A Chávez le preocupaba el impacto de las enfermedades sobre la condición social de cada enfermo. Para él resultaba «dolorosamente absurdo aconsejar reposo a quien no podía abandonar su trabajo, aun con el riesgo de que murieran de hambre los familiares que dependían del enfermo, mientras este se encontraba incapacitado por la enfermedad. Resultaba cruel lanzar a un cardíaco, apenas salido del hospital, al rudo desgaste de su labor y de su oficio, sabiendo que su corazón no resistiría el trabajo intenso que el enfermo y su familia necesitaban». Vio la necesidad de «una acción social, comprensiva e inteligente, que impidiera esa forma lenta de sucumbir ante la enfermedad». Sostenía que el instituto no podría merecer ese nombre, si no completaba su obra mediante una organización que resolviera, en lo humanamente posible, las imperiosas necesidades de ayuda social a los enfermos. Otra labor del instituto sería la de «buscar al cardíaco que se ignora, revisando a las grandes masas de la población, niñez y juventud, grupos de obreros y población general, para llegar a tiempo con el consejo para prevenir y proporcionar el tratamiento útil oportuno». Así se adelantaba a las campañas de detección oportuna de las cardiopatías. Incluso el Dr. Chávez sostenía que el instituto debería marcar un derrotero a los cardíacos que se ignoran y a los que conocían su mal, para que recibieran una orientación vocacional y eligieran una carrera o un oficio que los protegiera del desgaste por la enfermedad. El instituto debería preocuparse, mediante su servicio social, porque el cardíaco cambiara de oficio para rescatar su vida y su salud. Veía «cómo

en la consulta, día tras día, se producía la dolorosa escena en que los médicos recomendaban guardar reposo a los enfermos por algunas semanas, incluso en cama, y cómo el propio paciente se rehusaba, porque los familiares quedarían sin sustento. Entre el hambre de sus hijos y la tortura suya por la enfermedad, el paciente optaba por seguir adelante». Esa situación trágica e inhumana, escribía Chávez, «solo podría remediarse el día en que el Estado asegurara al trabajador contra las enfermedades y la miseria que acarrearán». Nuevamente, el Chávez humanista se adelantaba a su tiempo, proponiendo una organización de servicio social en el Instituto de Cardiología, que asegurara el sustento de la familia del paciente mientras este se encontraba hospitalizado. «Esto es lo que haría el instituto, pobre y limitadamente al principio, pero con la convicción de que los fondos para esa noble labor irían en aumento, cuando el público y las instituciones gubernamentales se dieran cuenta del dolor y la miseria que acarrearán las enfermedades». Pensaba que el instituto pudiera buscar la liberación económica de los enfermos que estaban obligados a la incapacidad por la naturaleza de su cardiopatía¹.

Instituto y no hospital

Es lo que pedía Chávez al Estado en 1936. Comprendía que la sabiduría y la erudición sobre una especialización del conocimiento eran el fundamento de la autoridad científica, y eso solo podría lograrse mediante la institucionalización. La ciencia realmente ha sido un fenómeno del pensamiento moderno, definida por el filósofo alemán Martín Heidegger como la «teoría de lo real». En ella interviene un proceso básico de «aprovechamiento organizado». Siendo investigación, la ciencia se fundamenta en el campo limitado de un sector caracterizado por la objetividad. En el caso de la obra de Ignacio Chávez, el estudio del corazón, sano o enfermo, se transforma en una ciencia particular con cohesión y unidad propia dentro de la medicina mexicana de su tiempo, desarrollada y colocada en un momento en que se carecía de soluciones sistematizadas para enfrentar, no solo la carga de padecimientos cardiovasculares, sino otros problemas de salud en el país. Chávez sabía que la ciencia médica también debería tener un carácter propio de aprovechamiento, que solo se podría obtener por medio de una organización cristalizada en la estructura de un instituto. Este garantizaría los procedimientos necesarios para obtener el máximo beneficio del saber, con un plan y funcionamiento llevados a cabo mediante el rigor de la objetividad y una



Figura 3. Dr. Ignacio Chávez. Discurso durante la inauguración del Instituto Nacional de Cardiología, el 18 de abril de 1944. Propiedad de la Secretaría de Cultura. INAH. SINAFO F.N. MEX. (reproducción autorizada por el Instituto Nacional de Antropología e Historia).

utilización metódica de la práctica institucional. En el Hospital General, la cardiología mexicana se desarrolló, floreció y se convirtió en una especialidad. Después de 20 años de maduración, la obra del Dr. Ignacio Chávez se hizo realidad el 18 de abril de 1944, con la inauguración del Instituto Nacional de Cardiología (Figs. 3 y 4). Fue un acontecimiento con proyección internacional³⁷. Él mismo expuso la razón de ser: «Nacimos para realizar la obra de estudio, de investigación y de dominio de las enfermedades del corazón. Casa de salud para los enfermos, por supuesto, pero algo más que eso, una alta escuela para los médicos, un gran laboratorio para los investigadores y un instrumento social de ayuda humana». El ideario quedó resumido en el lema: amor y ciencia al servicio del corazón³⁸.

En 1954, durante el discurso del X aniversario, Chávez recordaría que en 1936 había pedido al Estado un



Figura 4. Presidium durante la inauguración del Instituto Nacional de Cardiología. De izquierda a derecha: Dr. Salvador Zubirán, subsecretario de Asistencia; Dr. Gustavo Baz, secretario de Salubridad y Asistencia; general Manuel Ávila Camacho, presidente de la República; Dr. Manuel Martínez Báez, subsecretario de Salubridad y Dr. Octavio Mondragón, oficial mayor. Propiedad de la Secretaría de Cultura. INAH. SINAFO F.N. MEX. (reproducción autorizada por el Instituto Nacional de Antropología e Historia).

instituto y no un hospital³⁹. El año anterior, el instituto había realizado 22,544 consultas a enfermos externos y había practicado 46,539 análisis del laboratorio de hematología, 9,061 de microbiología, 31,990 de química sanguínea y pruebas funcionales, 5,027 radiografías y 6,980 electrocardiogramas⁴⁰. Para 1962, al cumplir 18 años de vida, el instituto había publicado 49 libros científicos, sin contar los que sus médicos e investigadores publicaban con otras editoriales⁴¹. La cifra se incrementó a 190 libros en 2022⁴². Por otra parte, al cumplir 80 años de su fundación, el instituto había publicado 4,085 trabajos⁴³. Paul Puech, de la Facultad de Medicina de Montpellier en Francia, mencionó en 1969, con motivo del XXV aniversario del instituto, que su inauguración había sido una verdadera revelación para los cardiólogos del antiguo continente, que ignoraban los enormes progresos llevados más allá del Atlántico. Y agregaba que, al finalizar la Segunda Guerra Mundial, Europa se encontraba destrozada y dividida y con un considerable retraso de las ciencias médicas. Con el instituto cardiológico de México había surgido un magnífico instrumento de trabajo, como no existía en ninguna parte del mundo, a la punta del progreso en todos los campos de dicha especialidad; se volvió un gran centro de atracción para los cardiólogos del mundo entero⁴⁴. Ignacio Chávez atribuía el éxito del Instituto de Cardiología al: «grupo brillante de colaboradores que habían sabido crear una mística: la de entregarse por entero, la de dar

cuanto pueden, sin reclamar un provecho personal; la de colaborar sin egoísmos ni mezquindades, entregando lo mejor que tienen, sus ideas y su trabajo; la de anteponer el interés del instituto antes que el interés de ellos mismos»⁴⁵.

Chávez había logrado la institucionalización de las ciencias del corazón en México. Heidegger sostiene que la ciencia es conocimiento riguroso y efectivo. De la racionalidad científica emana la técnica que proporciona la eficacia práctica para buscar la verdad, entendida esta como *alétheia* (desvelamiento, desocultación, quitar los velos, *unverborgenheit*) y también como *lichtung* (despejamiento, luminosidad), que nos separa de toda subjetividad⁴⁶. La técnica es un modo de llegar al estado de desocultamiento, donde acontece la verdad⁴⁷. Serán las herramientas de la ciencia, la tecnología y la investigación las que puedan acercarnos a la atención eficaz en contrarrestar los efectos de la enfermedad en la sociedad. La esencia de la ciencia está en la investigación, con la rigurosidad de sus procesos. Sus elementos propios son el experimento, el cálculo, la regla, la ley, la explicación. Heidegger resume que la ciencia moderna se funda y aísla, al mismo tiempo, en los esbozos de determinados campos; conoce su validez como conocimiento riguroso y efectivo. Para el filósofo alemán, la ciencia y la técnica modernas son el fenómeno y el signo distintivo de nuestra época, que participan decisivamente en la formación y desarrollo del mundo moderno⁴⁸. La ciencia se especializa en campos distintos del conocimiento y forja sus propios objetos de estudio. Toda ciencia está fundada sobre el proyecto de una región circunscrita y por ello es ciencia particular, que tiene que especializarse en el desenvolvimiento del proyecto, por su procedimiento, hacia determinados campos de investigación⁴⁹. La especialización no es el resultado, sino la causa del progreso de toda investigación. La ciencia moderna se determina por un proceso fundamental: el servicio. Una ciencia adquiere su justa prestancia solo cuando se ha hecho digna de recibir los honores de un instituto. Los institutos son necesarios porque la ciencia, como investigación, tiene en sí el carácter de servicio⁵⁰.

Chávez también así lo comprendía y sabía que la especialización es una consecuencia positiva de la ciencia; también se asombraba del progreso tecnológico. Heidegger ya había advertido el peligro en la fascinación que el hombre tiene por el poder tecnológico en el mundo contemporáneo⁵¹. Como él, Chávez intuyó que la superespecialización podría llevar al problema del divorcio con el humanismo. Deseaba que, sobre la aparición de máquinas y técnicas de

diagnóstico cada vez más sofisticadas, debería prevalecer la medicina clínica, entendida esta como la del binomio médico-enfermo, la de un hombre que se inclina sobre otro para ayudarlo en su enfermedad. Ante todo, debía prevalecer el humanismo y las máquinas no deberían triunfar sobre la humanidad. Señalaba que «la admiración llevada al culto de la máquina pone al hombre en grave riesgo de secarle el alma. Mientras más sabio sea el médico, más se perfila el peligro de la devastación y más necesita equilibrar el espíritu fomentando su cultura humanística»⁵². Sostenía que «no hay peor forma de mutilación espiritual de un médico que la falta de cultura humanística. Quien carezca de ella podrá ser un gran técnico en su oficio, un sabio en su ciencia, pero en lo demás no pasará de un bárbaro, ayuno de lo que da la comprensión humana»⁵³. Así, Chávez se empeñaba en que la ciencia que se hacía en el instituto creado por él debería estar impregnada de humanismo y de cultura. Enriqueció su obra dotándola del más elevado sentimiento de compasión y de un noble afán de ayuda para mitigar el sufrimiento del enfermo.

En palabras de Alfredo De Micheli, «las ideas renovadoras de Ignacio Chávez hallaron su expresión más fiel y acabada en la creación del Instituto Nacional de Cardiología. La revolución didáctica y profesional que impulsó Chávez en México lanzó una chispa que cundió rápidamente, originando una reacción en cadena en la que surgieron otros institutos de salud en nuestro país. Con la influencia y el ejemplo de Chávez, surgieron nuevas ideas y nuevas instituciones en el ámbito médico nacional, que terminaron por irrumpir en el ambiente médico internacional. El instituto forjado por Chávez se transformó en un modelo para que aparecieran instituciones semejantes en toda América y en otros continentes»⁵⁴. Pierre Duchosal ha mencionado que Ignacio Chávez se convirtió en motor del movimiento cardiológico internacional y que realizó una obra de amor, de inteligencia y de cultura, dedicada al corazón y al cuidado del hombre. En su escrito de prensa de 1937, al anunciar la construcción del instituto, Chávez ya presagiaba que a México le tocaría el honor de ser el primer país donde se fundaría un Instituto de Cardiología, y que al propio instituto le tocaría, cuando acudieran a él las caravanas de cardiacos indigentes, escuchar el clamor de los que piden a la solidaridad humana un gesto de comprensión y ayuda. Al instituto le correspondería responder al llamado de la angustia, para impedir que esa legión de inválidos cardiacos siguiera creciendo y muriendo¹. «Instituto y no hospital» ha sido la grandiosa obra concebida

por Chávez, cuya misión ha sido brindar ciencia y amor a los enfermos del corazón. La fidelidad al lema ha sido total y las ilusiones y planes del genio nicolaíta han sido coronadas por el éxito: *L'opus Chavezii est consacré*⁶⁵.

Agradecimientos

El autor expresa su agradecimiento al MPSS R. Miranda-Segura.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Chávez I. El Instituto Nacional de Cardiología. Su acción médica y social. El Universal. México, 1 de noviembre de 1937. En: Hemeroteca El Universal. Tomo 3: 1936-1945. Editorial Cumbre. México, 1987:36-38.
- Marcial-Avendaño A. Antecedentes del Instituto Médico Nacional y los primeros años de trabajo de la Sección 3ª de Fisiología. Boletín Mexicano de Historia y Filosofía de la Medicina. 2007;10:21-7.
- Valdés J. Sesenta años del Instituto de Biología. Revista Ciencias. 1990;S:2-7.
- De las escuelas de salubridad e institutos de higiene. Diario Oficial. Capítulo XVI, artículo 464. 31 de agosto de 1934:1197. México. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_to_imagen_fs.php?cod_dia-rio=193549&pagina=45&seccion=2
- Carral y de Teresa R. El Dr. Ignacio Chávez, fundador y director del Instituto Nacional de Cardiología. En: Jubileo Profesional del Dr. Ignacio Chávez". Ed. La Prensa Médica Mexicana. México, 1970:70-7.
- González M. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales de México: Diez años de trabajo. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana;1949.
- Villagrán-García J. Instituto de Cardiología. Arquitectura. 1944;15:285-89.
- Álvarez-Amézquita J, Bustamante M, López A, Fernández del Castillo F. Historia de la Salubridad y de la Asistencia en México. México: Secretaría de Salubridad y Asistencia; 1960;3:569-671.
- Baz G. Hospitales en México. Arquitectura. 1944;15:259-60.
- Álvarez-Amézquita J, Bustamante M, López A, Fernández del Castillo F. Historia de la Salubridad y de la Asistencia en México. México: Secretaría de Salubridad y Asistencia; 1960;3:761-869.
- Arreola R. Infancia y juventud de Ignacio Chávez. Centro de estudios sobre la cultura nicolaíta. Morelia: Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo; 1997:74-84.
- Sin autor. Brillante examen profesional en medicina. Excélsior. El periódico de la vida nacional. Tomo II. No 1150. México, lunes 10 de mayo de 1920:3.
- Sepúlveda B. El Maestro Ignacio Chávez, profesor de la Facultad de Medicina de México. En: Jubileo Profesional del Dr. Ignacio Chávez. Ed. La Prensa Médica Mexicana. México, 1970:53-5.
- Montaño G. El Dr. Ignacio Chávez, médico y director del Hospital General. En: Jubileo Profesional del Dr. Ignacio Chávez. Ed. La Prensa Médica Mexicana. México, 1970:62-9.
- Álvarez-Amézquita J, Bustamante M, López A, Fernández del Castillo F. Historia de la salubridad y de la asistencia en México. México: Secretaría de Salubridad y Asistencia; 1960;3:564-65.
- De Gortari E. La ciencia en la historia de México. México: Editorial Grjalbo; 1979:376.
- Ocaranza F. Historia de la medicina en México. México: Draeger; 1934:197-206.
- Arreola R. Infancia y juventud de Ignacio Chávez. Centro de estudios sobre la cultura nicolaíta, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, 1997:177-83.
- El Informador. Tomo XXXI. No. 3072. Guadalajara, viernes 23 de abril de 1926:2.
- Fosseyeux M. L'Hospitalisation des malades en France. En: Laignel-Lavastine. Histoire Générale de la Médecine. París: Albin Michel, Editeur; 1949:681-693.
- Castiglioni A. A History of Medicine. New York: Ed. Alfred A. Knopf; 1941:683.
- Eichhorst H. Traité de diagnostic médical. París: Ed. G. Steinheil; 1902:78.
- Laubry Ch, Donzalot E. Histoire de la Cardiologie. En: Laignel-Lavastine. Histoire Générale de la Médecine. París: Albin Michel, Editeur; 1949;3:411-32.
- Castaigne J, Esmein Ch. Maladies du Coeur et des arteres. París: A. Poinat, Editeur; 1921.
- De Micheli A. De academias y académicos. Bosquejo histórico. Gac Med Mex. 2003;139:281-85.
- Cavero, I, Guillon JM, Holzgreffe H. Reminiscing about Jan Evangelista Purkinje: a pioneer of modern experimental physiology. Adv Physiol Educ. 2017;41:528-38.
- Rocke A. The Rise of Academic Laboratory Science: Chemistry and the 'German Model' in the Nineteenth Century. En: Chang K, Rocke A. History of Universities: Volume XXXIV/1: A Global History of Research Education: Disciplines, Institutions, and Nations, 1840-1950. Oxford: Oxford University Press; 2021.
- Sánchez-Ron JM. El poder de la ciencia. Barcelona: Editorial Crítica; 2007:72-5.
- Zimmer HG. Johannes Müller. Clin Cardiol 2006, 29:327-8.
- Rothschuh KE. La fisiología francesa entre 1848 y 1914. Claude Bernard. En: Laín Entralgo P. Historia Universal de la Medicina. Barcelona: Salvat Editores; 1974:74-9.
- Bernard C. Introducción al estudio de la medicina experimental. Versión castellana de José Joaquín Izquierdo. México: Universidad Nacional Autónoma de México, Dirección General de Publicaciones; 1994:307-9.
- Laín Entralgo P. El médico y el enfermo. Madrid: Ediciones Guadarrama; 1969:120.
- Chávez I. Discurso pronunciado en la inauguración del servicio de Cardiología del Hospital General. En: Chávez I. Humanismo médico, educación y cultura. El Colegio Nacional. 1978;1:351-55.
- Ortiz L. Secretaría de Salud. Departamento de Salubridad Pública. México: Ed. Secretaría de Salud;1991:18.
- Casasola G. Historia gráfica de la Revolución Mexicana. 2.ª ed. México: Editorial Trillas; 1973;6:1885-1960.
- Coordinación General de los Institutos Nacionales de Salud. Reseña historiográfica de 60 años de logros. México: Talleres Gráficos de México; 2003:18-38.
- Chávez-Rivera I. 50th Anniversary. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Acta Cardiológica. 1996;51:1-8.
- Cárdenas M. El escudo del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Arch Cardiol Mex. 2004;74:173-5.
- Chávez I. X Aniversario del Instituto Nacional de Cardiología. Discurso pronunciado el 20 de abril de 1954. En: Jubileo Profesional del Dr. Ignacio Chávez. Ed. La Prensa Médica Mexicana. México, 1970:301-10.
- Chávez I. El Instituto Nacional de Cardiología a los diez años de su fundación. México: Editorial Helio; 1954:36-7.
- Chávez I. El Instituto Nacional de Cardiología en 1962. México: Editorial Helio; 1962.
- Guadalajara JF. Historia gráfica de la cardiología mexicana en el siglo XX. México: Méndez Ed.; 2022:345.
- Página web de Pubmed. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=instituto+nacional+de+cardiologia>. Consultado el 8 de julio de 2024.
- Puech P. Mensaje. Libro de Oro. México: SIBIC Internacional; 1969:11-7.

45. Chávez I. Discurso con motivo de su nombramiento como presidente de la Sociedad Internacional de Cardiología, México, 1958. *El Colegio Nacional*. 1978;2:562.
46. Constante A. El concepto de verdad en Heidegger [Internet]. Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/316735510_El_concepto_de_verdad_en_Heidegger
47. Heidegger M. La pregunta por la técnica. En: Heidegger M. Conferencias y artículos. Barcelona: Ediciones del Serbal; 1994:9-32.
48. Manuel-Hernández S. Ciencia y técnica en Heidegger. *Bajo Palabra*. 2009;2:87-96.
49. Heidegger M. Ciencia y meditación. En: Heidegger M. Conferencias y artículos. Barcelona: Ediciones del Serbal;1994:33-50.
50. Heidegger M. La época de la imagen del mundo. *Anales de la Universidad de Chile*. 1958;111:269-89.
51. Linares J. La concepción heideggeriana de la técnica. Destino y peligro para el ser del hombre. *Signos Filosóficos*. 2003;10:1015-44.
52. Chávez I. Ciencia, técnica y humanismo en la formación de los cardiólogos de mañana. Conferencia sustentada en la ceremonia del XVIII aniversario del American College of Cardiology en Washington, febrero de 1967. *El Colegio Nacional*. 1978;1:50-7.
53. Chávez I. Grandeza y miseria de la especialización médica. Aspiración a un nuevo humanismo. Conferencia sustentada en el III Congreso Mundial de Cardiología. Bruselas, septiembre de 1958. En: *Jubileo Profesional del Dr. Ignacio Chávez*. Ed. La Prensa Médica Mexicana, México, 1970:356-66.
54. De Micheli A. En torno a la evolución de los hospitales. *Gac Med Mex*. 2005;141:57-62.
55. Duchosal P. El Dr. Ignacio Chávez, motor del movimiento cardiológico internacional. En: *Jubileo Profesional del Dr. Ignacio Chávez*. Ed. La Prensa Médica Mexicana, México, 1970:86-87.

Unraveling the challenges in spontaneous coronary artery dissection: a case series of VA ECMO support and heart transplantation

Abordando los desafíos en la disección espontánea de las arterias coronarias: una serie de casos de soporte con VA ECMO y trasplante cardíaco

Lucrecia M. Burgos^{1*}, Lucas L. Suárez², Julio A. San Martino³, Rocio C. Baro-Vila¹, Juan Mariano-Vrancic⁴, and Mirta Diez¹

¹Heart Failure, Pulmonary Hypertension and Transplant Division; ²Department of Clinical Cardiology; ³Anatomic Pathology Service; ⁴Cardiac Surgery Service. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Case presentation

Spontaneous coronary artery dissection (SCAD) is an infrequent but serious cause of acute coronary syndrome (ACS); it is often underdiagnosed¹, with an estimated prevalence of 0.1-1.1% in angiographic series, predominantly affecting young women². The spectrum of clinical presentation can range from chest pain symptoms to ST-elevation myocardial infarction, ventricular fibrillation, and sudden death³. With the development of imaging techniques, its diagnosis is more frequently identified among patients presenting with ACS, especially in young women¹.

The optimal management of SCAD is still uncertain, and treatment strategies depend on the presence of myocardial ischemia, hemodynamic instability, or left main coronary artery (LMCA) dissection, in which conservative management is an unsatisfactory alternative⁴. Mechanical circulatory support (MCS) may be necessary to stabilize patients with severe SCAD and cardiogenic shock (CS) or cardiac arrest (CA)⁴.

We present three cases of SCAD that required MCS due to severe hemodynamic instability or CA.

Case 1

A 46-year-old woman with no risk factors presented with angina lasting 3 h associated with vagal symptoms. The electrocardiogram (ECG) showed no ischemic changes, high sensitive troponin T (Hs-TnT) level was 281 ng/L. Invasive coronary angiography (ICA) revealed a severe proximal lesion in the inferior branch of the first diagonal (Dg), and medical treatment was chosen. Thirty minutes after ICA, she developed polymorphic ventricular tachycardia (VT) and CA. ECG showed 3 mm ST-segment elevation in V2-V4. Repeat ICA showed the progression of the previous lesion. PCI was attempted but failed. After 20 min, angina, VT, and CA recurred. The third ICA revealed severe vasospasm in the LMCA, proximal occlusion of the DA, and moderate ostial and proximal lesions in the Cx (Fig. 1A). Intra-aortic balloon pump and inotropes were used. Due to persistent VT and CA, emergency bypass surgery was performed. Postoperatively, she remained in CS, leading to the initiation of MCS with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA ECMO) as a bridge to transplant. Emergency HT was performed 48 h later and cardiac pathology revealed

*Correspondence:

Lucrecia M. Burgos
E-mail: lbargos@icba.com.ar

Date of reception: 10-01-2024

Date of acceptance: 11-06-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000004

Available online: 23-10-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):107-110

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

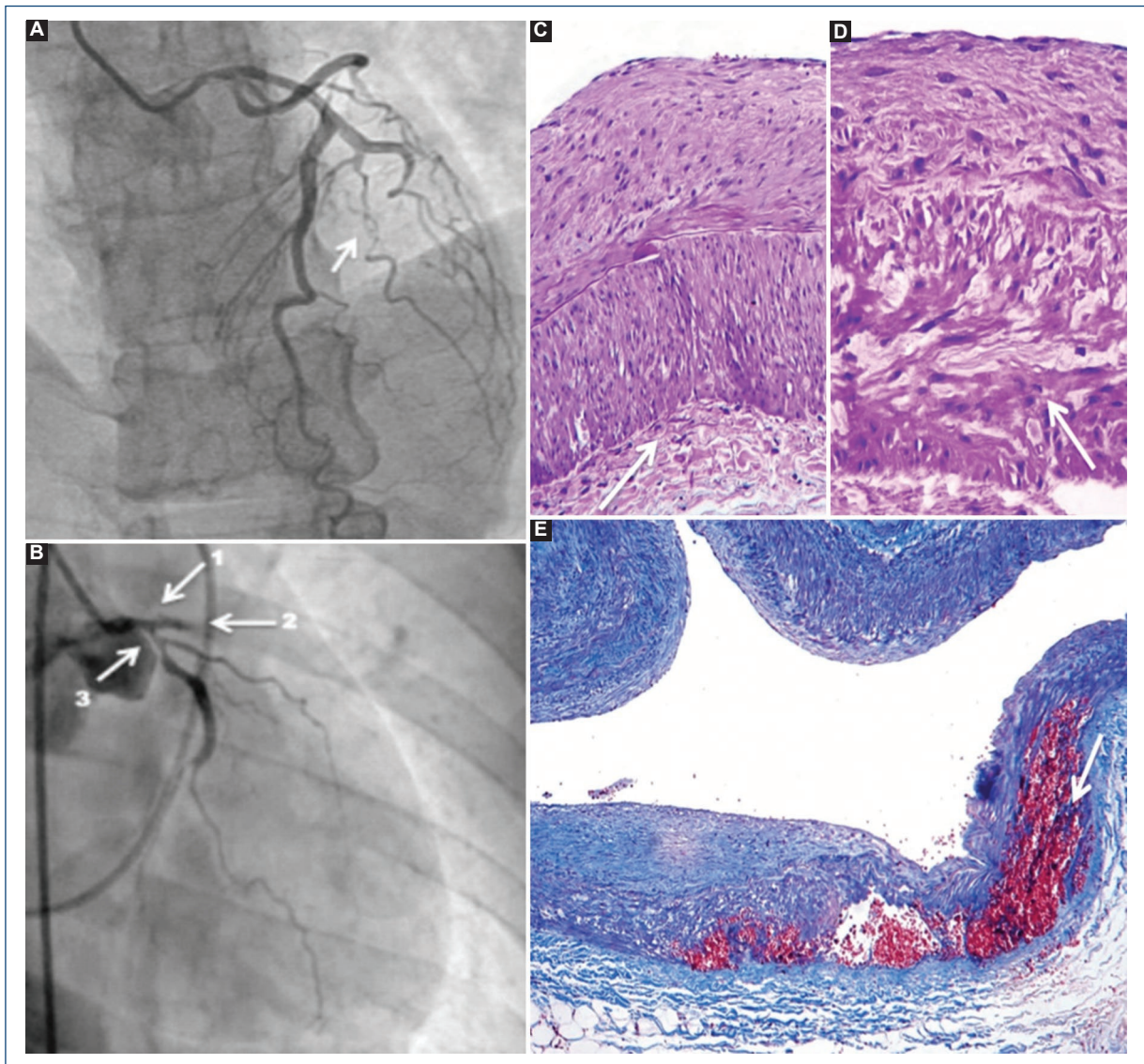


Figure 1. **A** and **B:** ICA of case 1. **A:** first ICA: the image shows the first diagonal branch (Dg) with a severe proximal lesion in the lower subdivision (arrow). Arterial vessels exhibit tortuosities and smooth distal narrowing, angiographic characteristics of FMD. **B:** third ICA: Severe vasospasm in the LMCA (arrow 1), proximal occlusion of the LMCA (arrow 2), and moderate ostial and proximal lesion in the Cx, appearing severe due to vasospasm (arrow 3). **C, D,** and **E:** pathological anatomy of explanted heart of case 1. **C** and **D:** fibromuscular dysplasia intimal and medial, hematoxylin-eosin, original magnification $\times 100^{\circ}\text{C}$; Masson's trichrome $\times 60$. **C:** coronary dissection. ICA: invasive coronary angiography; FMD: fibromuscular dysplasia; LMCA: left main coronary artery.

fibromuscular dysplasia (FMD) with DA and Cx dissection (Fig. 1B). Studies to investigate vascular abnormalities found a cerebral arteriovenous malformation. At 9 years follow-up, no events were reported.

Case 2

A 38-year-old female with no cardiovascular risk factors presented with chest pain. An ECG revealed ST

elevation in leads DII, DIII, v5-v6, along with ST depression in leads v1 to v3. ICA revealed SCAD of the circumflex artery, resulting in occlusion of the first marginal artery. Shortly after the angiogram, a total occlusion of the proximal Cx and DA was observed. The patient experienced CA due to polymorphic VT and required extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. Days later, the patient did not recover ventricular function, failing the weaning tests for VA ECMO. As a result, an emergency

HT was performed. After 11 months of follow-up, the graft showed good function. The pathological anatomy of the heart revealed muscular fibrodysplasia (Fig. 2A). Vascular studies did not show any abnormalities.

Case 3

A 56-year-old woman with hypertension, high blood cholesterol, obesity, and smoking as cardiovascular risk factors, presented to the emergency department with chest pain. There were no ischemic changes in the ECG, but the Hs-TnT level was 437 ng/L. The patient underwent ICA, which revealed a SCAD of the Cx artery. During the procedure, the dissection progressed, leading to the total occlusion of both LAD and Cx (Fig. 2B). Both arteries were revascularized guided by intravascular ultrasound. Before finishing the procedure, the patient experienced a refractory CA, and CPR maneuvers were initiated and ventricular assistance with VA ECMO was used as a bridge to recovery. After 11 days of MCS, ECMO could be explanted. An echocardiogram before discharge showed a 34% ejection fraction and heart failure medication was initiated. Three years after the event, the patient developed advanced heart failure and was included in the elective HT list.

Discussion

SCAD is defined as a non-traumatic and non-iatrogenic separation of the coronary arterial walls, creating a false lumen, and disrupting antegrade blood flow⁵. Possible predisposing factors for DCE include postpartum state, multiparity, connective tissue disorders, systemic inflammatory conditions, and hormonal therapy. FMD involving coronary arteries in which SCAD occurred has been described in several histopathological case reports⁶. Interestingly, in two of the presented cases where a histological examination of the explanted native heart was performed, the diagnosis of FMD was confirmed. This explains the lack of association with traditional risk factors traditionally linked to the development of atherosclerosis.

Despite the recent advances, SCAD continues to be misdiagnosed and managed as atherosclerotic ACS, which may harm patients with SCAD. Early and accurate diagnosis of SCAD is vital because the management strategies for this condition significantly differ from those of atherosclerotic disease⁷.

The clinical manifestation of SCAD closely resembles that of atherosclerotic ACS, with the primary distinction

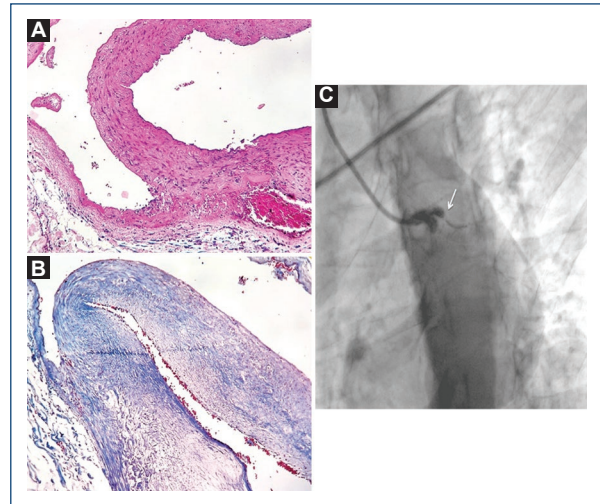


Figure 2. **A:** pathological anatomy of explanted heart of case 2. **B:** rosary of the intima, focal fibrosis of the media, and extensive dissection in the external sector of the media. Hematoxylin - eosin, original magnification $\times 40$. **C:** ICA case 3. Arrow: total occlusion of the left AD and Cx arteries is observed in the proximal segment.

lying in the patient phenotype. Consequently, it is crucial to prioritize awareness to mitigate the risk of overlooking or delaying the diagnosis of SCAD.

Infrequently, SCAD may also manifest with ventricular arrhythmias⁸, CS, or sudden CA, as illustrated in the presented cases.

The management of SCAD remains a challenge due to its rarity, and variable clinical course. Limited data are available on the optimal management of SCAD due to the absence of randomized trials. Based on observational data, conservative therapy is generally the preferred strategy in patients with SCAD who are clinically stable and without evidence of ongoing ischemia⁹. Revascularization for SCAD should be considered in patients with active ischemia, hemodynamic instability, or LMCA dissection, in whom conservative management is an unsatisfactory alternative. Coronary artery bypass grafting surgery should be reserved for patients with LMCA or multivessel proximal large-vessel dissection, especially in the setting of hemodynamic compromise⁹. This was the rationale behind the decision to proceed with revascularization in all three presented cases.

A recent descriptive analysis from our center compared atherosclerotic myocardial infarction to SCAD. Women with SCAD had a lower prevalence of cardiovascular risk factors and presented with ACS exhibiting worse hemodynamic impact and complications¹⁰.

Data on the use of MCS in SCAD are limited to case reports, each with a favorable outcome. MCS devices are important adjuncts in the treatment of CS. MCS may be considered in select patients with refractory CS.

Currently, HT could be considered in patients on MCS without recovery of ventricular function, with an inability to wean, as a bridge-to-transplant strategy. To the best of our knowledge, there is limited experience with HT in this patient group, with only isolated cases reported in the literature. However, the indication and timing of HT in SCAD patients remain uncertain and should be carefully evaluated on a case-by-case basis.

The three presented clinical cases leave us with five main learning points:

1. SCAD can occur in young, otherwise healthy individuals, and may present with a wide range of clinical manifestations
2. SCAD in adults is often associated with FMD
3. MCS devices, such as VA ECMO, can be life-saving for patients with severe SCAD presenting with CS or CA
4. Emergency HT can be considered for those patients on VA ECMO who do not meet weaning criteria and do not show recovery of cardiac function
5. Multidisciplinary work is essential for the optimal management of SCAD.

Conclusion

SCAD is a rare but potentially life-threatening condition that requires a multidisciplinary approach for optimal management. The use of MCS devices and HT should be considered in selected cases, but the decision-making process should be individualized and based on the patient's clinical status, myocardial injury, and comorbidities.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that the procedures followed complied with the ethical standards of the responsible human experimentation committee and adhered to the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. The procedures were approved by the institutional Ethics Committee.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Yip A, Saw J. Spontaneous coronary artery dissection: a review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015;5:37-48.
2. Alfonso F. Spontaneous coronary artery dissection: new insights from the tip of the iceberg? *Circulation.* 2012;126:667-70.
3. Vanzetto G, Berger-Coz E, Barone-Rochette G, Chavanon O, Bouvaist H, Hacini R, et al. Prevalence, therapeutic management and medium-term prognosis of spontaneous coronary artery dissection: results from a database of 11,605 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:250-4.
4. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Clinical Considerations in Diagnosis and Treatment; 2019. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/12/20/11/41/spontaneous-coronary-artery-dissection> [Last accessed on 2023 Nov 01].
5. Saw J. Spontaneous coronary artery dissection. *Can J Cardiol.* 2013;29:1027-33.
6. Janssen EB, de Leeuw PW, Maas AH. Spontaneous coronary artery dissections and associated predisposing factors: a narrative review. *Neth Heart J.* 2019;27:246-51.
7. Saw J, Mancini GB, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:297-312.
8. Hayes SN, Kim ES, Saw J, Adlam D, Arslanian-Engoren C, Economy KE, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science: a scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2018;137:e523-57.
9. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014;7:777-86.
10. Burgos LM, Trivi M, Niro CD, Ramirez AG, Costabel JP, Pedernera G. Síndrome coronario agudo en mujeres jóvenes por disección coronaria espontánea. *Rev Argent Cardiol.* 2018;86:68-70.

Aneurismas y fístula de arteria coronaria posterior a biopsia endomiocárdica en un paciente con trasplante de corazón. Evolución angiográfica y clínica. Reporte de un caso

Aneurysms and coronary artery fistula after endomyocardial biopsy in a patient with a heart transplant. Angiographic and clinical evolution. Report of a case

Pedro D. Díaz-Sarasa*, Herón G. Méndez-Sánchez y Guering Eid-Lidt

Departamento de Cardiología Intervencionista, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Tlalpan, Ciudad de México, México

Presentación del caso

Paciente varón de 67 años, hipertenso con más de 20 años de evolución que a los 44 años de edad padeció infarto de miocardio con elevación del segmento ST de localización infero-posterior, no reperfundido. En angiografía coronaria se detectó enfermedad coronaria grave trivascular y luego fue intervenido de cirugía de revascularización miocárdica (arteria mamaria interna izquierda a descendente anterior, arteria radial izquierda a descendente posterior y vena safena a arteria del margen obtuso), sin embargo, con evolución hacia insuficiencia cardíaca avanzada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo 18% e hipocinesia global. Tras cuatro hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, a los 57 años (agosto del 2013) fue intervenido de trasplante cardíaco ortotópico bicaval, con buena evolución clínica postoperatoria y adecuada tolerancia a fármacos inmunosupresores (tacrolímús, micofenolato de mofetilo y prednisona).

Tres semanas posteriores a la cirugía se realizó biopsia endomiocárdica (BEM) (Fig. 1A), por abordaje femoral, con obtención de seis muestras del *septum* interventricular (medial y apical) de ventrículo derecho, cuyo resultado arrojó rechazo leve tipo 1 Quality 2, realizándose seguimiento clínico estrecho.

La ventriculografía posbiopsia descartó complicaciones inmediatas (Fig. 1B). Tres semanas después de la primera BEM se realizó angiografía coronaria invasiva (ACI) (Fig. 1 C y D) con hallazgo de dos pequeños aneurismas sobre arteria descendente anterior y fístula coronaria que comunicó arteria descendente anterior con el ventrículo derecho; descartándose estenosis coronaria significativa. El paciente no presentó síntomas asociados, por lo cual se decidió seguimiento clínico.

Entre los años 2013 y 2018 se realizaron siete BEM con el mismo resultado patológico de la primera biopsia, sin complicaciones durante la intervención. Asimismo, en 2017 se realizó nueva ACI (Fig. 2 A y B). En el año 2023 se realizó nueva BEM y ACI de rutina (Fig. 2 C y D). La ecocardiografía transtorácica no logró determinar derivación izquierda-derecha significativa, con tamaño de cavidades cardíacas dentro del rango de normalidad y adecuada función biventricular.

En este reporte ilustramos la evolución angiográfica de 10 años de seguimiento de aneurismas y fístula coronarios secundarios a biopsia endomiocárdica en un paciente postrasplantado cardíaco, con evolución asintomática, en el cual se decidió tratamiento médico y seguimiento clínico.

*Correspondencia:

Pedro D. Díaz-Sarasa
E-mail: danieldiazsarasa@gmail.com

Fecha de recepción: 18-02-2024
Fecha de aceptación: 17-06-2024
DOI: 10.24875/ACM.24000036

Disponible en internet: 08-07-2024
Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):111-114
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

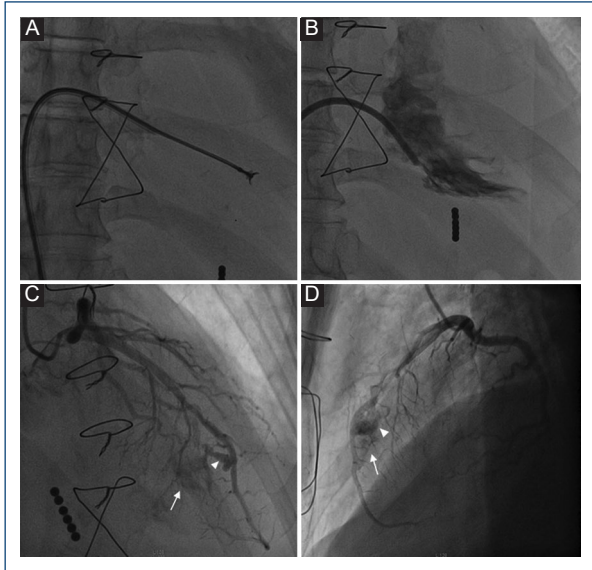


Figura 1. **A:** toma de biopsia endomiocárdica (BEM) en *septum* de ventrículo derecho (apical y medio). **B:** ventriculografía posbiopsia. **C y D:** angiografía coronaria invasiva (ACI) en el año 2013. Dos pequeños aneurismas (puntas de flecha) de dimensiones 5.9 x 2.8 y 3.1 x 1.5 mm sobre arteria descendente anterior y fístula coronaria (flecha) que comunica sus ramos septales con el ventrículo derecho.

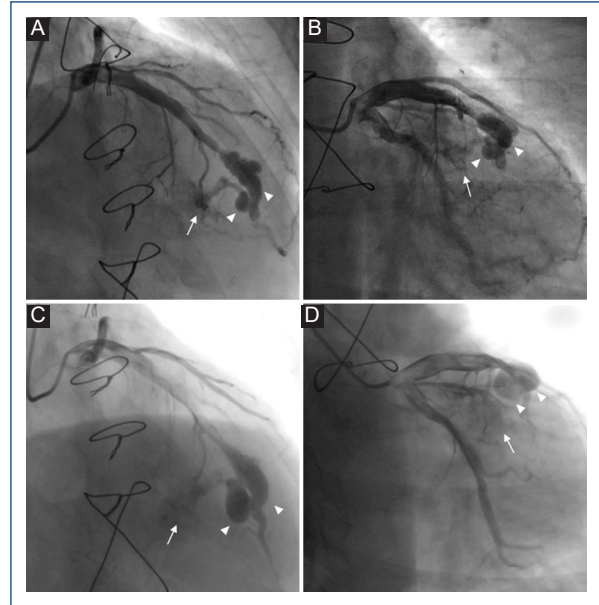


Figura 2. **A y B:** angiografía coronaria invasiva (ACI) en el año 2017. Aneurismas (puntas de flecha) de dimensiones 20.6 x 7.6 mm y 7.2 x 4.5 mm sobre arteria descendente anterior y fístula coronaria (flecha) que comunica sus ramos septales con el ventrículo derecho. **C y D:** angiografía coronaria invasiva (ACI) en el año 2023. Aneurismas (puntas de flecha) de dimensiones 21.5 x 7.9 mm y 14.9 x 8.8 mm sobre arteria descendente anterior y fístula coronaria (flecha) que comunica sus ramos septales con el ventrículo derecho.

Discusión

Las fístulas coronarias son conexiones (congénitas o adquiridas) entre una arteria coronaria y otra estructura (vaso sanguíneo o cavidad cardiaca) que producen derivación sanguínea desde la cavidad de mayor presión a la de menor presión¹. Las fístulas coronarias adquiridas son una complicación rara de las cirugías cardíacas, sin embargo se pueden presentar en entre el 8-20% de los casos dentro del primer año postrasplante cardíaco. El mecanismo que las produce es incierto, pero se propone la activación de factores de crecimiento endoteliales y vasculares por injuria. Además, el tratamiento con tacrolimús y micofenolato de mofetilo se destacó como factor asociado^{1,2}.

Las conexiones adquiridas más frecuentes son las de la arteria coronaria derecha (55%) o la descendente anterior (39%) hacia cavidades de baja presión (90%) como el ventrículo derecho, la arteria pulmonar, la aurícula derecha y venas sistémicas. El origen en circunfleja (6%), tronco de coronaria izquierda (< 1%) o puente de arteria mamaria interna (< 1%) es anecdótico. La participación del ventrículo izquierdo (3%) es infrecuente y se asocia a complicaciones (médicas y quirúrgicas) graves en el postoperatorio de trasplante cardíaco².

La BEM es un procedimiento que se realiza en promedio 14 veces durante el primer año postrasplante para la detección y seguimiento del rechazo del injerto³. Pese a que la tasa de complicaciones en general (0.71%) y específicamente de fístulas coronarias hacia el ventrículo derecho (0.2%) relacionadas con BEM es baja, el riesgo de padecer una fístula coronaria posterior a BEM varía del 5 al 14% por paciente a lo largo del seguimiento⁴.

Existen discrepancias en relación con la mejor técnica para realizar la BEM. Algunos operadores defienden el abordaje venoso yugular sobre el femoral, debido a la posición septal baja que adopta el biotomo con el fin de disminuir el riesgo de perforación/taponamiento. Asimismo, la BEM guiada por imágenes (resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones) ha demostrado disminuir la tasa de complicaciones al evitar toma de muestras en zonas de infiltración grasa o adelgazamiento/aneurismas del ventrículo derecho. Otros autores promueven el abordaje retrógrado (arterial) en lugar del anterógrado (transvenoso) para pacientes con riesgo de perforación

miocárdica⁵. Además, es probable que un número mayor de muestras tomadas en cada procedimiento pueda predisponer a tasas más altas de este tipo de complicaciones¹. El carácter repetitivo del procedimiento en pacientes trasplantados incrementa la incidencia de fistulas coronarias.

La presencia de aneurisma (dilatación luminal y localizada de la arteria coronaria ≥ 1.5 veces del diámetro de referencia normal adyacente) asociado a fistula coronaria en pacientes trasplantados posterior a BEM es un hallazgo infrecuente. Probablemente el desarrollo temprano de vasculopatía del injerto influya en la génesis de los aneurismas en estos pacientes. En algunos casos los aneurismas coronarios pueden presentarse como el principal hallazgo de vasculopatía del injerto⁶.

A pesar de que la forma más frecuente de vasculopatía del injerto es el remodelamiento negativo; algunos pacientes pueden desarrollar remodelamiento positivo y aneurismas. En cuanto a las bases biomoleculares, se sabe que la expresión de TH1, bajo el estímulo de interferón 8 (y otras citocinas) desarrolla remodelado negativo a expensas de tres procesos: incremento del tono de la media, hiperplasia de la íntima y fibrosis de la adventicia; cuya consecuencia es estenosis concéntrica y difusa del lecho vascular. Por otro lado, y menos frecuentemente, la expresión de TH2, que media la influencia de IL-4, promueve la sobreexpresión de metaloproteinasas de matriz (MMP 3, 9 y 12), las cuales degradan excesivamente los componentes de matriz extracelular resultando en remodelado positivo y eventualmente la formación de aneurismas⁷.

Cada vez son mayores los esfuerzos por diagnosticar y tratar tempranamente a los pacientes con vasculopatía del injerto con fenotipo obstructivo, pero poco se ha descrito acerca de la descripción, estadificación y progresión de la vasculopatía con remodelado positivo y formación de aneurismas⁸.

En la actualidad existe mucha discusión en relación con el manejo de los aneurismas coronarios. El control de los factores de riesgo cardiovasculares y el tratamiento médico (estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antiagregantes), suele indicarse cuando coexiste aterosclerosis, una asociación frecuente. La doble antiagregación o anticoagulación podría tener lugar en pacientes con síndrome coronario agudo y coronarias francamente ectásicas. En pacientes con oclusión coronaria, restablecer el flujo es mandatorio, estando indicado el tratamiento percutáneo (incluso considerando el riesgo inminente de no reflujo y embolia distal), la trombólisis (mecánica/farmacológica) o los inhibidores IIb/IIIa. En pacientes con angina estable

en relación clara con aneurisma coronario, se debe evaluar el riesgo/beneficio de la intervención; podrían tener lugar los *stents* cubiertos y la exclusión con espirales asistida con *stents*. Aunque con escasa evidencia, la intervención quirúrgica tendría lugar en aneurismas gigantes, complejos o que comprometen el tronco de la coronaria izquierda⁹.

Trasladar todas estas indicaciones a los pacientes con aneurismas postrasplante no sería adecuado, debido a las diferencias en los procesos fisiopatológicos y a que no existe evidencia clara para intervenir los aneurismas coronarios diagnosticados incidentalmente y que no producen síntomas.

Algunos estudios demostraron que la gran mayoría de aneurismas-fístulas postrasplante cardiaco presentan curso asintomático y entre el 1 y 2% se cierran espontáneamente^{1,3}. La aparición de nuevos síntomas, el deterioro hemodinámico y de la clase funcional suelen ser la principal indicación para el cierre por intervención. En algunos reportes la inducción de isquemia significativa también apoyó la decisión de intervenir¹⁰.

Se reportaron algunos casos exitosos de exclusión de aneurismas-fístulas coronarias hacia cavidades derechas con *stents* cubiertos^{4,10}.

En este reporte describimos la evolución a lo largo de diez años de dos aneurismas coronarios en crecimiento asociados a una fistula que drena en cámara cardiaca derecha, en un paciente con corazón trasplantado, asintomático y sin repercusión hemodinámica; para el cual las indicaciones de intervención (percutánea o quirúrgica) aún no son claras.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y

cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Young A, Cheng R, Wei J, Esmailian F, Currier J, Azarbal B. Prevalence of coronary artery fistulae after cardiac surgery. Comparison between coronary artery bypass grafting, valve surgery, and orthotopic heart transplantation. *Herz*. 2015;40 Suppl 1(Suppl 1):51-5.
2. Wei J, Azarbal B, Singh S, Rafiei M, Cheng R, Patel J, et al. Frequency of coronary artery fistulae is increased after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(7):744-6.
3. Costanzo MR, Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56.
4. Saraiva F, Matos V, Gonçalves L, Antunes M, Providência LA. Complications of endomyocardial biopsy in heart transplant patients: a retrospective study of 2117 consecutive procedures. *Transplant Proc*. 2011;43(5):1908-12.
5. Howlett JG, Crespo-Leiro MG. The International Endomyocardial Biopsy Position Paper: a basis for integration into modern clinical practice. *J Card Fail*. 2022;28(10):e5-e7.
6. Haddad F, Perez M, Fleischmann D, Valentine H, Hunt SA. Giant coronary aneurysms in heart transplantation: an unusual presentation of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(11):1367-70.
7. Mitchell RN, Libby P. Vascular remodeling in transplant vasculopathy. *Circ Res*. 2007;100(7):967-78.
8. Huijbers MMH, Vink A, Kaldewey J, Huisman A, Timmermans K, Leenders M, et al. Distinct phenotypes of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation: a histopathological study. *Atherosclerosis*. 2014;236(2):353-9.
9. Kawsara A, Gil IJN, Alqahtani F, Moreland J, Rihal CS, Alkhouli M. Management of coronary artery aneurysms. *JACC: Cardiovasc Interv*. 2018;11(13):1211-23.
10. Valle FH, Matte BS, Brum J, Clausell N, Goldraich LA. Post heart transplantation coronary artery fistula and coronary artery aneurysm successfully managed with the implantation of covered stents. *J Invasive Cardiol*. 2020;32(7):E191-2.

Bloqueo auriculoventricular completo de aparición tardía posterior a cierre quirúrgico de defecto auriculoventricular: reporte de caso

Late onset complete atrioventricular block following surgical closure of atrioventricular defect: case report

María F. Servin-Martínez¹, José A. Flores-García¹ y Mauricio Pierdant-Pérez^{1,2*}

¹Departamento de Coordinación de Innovación Educativa en Salud; ²Cardiología Pediátrica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Presentación del caso

El bloqueo auriculoventricular (BAV) posoperatorio se presenta en el 3-8% de las cirugías para patologías cardíacas congénitas, de los cuales el 1-3% requieren la implantación de un marcapasos permanente^{1,2}. De los pacientes que cursan con un BAV transitorio, el 85% recuperan la conducción auriculoventricular (AV) al séptimo día posoperatorio y el 95% al décimo día³. El bloqueo puede presentarse de manera temprana, durante los primeros 30 días posquirúrgicos, pero existe un pequeño riesgo de aparición tardía posterior a los 30 días, incluso después de meses y hasta décadas tras la intervención quirúrgica^{4,5}. Los factores predisponentes para su desarrollo son BAV posquirúrgico inmediato de más de 48 horas de duración, bloqueo completo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo, bloqueo transitorio en el postoperatorio inmediato, QRS diferente en comparación con el electrocardiograma preoperatorio o un PR largo^{6,7}. El implante de marcapasos permanente está indicado para el BAV posoperatorio avanzado de segundo o tercer grado que persiste durante al menos 7-10 días después de la cirugía⁸.

El objetivo de este reporte es presentar el caso de una paciente pediátrica con antecedente de cierre quirúrgico de canal auriculoventricular (CAV) que presentó BAV

completo 3 años después de la intervención quirúrgica. La paciente no mostró factores electrocardiográficos predictores durante el periodo intraoperatorio ni en el posoperatorio, además de que su presentación clínica fue atípica. Consideramos este caso relevante para la literatura científica, debido a la baja incidencia documentada de BAV posoperatorio de aparición tardía, además de la presentación clínica atípica a pesar del grado de bloqueo evidente en el estudio Holter. La redacción y estructura de este reporte de caso siguen las directrices de la guía CARE (CAse REports)⁹.

Paciente de sexo femenino, de 5 años, con diagnóstico prenatal de cardiopatía congénita, con indicación de manejo posnatal. Se obtiene recién nacido vivo femenino por vía abdominal (indicación: oligohidramnios), con peso adecuado para la edad gestacional, sin requerir maniobras avanzadas de reanimación neonatal, sin malformaciones aparentes, no presenta síndrome de Down, se egresa junto con la madre, sin seguimiento por parte de cardiología pediátrica por decisión de los padres. A los 4 meses de edad presenta taquicardia y retraso en el crecimiento. A los 11 meses acude con cardiólogo pediatra particular; en la exploración física, sin datos de dificultad respiratoria, sin cianosis, precordio rítmico con presencia de soplo

*Correspondencia:

Mauricio Pierdant-Pérez

E-mail: mauricio.pierdant@uaslp.mx

1405-9940 / © 2024 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/>).

Fecha de recepción: 14-05-2024

Fecha de aceptación: 25-07-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000095

Disponible en internet: 08-08-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):115-118

www.archivoscardiologia.com

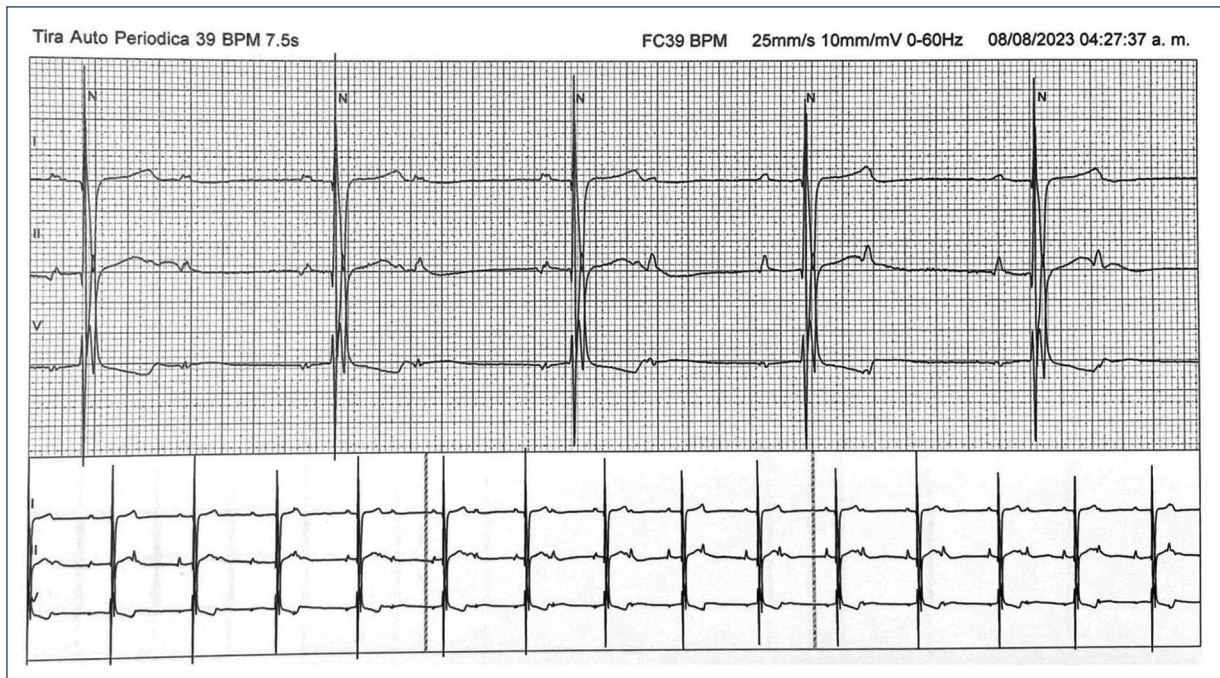


Figura 1. Monitoreo Holter donde se observa bloqueo auriculoventricular 2:1, con frecuencia auricular media de 70 l.p.m. y ventricular media de 39 l.p.m. Se observa PR constante de 200 ms en los primeros tres latidos auriculares que conducen a ventrículos, y prolongación del PR a 320 ms en los últimos dos latidos del trazo mostrado.

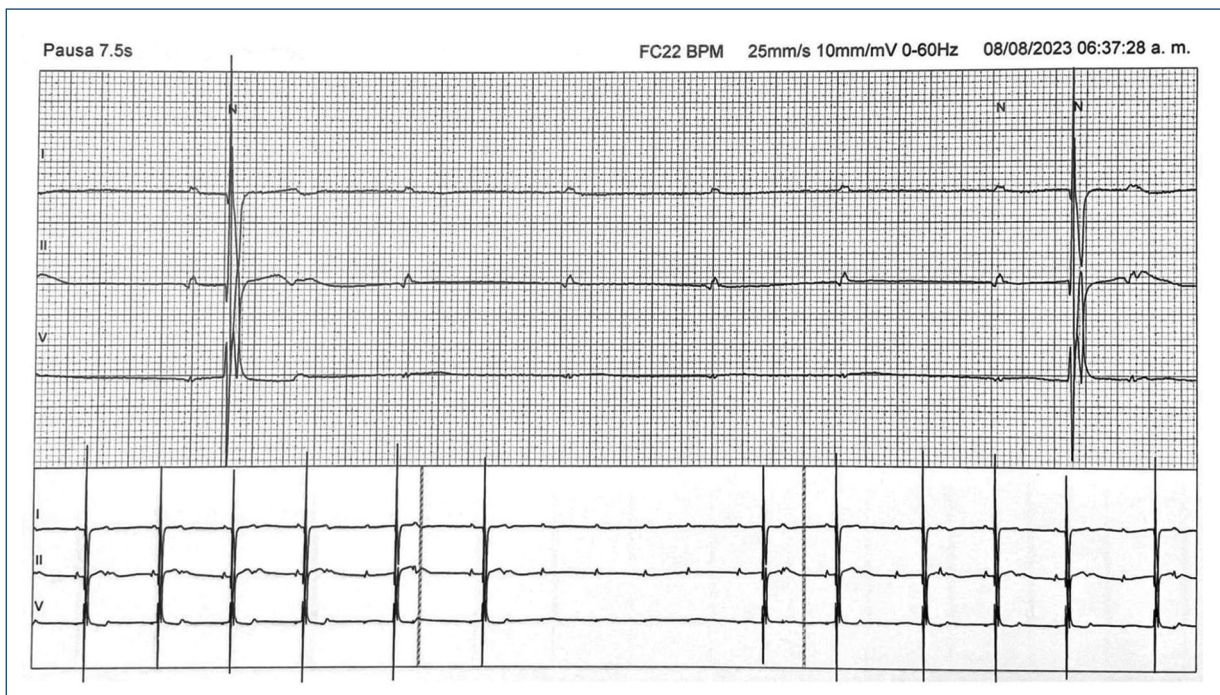


Figura 2. Monitoreo ambulatorio Holter donde se observa bloqueo auriculoventricular de alto grado con pausa ventricular de 7.5 s. En la tira de ritmo inferior se observa bloqueo auriculoventricular 2:1 que precede al bloqueo auriculoventricular de alto grado. En los primeros cuatro latidos pareciera observarse un PR constante en las despolarizaciones auriculares que preceden a las despolarizaciones ventriculares; en los dos latidos previos al bloqueo auriculoventricular de alto grado, comparativamente, pareciera observarse una prolongación del PR.

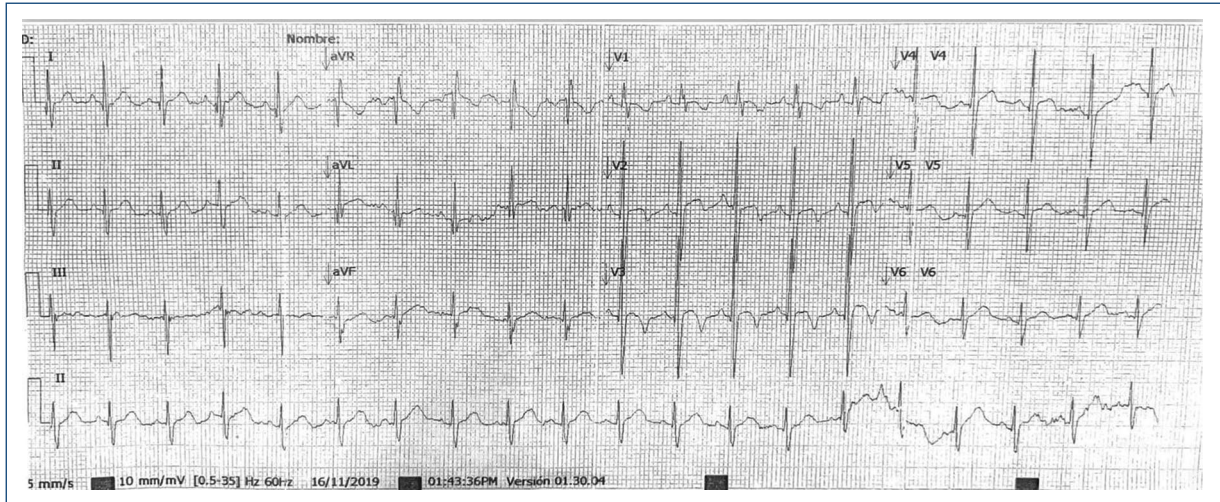


Figura 3. Electrocardiograma de 12 derivaciones prequirúrgico en el que se observa ritmo sinusal, PR de 120 ms, QTs no corregido 280 ms, eje a la izquierda, con presencia de bloqueo completo de rama derecha del haz de His y datos de crecimiento de cavidades derechas.

sistólico I/VI, clase funcional 1. Se realiza ecocardiograma que reporta ausencia de componentes AV y se confirma el diagnóstico de defecto en el CAV completo mediante cateterismo cardiaco. Es manejada con espirolactona (12.5 mg/12 h) y enviada a tercer nivel de atención. Se realiza cierre quirúrgico con técnica de un solo parche, sin presentar complicaciones en el posquirúrgico inmediato ni mediato, y después de 3 semanas se egresa con adecuada evolución posquirúrgica. Tres años después de la cirugía presenta bradicardia (40-50 l.p.m.) y se realiza monitoreo Holter (24 h), el cual reporta disociación AV, BAV completo (Fig. 1) y 27 pausas ventriculares durante el día con duración de 2000 ms, con ausencia de ritmo de escape; la pausa más larga se presentó mientras estaba dormida y tuvo una duración de 7.5 s (Fig. 2), por lo que amerita colocación de marcapasos (Medtronic Attestá DR MRI SureScan), el cual se implantó sin ninguna complicación. Actualmente sigue una adecuada evolución, se mantiene en clase funcional 1 de la New York Heart Association y realiza sus actividades sin dificultad.

Discusión

El defecto en el tabique AV puede ser un hallazgo aislado o puede asociarse a otros defectos cardiacos o anomalías extracardiacas, constituyendo una forma sindrómica en casi el 50% de los casos. Los síndromes asociados son el síndrome de Down, la heterotaxia, el síndrome CHARGE (coloboma, malformaciones

cardiacas, atresia de coanas, retraso psicomotor o en el crecimiento, hipoplasia de genitales y malformaciones auriculares o sordera), las rasopatías, el síndrome de Holt-Oram y muchos otros síndromes genéticos¹⁰. En este caso, la paciente no presenta ningún síndrome ni otro defecto cardiaco. Las lesiones del sistema de conducción siguen siendo la principal causa de morbilidad cardiaca posoperatoria¹⁰. La incidencia de bloqueo permanente tras cirugía cardiaca es del 1-3%, variando según las series y el tipo de cirugía realizada⁵. El riesgo aumenta en ciertas cirugías por la proximidad del sistema de conducción o de la arteria del nodo AV; por ejemplo, la reparación de comunicación interventricular perimembranosa, comunicación interventricular aislada, CAV completo, anomalías conotruncales y tetralogía de Fallot, entre otras². En el caso presentado, la paciente fue expuesta a una cirugía cardiaca abierta con reparación de los componentes AV, la cual es el factor de riesgo presente para el desarrollo de BAV; sin embargo, a diferencia de lo reportado en la literatura, en ninguno de los estudios realizados en el posquirúrgico inmediato y mediato se evidenció alguno de los cambios electrocardiográficos previamente descritos (Fig. 3), por lo que no fue posible predecir la presentación tardía del bloqueo, sobre todo no después de tantos años.

En un estudio realizado por Romer et al.³, la resolución del BAV se produjo a los 7 días en el 86% y a los 10 días en el 94% de los pacientes, lo que respalda un periodo de espera de 7 a 10 días posoperatorios antes de la

colocación del marcapasos. Lin et al.⁷ publicaron que la incidencia de BAV tardío en una cohorte fue del 0.3-0.7% en una mediana de seguimiento de 4.1 años. Esto nos habla de una baja incidencia de BAV posquirúrgico tardío, por lo que este caso es relevante ya que la paciente presentó el BAV a los 3 años del cierre quirúrgico, y en la literatura hay pocos casos documentados.

La explicación propuesta para el desarrollo de bloqueo cardiaco tardío es que el defecto de conducción se debe a una fibrosis progresiva en la zona quirúrgica cercana al nódulo AV con esclerosis lenta que se extiende sobre la vía de conducción¹¹. Las manifestaciones clínicas de la bradicardia pueden variar mucho, desde síntomas insidiosos hasta episodios de síncope franco. De igual manera, los síntomas relacionados con el BAV varían y dependen en gran medida del grado de bloqueo, la frecuencia ventricular y la frecuencia de su aparición. El BAV completo intermitente que causa síncope o presíncope es más típico en pacientes con una cardiopatía subyacente o un bloqueo de rama subyacente en la situación basal, pero también puede observarse en pacientes sin cardiopatía basal ni anomalías de conducción evidentes¹². La paciente de este caso no presentó ninguno de los síntomas o signos típicos de la bradicardia o del BAV, ni siquiera durante periodos de actividad física; el hallazgo de la bradicardia fue incidental durante una consulta de seguimiento, por lo que tuvo una presentación clínica atípica a pesar del grado de bloqueo y de las pausas ventriculares de 7.5 s.

Conclusión

Los BAV posquirúrgicos en pediatría tienen una incidencia baja, aunque existen intervenciones de ciertas patologías que se consideran factor de riesgo para presentarlos; las principales son la tetralogía de Fallot y el defecto completo del CAV. Se deben tener en cuenta los factores electrocardiográficos predictores en el posquirúrgico inmediato: bloqueo completo de rama derecha, hemibloqueo anterior izquierdo y bloqueo transitorio en el posoperatorio inmediato. A pesar de ello, se debe dar seguimiento de por vida con estudios electrocardiográficos y electrofisiológicos a los pacientes con alto riesgo para esta complicación, a pesar de que haya transcurrido el tiempo esperado para su aparición.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito

Bibliografía

1. Ayyildiz P, Kasar T, Ozturk E, Ozyilmaz I, Tanidir IC, Guzelbas A, et al. Evaluation of permanent or transient complete heart block after open heart surgery for congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39:160-5.
2. Anderson JB, Czosek RJ, Knillans TK, Meganathan K, Heaton P. Postoperative heart block in children with common forms of congenital heart disease: results from the KID Database. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:1349-54.
3. Romer AJ, Tabbutt S, Etheridge SP, Fischbach P, Ghanayem NS, Reddy VM, et al. Atrioventricular block after congenital heart surgery: analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:1168-77.e2.
4. Aziz PF, Serwer GA, Bradley DJ, LaPage MJ, Hirsch JC, Bove EL, et al. Pattern of recovery for transient complete heart block after open heart surgery for congenital heart disease: duration alone predicts risk of late complete heart block. *Pediatr Cardiol.* 2013;34:999-1005.
5. Ramos Casado MV, Casanueva Mateos L, Olmedilla Jódar M, Granados Ruiz MA, Boni L. Bloqueo auriculoventricular postquirúrgico. *Cuadernos de Estimulación Cardiaca. Bloqueo AV en el paciente pediátrico.* 2012;5:51-8.
6. Villain E, Ouarda F, Beyler C, Sidi D, Abid F. [Predictive factors for late complete atrio-ventricular block after surgical treatment for congenital cardiopathy]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2003;96:495-8.
7. Lin A, Mahle WT, Frias PA, Fischbach PS, Kogon BE, Kanter KR, et al. Early and delayed atrioventricular conduction block after routine surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:158-60.
8. Shah MJ, Silka MJ, Silva JNA, Balaji S, Beach CM, Benjamin MN, et al. 2021 PACES expert consensus statement on the indications and management of cardiovascular implantable electronic devices in pediatric patients. *Heart Rhythm.* 2021;18:1888-924.
9. CARE Checklist. CARE Case Report Guidelines. (Consultado el 25-01-2024.) Disponible en: <https://www.care-statement.org/checklist>.
10. Di Mambro C, Calvieri C, Silvetti MS, Tamburri I, Giannico S, Baban A, et al. Bradyarrhythmias in repaired atrioventricular septal defects: single-center experience based on 34 years of follow-up of 522 patients. *Pediatr Cardiol.* 2018;39:1590-7.
11. Pelargonio G, Fogel RI, Knillans TK, Prystowsky EN. Late occurrence of heart block after radiofrequency catheter ablation of the septal region: clinical follow-up and outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:56-60.
12. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Gold MR, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2019;140:e382-482.

Pre-excited atrial fibrillation: a potentially lethal electrical phenomenon

Fibrilación auricular pre-excitada: un fenómeno eléctrico potencialmente mortal

Cesar Y. Salinas-Ulloa^{1*}, Liliana W. Pineda-Pineda², Julia C. Salinas-Ulloa², Eduardo I. Arteaga-Chan¹, and Marco A. Ponce-Gallegos¹

¹Departament of Clinical Cardiology, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, Mexico; ²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Tegucigalpa, Honduras

Case presentation

A 36-year-old male from Mexico City, without relevant medical background, attended the emergency department of the Ignacio Chavez National Institute of Cardiology with a sudden onset episode of palpitations and dyspnea triggered by physical exertion. His heart rate was 225bpm, blood pressure 126/76mmHg, and respiratory rate 24/min. On physical evaluation, he was anxious, oriented, hydrated, without jugular venous distention or crackling rales in the lung fields, precordial area with arrhythmic heart sounds, without murmurs, third or fourth heart sound or pericardial rub, abdomen with normoactive peristalsis, not painful at palpation, and without peripheral edema. The initial electrocardiogram (ECG) identified a wide complex, irregular tachycardia, compatible with pre-excited atrial fibrillation (Fig. 1). Treatment with 120-J synchronized cardioversion with a biphasic defibrillator was performed, obtaining an ECG with sinus rhythm and ventricular pre-excitation pattern (Fig. 2). Chest X-rays, routine laboratory tests and echocardiogram were performed, all of which were unremarkable. The patient underwent an electrophysiological study, in which a left lateral accessory pathway was found, achieving successful conventional ablation. The patient was discharged without complications with a follow-up plan in the outpatient clinic.

Discussion

Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome is a ventricular pre-excitation disorder that arises from abnormal cardiac electrical conduction through an accessory pathway (Kent bundle), with a global prevalence of 0.1-0.3%¹, a predilection in male gender, and frequently presenting toward the third decade of life². The most common arrhythmias related with WPW syndrome are narrow QRS complex tachycardias, including atrioventricular (AV) reentry tachycardia, atrial fibrillation, and atrial flutter². Typically, this syndrome has a benign course, with an incidence of sudden death of 0.5-2 cases per 1000 patients³, in which pre-excited atrial fibrillation that degenerates into ventricular fibrillation the main mechanism identified to date⁴. The vulnerability to this complication owes to the fact that AV conduction through the accessory pathway lacks the physiologic rate-decreasing property provided by the AV node, therefore, in a concomitant setting of atrial fibrillation, where atrial depolarization can produce rates of 300 beats/min, high ventricular depolarization rates could lead to degeneration into ventricular fibrillation⁵.

When faced with an irregular RR, wide, QRS complex tachycardia, the clinician should always include pre-excited atrial fibrillation as the first diagnostic possibility⁶. Considering an accessory pathway has

*Correspondence:

Cesar Y. Salinas-Ulloa
E-mail: cesarsalinas196@gmail.com

Date of reception: 06-04-2024

Date of acceptance: 03-10-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000073

Available online: 23-10-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):119-121

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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. Initial electrocardiogram strip showing an irregular tachycardia with variable QRS complex width and a ventricular rate up to 300 bpm compatible with pre-excited atrial fibrillation.

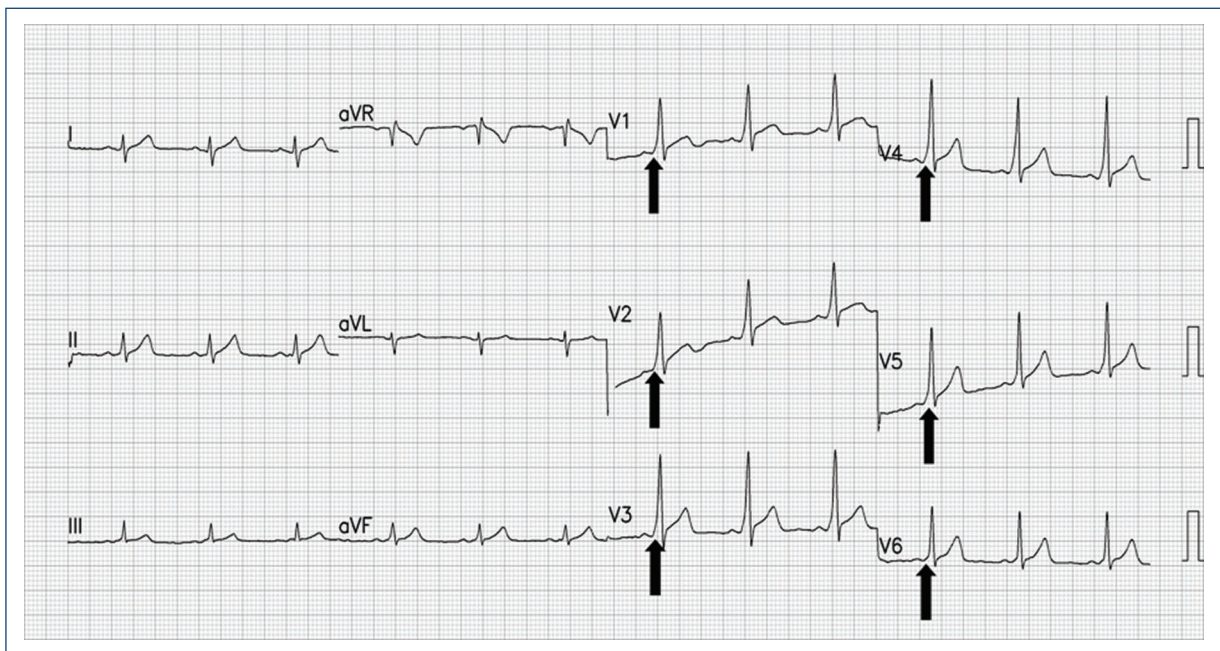


Figure 2. Electrocardiogram strip obtained following the cardioversion with 120J, showing sinus bradycardia as well as pre-excitation pattern with notable delta-waves from V1-V6 (arrows).

prognostic and therapeutic implications in such symptomatic arrhythmia episodes. The second option could be a ventricular tachycardia; nonetheless, the RR intervals are less irregular than in pre-excited AF⁶. Making an accurate diagnostic of pre-excited atrial fibrillation promotes an appropriate and timely short-term management that includes ablation of the accessory pathway, and therefore reduction of the risk of sudden cardiovascular death with future episodes².

The first two were present in our patient, but fortunately, a correct diagnosis and treatment was established⁷. The first two of were present in our patient, but fortunately, a correct diagnose and treatment was established.

The implementation of appropriate therapeutic interventions during the acute phase of pre-excited atrial fibrillation, and ensuring a definitive ablation strategy is an important issue⁵. The drugs that are usually used in the treatment symptomatic tachyarrhythmias, such as adenosine, β -blockers, digoxin, calcium antagonists, or amiodarone, are not recommended to treat this specific arrhythmia⁴. Slowing the AV node conduction might practically render the accessory pathway the only conduction structure, increasing the risk of hemodynamic collapse, ventricular fibrillation, or death⁴. Synchronized electrical cardioversion is considered the first-line treatment, even though some authors consider the use of ibutilide or procainamide as an alternative pharmacologic approach in hemodynamically stable patients⁴. Radiofrequency catheter ablation is the cornerstone of definitive treatment, since it offers the possibility of cure with success rates of up to 98.5% with low percentage of complications⁸. Once patients undergo this intervention, they have the same mortality rate as the general population⁹.

Unfortunately, to date, physicians still have low skills in recognizing pre-excited atrial fibrillation electrocardiographic pattern, as demonstrated by Koźluk et al.¹⁰, in which a hypothetical case like the one related in this paper was assessed by emergency medical physicians, and < 10% of participants made an accurate diagnose¹⁰. Enhanced recognition of this complex ECG phenomenon by health providers, is critical to improve the prognosis of patients, and for the reasons explained

before, should be a priority in terms of medical education training.

Funding

No funding was received.

Conflicts of interest

The authors declare no potential conflicts of interest.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have obtained approval from the Ethics Committee for the analysis of routinely obtained and anonymized clinical data, so informed consent was not necessary. Relevant guidelines were followed.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Chhabra L, Goyal A, Benham MD. Wolff-Parkinson-White Syndrome. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554437/>
2. Larson NP, Rosenthal JB, Bridwell RE, Tannenbaum L, Cibrario A. Hide and seek: intermittent preexcitation Wolff-Parkinson-white syndrome case report and management overview. *Cureus*. 2020;12:e8971.
3. Skanes AC, Obeyesekere M, Klein GJ. Electrophysiology testing and catheter ablation are helpful when evaluating asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-white pattern. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7:377-83.
4. Sakthivel R, Selvaraj RJ. Atrial fibrillation and preexcitation - A licence to kill. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2020;20:1-2.
5. Della Bella P, Brugada P, Talajic M, Lemery R, Torner P, Lezaun R, et al. Atrial fibrillation in patients with an accessory pathway: importance of the conduction properties of the accessory pathway. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1352-6.
6. Bautista WF, Crozier I, Sorgente A. An electrocardiogram that never grows old. *JACC Case Rep*. 2019;1:405-6.
7. Kim SS, Knight BP. Long term risk of Wolff-Parkinson-White pattern and syndrome. *Trends Cardiovasc Med*. 2017;27:260-8.
8. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Saviano M, Baldi M, Pappone A, et al. Wolff-Parkinson-White syndrome in the era of catheter ablation: insights from a registry study of 2169 patients. *Circulation*. 2014;130:811-9.
9. Borregaard R, Lukac P, Gerdes C, Moller D, Mortensen PT, Pedersen L, et al. Radiofrequency ablation of accessory pathways in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome: the long-term mortality and risk of atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:117-22.
10. Koźluk E, Timler D, Zysko D, Piątkowska A, Grzebieniak T, Gajek J, et al. Members of the emergency medical team may have difficulty diagnosing rapid atrial fibrillation in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Cardiol J*. 2015;22:247-52.

The Ottoman empire sword: a variant of partial anomalous pulmonary veins connections

La cimitarra del imperio Otomano: una variante de la conexión anómala parcial de venas pulmonares

Karla A. Pupiales-Dávila^{1*}, Vincenzo Arenas-Fabrizi², Edgar García-Cruz³, and Pamela Ramirez-Rangel¹

¹Departamento de Cardiología Clínica Adultos; ²Departamento de Imagen Cardíaca; ³Departamento de Cardiopatías Congénitas del Adulto. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

A 31-year-old woman with a history of palpitations and chest pain arrived at the emergency room. Physical examination revealed no cyanosis, a superior right parasternal lift, and a continuous murmur. Routine blood tests and 24-h Holter monitoring had no abnormalities. Chest X-ray revealed a curvilinear opacity extending from the right pulmonary hilum to the ipsilateral cardiophrenic angle, resembling a scimitar (Fig. 1). The transthoracic echocardiogram showed a partial anomalous pulmonary venous connection with an infracardiac variety, QP/QS: 1.8, patent ductus arteriosus with significant flow, right cavities dilatation, normal biventricular function and SPAP 38 mmHg. Computed tomography revealed a partial anomalous right pulmonary veins connection (Figs. 2 and 3). A surgical correction was proposed, nevertheless, the patient refused because of reproductive desires. She was in Class II of the Modified World Health Organization Classification of Maternal Cardiovascular Risk. She received pre-conception counseling. The patient became pregnant and was managed with a multidisciplinary team. She tolerated the pregnancy well and she had a vaginal delivery of a healthy, full-term newborn.

Partial anomalous pulmonary vein connections (PAPVC) refer to anomalies in which one or more (but not all) of the pulmonary veins connect to a location other than the left atrium¹. Its prevalence is 2.1%². Scimitar syndrome involves an abnormal venous connection from part or all the right lung to the inferior vena cava (IVC)³, typically through a single trunk draining caudally and connecting to the IVC near the diaphragm. It may be associated with right lung hypoplasia and is more common in women¹.

Muñoz-Castellanos et al. proposed a pathogenetic anatomo-embryological hypothesis: the pulmonary venous connection in this syndrome represents the persistent of the Streeter's horizon xiv (28-30 days of development), the period in which the sinus of the pulmonary veins has a double connection, with the left atrium and with a primitive collector into the right vitelline vein which forms the suprahepatic segment of the IVC⁴.

Scimitar syndrome has a variable presentation depending on the degree of left-right shunt, PHT, and the existence of ASD. Treatment also is variable, from medical treatment to asymptomatic patients to surgical correction to symptomatic ones with an associated congenital heart disease and moderate pulmonary hypertension¹⁻³.

*Correspondence:

Karla A. Pupiales-Dávila
E-mail: karla.ale090592@gmail.com
1405-9940 / © 2024 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: 07-02-2024
Date of acceptance: 16-07-2024
DOI: 10.24875/ACM.24000029

Available online: 29-07-2024
Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):122-125
www.archivoscardiologia.com

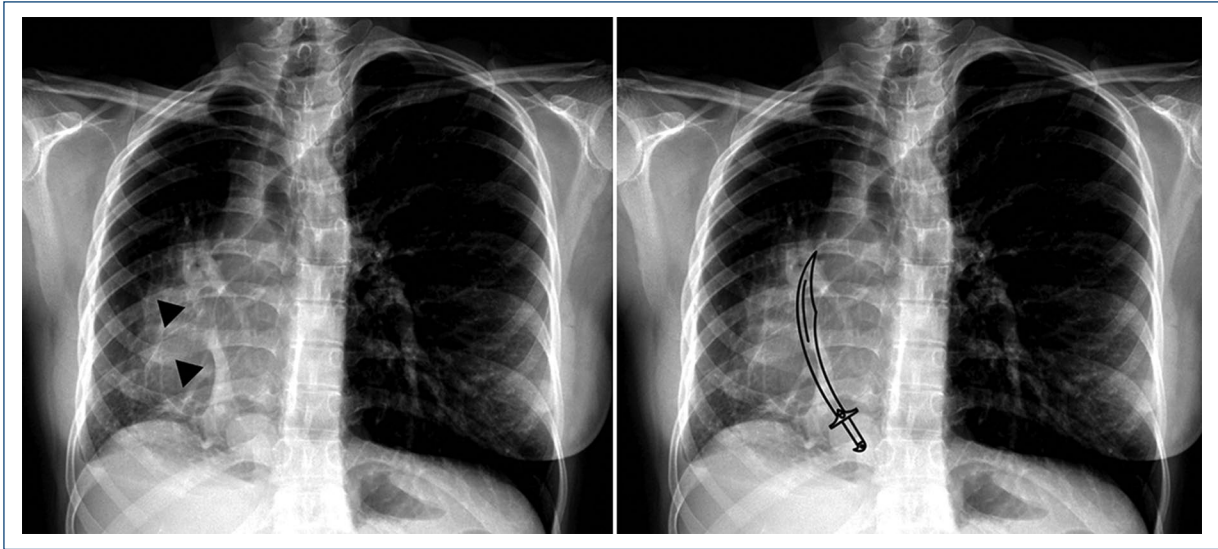


Figure 1. CXR in posteroanterior projection showing dextrocardia with the scimitar sign (arrowheads).

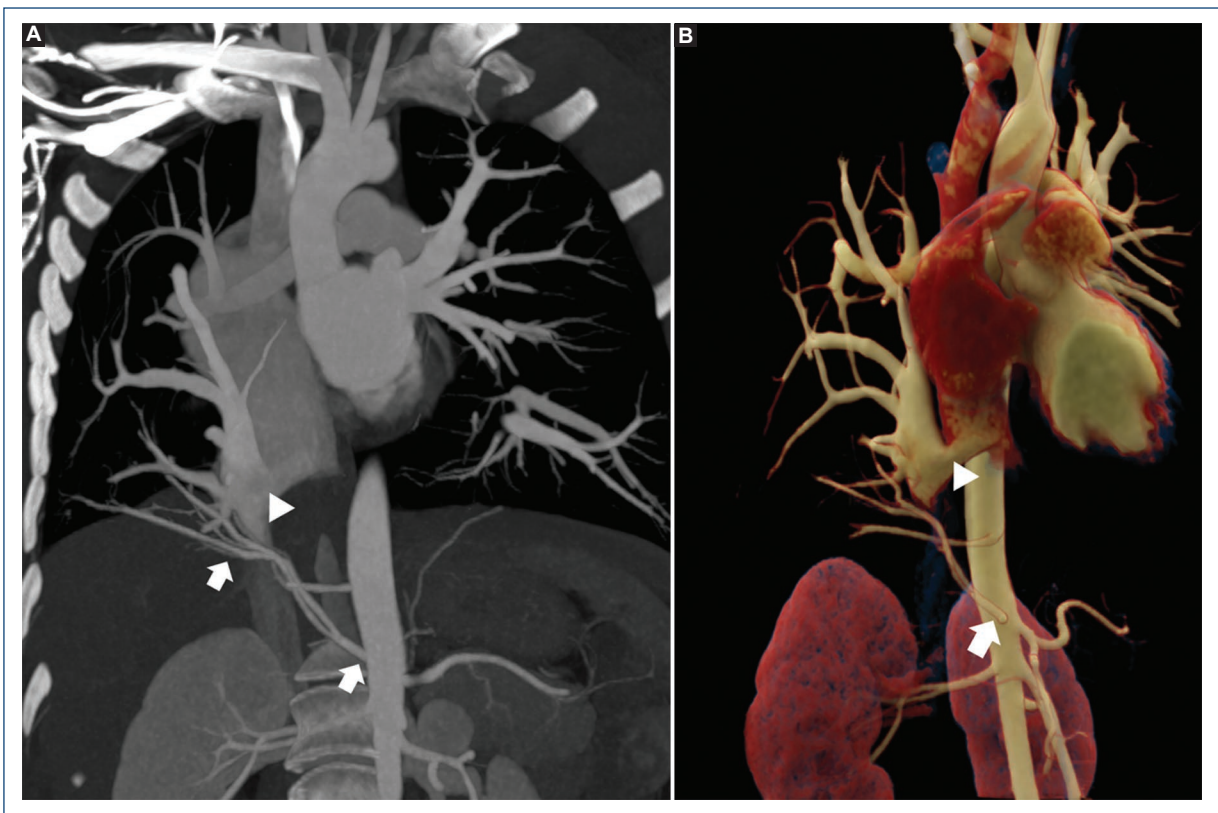


Figure 2. A: CT in the coronal plane with maximal intensity projection (MIP) and **B:** CT volume render, demonstrating partial anomalous pulmonary venous connection from the right veins to the IVC (arrowhead), and anomalous systemic arterial supply from the aorta to the right lower pulmonary lobe (arrows).

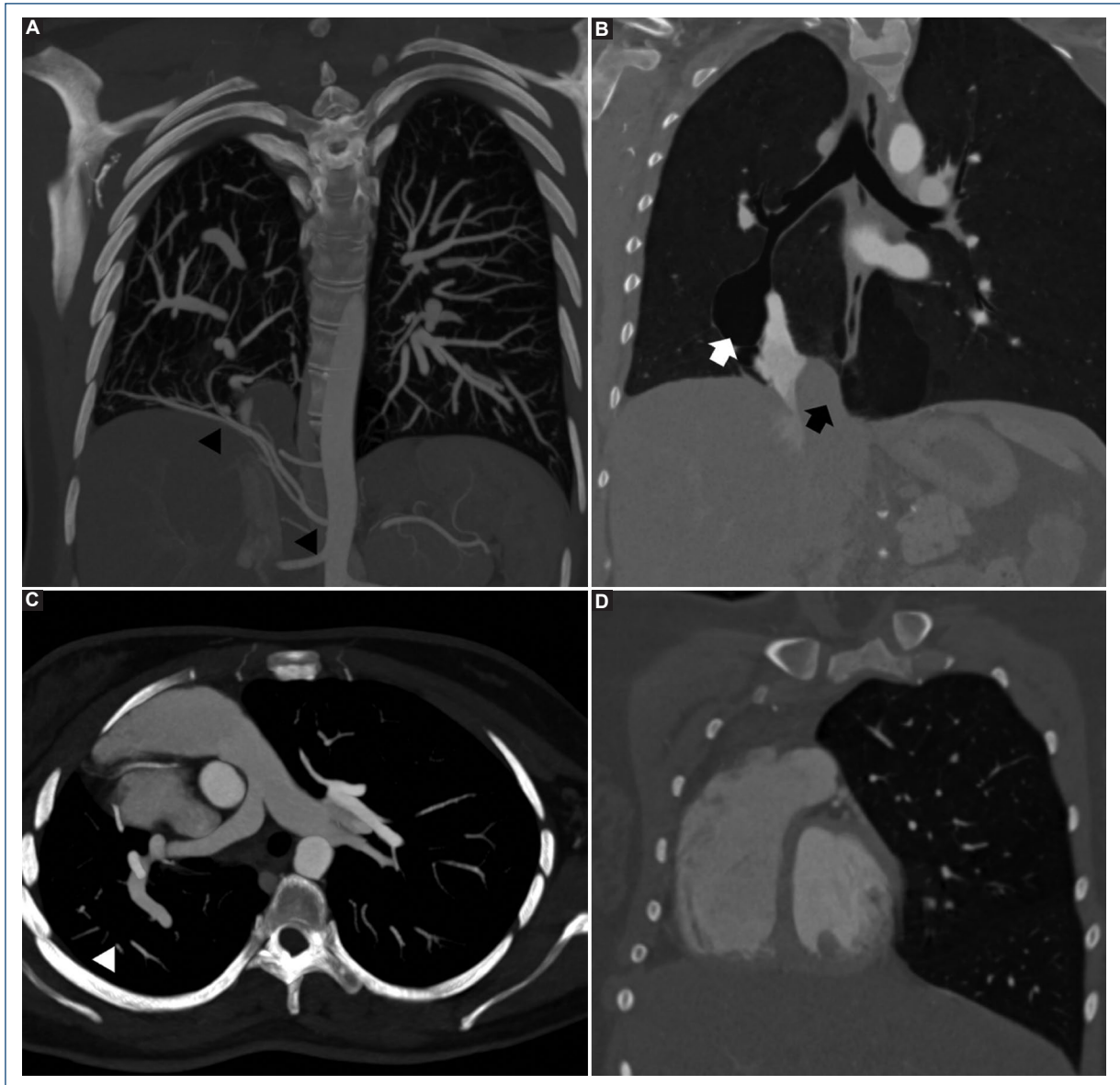


Figure 3. **A:** CT in the coronal plane with MIP showing anomalous systemic arterial supply from the aorta to the right lower pulmonary lobe (black arrowheads) **B:** cystic bronchiectasis (white arrow) and diaphragmatic eventration (black arrow). **C:** right lung (white arrowhead) and pulmonary artery hypoplasia. **D:** dextrocardia and right ventricle enlargement.

In terms of reproductive risk, most women with partial anomalous pulmonary venous return can complete a pregnancy with low morbidity⁵ as our patient; she continues with her follow-up in the Adult Congenital Heart Disease of our institute, she is still in functional class NYHA I.

Discussion

PAPVC of the right lung to the IVC through a common venous trunk is known as the Scimitar syndrome, rather than connecting to the left atrium, a descending trunk

from the right pulmonary veins enters the IVC, creating a radiographic vascular lucency that mimics a Scimitar or a curved Turkish sword. The pulmonary veins from various lobes of the right lung may be involved. Hypoplasia of the right lung may also occur along with pulmonary sequestration (a cystic lung lesion) or pulmonary vascular abnormalities as in this case¹.

In this clinical image report, it is demonstrated that despite technological advances in the multimodal approach to structural cardiac pathologies, chest radiography continues to be an important tool to suspect

the diagnosis of PAPVC. At present, transthoracic echocardiography is the preferred study for the initial assessment of congenital heart disease, however, it is not very sensitive to rule out this specific congenital heart disease, which is why in the event of clinical suspicion (clinical data of pulmonary hyper flow with or without clinical data pulmonary hypertension) together with electrocardiographic data of right ventricular volume overload and a chest Xray with “scimitar sign” forces us to perform an angiography for computed tomography or magnetic resonance imaging to rule out the diagnosis despite transthoracic echocardiography in which this anomaly has not been suspected.

It should be noted that the patient in the clinical image did not undergo surgical repair of the PAPVC due to the high risk of complications due to the type of connection at the outlet of the IVC with the right atrium and, she is asymptomatic.

The case will be analyzed by the heart team and the surgical repair of untreated congenital anomalies will be reassessed in the future according to the development of symptoms that suggest complications. We also, pretend to highlight the need for knowledge of reproductive risk in women with congenital heart disease.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The study does not involve patient personal data nor requires ethical approval. The SAGER guidelines do not apply.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

1. Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PF. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.
2. García-Cruz E, Villalobos-Pedroza M, Antonio-Villa NE, Manzur-Sandoval D, Navarro-Martinez DA, Barrera-Real AJ, et al. Comparison in the adult congenital heart disease severity classification of ACC/AHA and ESC guidelines in a 3,459 Mexican population. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 2024;15:100492-2.
3. Juanico A, García E. *Enfermedades congénitas en el adulto*. Ciudad de México: Intersistemas; 2022.
4. Muñoz-Castellanos L, Kuri-Nivon M. Síndrome de la cimitarra. Correlación anatomoembriológica [Scimitar syndrome. Correlation anatomo-embryological]. *Arch Cardiol Mex*. 2016;86:103-9.
5. Phillips S, Pirics M. Congenital heart disease and reproductive risk: an overview for obstetricians, cardiologists, and primary care providers. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2017;13:238-42.

Doble orificio mitral aislado como hallazgo incidental

Patient with isolated double mitral orifice

Ana R. Barreno-Mendoza, Jorge Silva-Estrada y Jesús De Rubens-Figueroa*

Servicio de Cardiopediatría, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Paciente de sexo femenino de 17 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual. Acude al instituto por evento de trauma cerrado de tórax, en donde se detecta comunicación interventricular postraumática. Se realiza cateterismo cardiaco para cierre por intervencionismo, sin lograr el cierre debido a ser un defecto muy pequeño con oclusión en la fase sistólica. En ecocardiograma transtorácico (ETT) de seguimiento se detecta en forma incidental imagen de un doble orificio en la válvula mitral, el cual se caracteriza por una válvula mitral con único anillo fibroso, que da como resultado dos orificios (Fig. 1 A y B). Se complementa el estudio con ecocardiograma transesofágico (Fig. 1C) y se realizan imágenes en 3D (Fig. 2), así como resonancia magnética (Fig. 3).

La mayoría de los pacientes con esta enfermedad son asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos. Este tipo de defectos son poco comunes y pueden ser congénitos o adquiridos. El congénito es el más común¹.

El ETT es la base de la evaluación de la válvula mitral y se puede complementar con el estudio 3D² y de resonancia magnética, para valoración más precisa estructural de la válvula mitral.

El tratamiento y pronóstico de esta patología se basa en la presencia de síntomas, que a su vez se relaciona con la disfunción de la válvula³.

En el caso de la paciente, en este momento se continuará vigilancia cardiaca por presentar insuficiencia mitral leve sin repercusión hemodinámica.

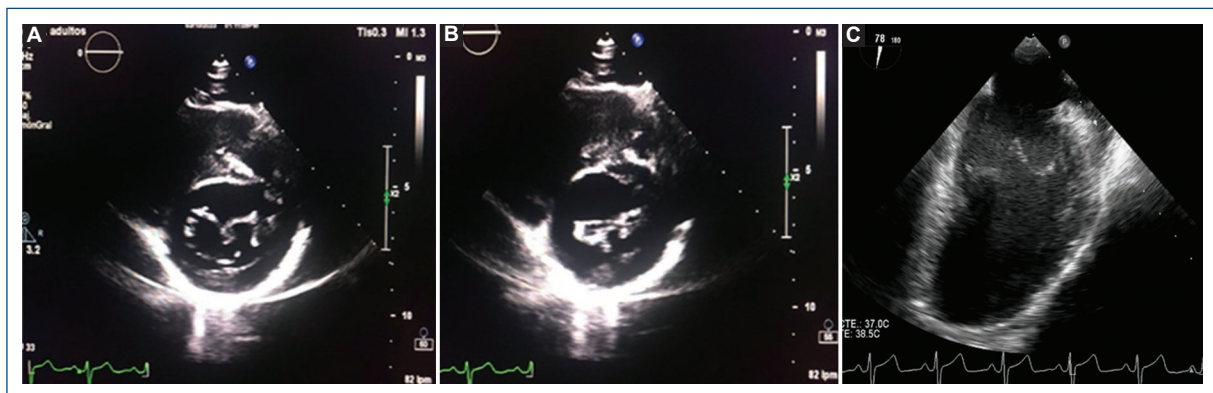


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico en eje corto paraesternal izquierdo a nivel de válvula auriculoventricular, donde se observa: doble orificio mitral en (A) diástole ventricular, así como (B) en sístole ventricular. C: ecocardiograma transesofágico medio, en diástole ventricular en cuatro cámaras, donde se observa imagen de doble apertura de la válvula mitral.

***Correspondencia:**

Jesús De Rubens-Figueroa
E-mail: derubens@hotmail.com

Fecha de recepción: 17-05-2024
Fecha de aceptación: 22-10-2024
DOI: 10.24875/ACM.24000098

Disponible en internet: 13-11-2024
Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):126-127
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

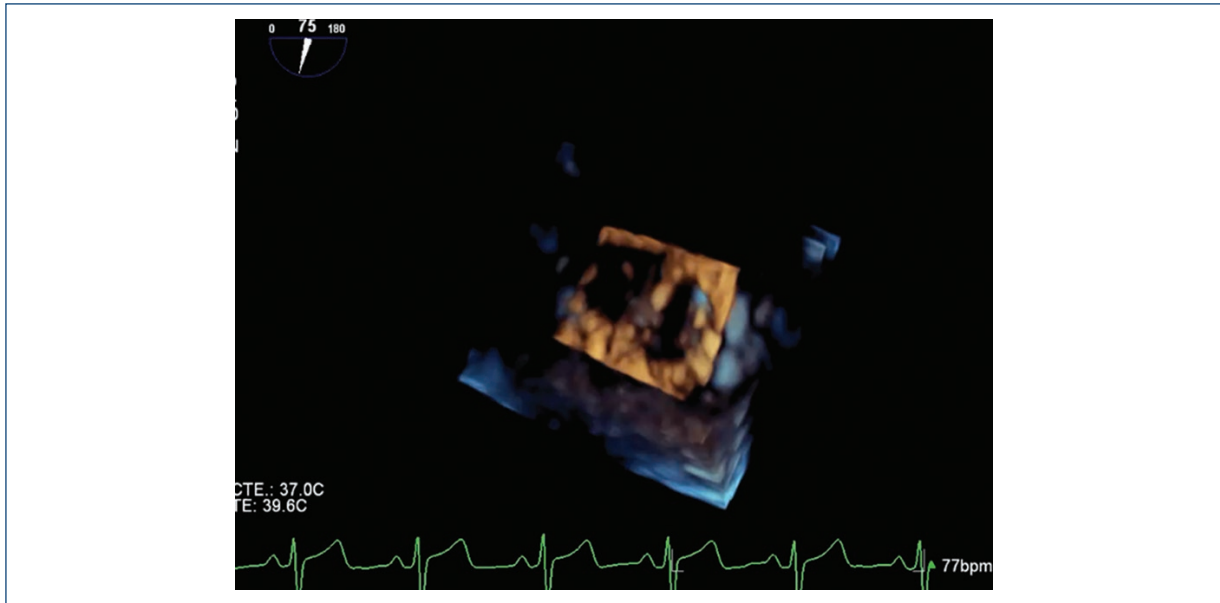


Figura 2. Ecocardiograma transesofágico medio 3D, con imagen en cuatro cámaras donde se observa el doble orificio mitral.

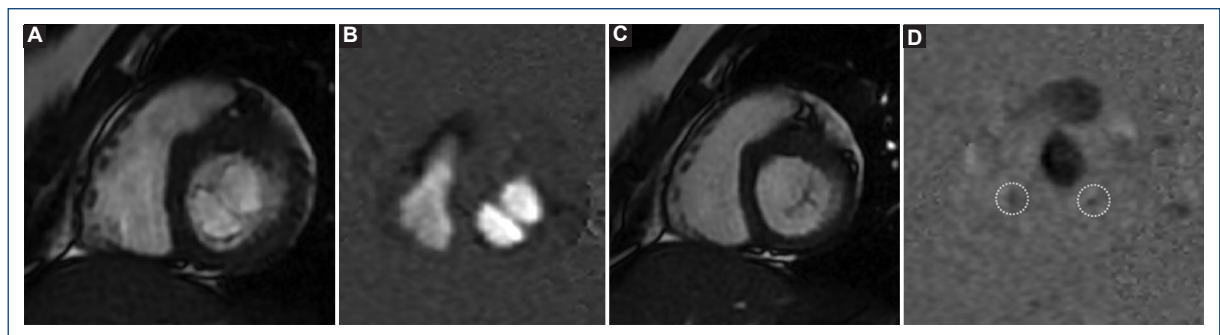


Figura 3. Resonancia magnética. Secuencia en cine bSSFP (A y C) y de contraste de fase (B y D) en eje corto a nivel de la válvula mitral en apertura y cierre demuestra doble orificio mitral con insuficiencia muy leve en ambas válvulas atrioventriculares (D).

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones 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. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.

Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Abdul R, Chowdhury YS. Double orifice mitral valve [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero 2024 [actualizado 25 abr 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559298/>
2. Toyota N, Hayashi T, Ogino K, Hara S, Waki K, Arakaki Y, et al. Three-dimensional echocardiographic pictures of isolated double-orifice mitral valve. *J Echocardiogr.* 2011;9(4):148-50.
3. Evrengül H, Özcan EE. Double-orifice mitral valve. *Turk Kardiyol Dem Ars.* 2011;39(7):625.

Doble fístula coronaria: un raro hallazgo en un paciente pediátrico

Double coronary fistula: a rare finding in a pediatric patient

Paola S. García-Vargas, José L. Colín-Ortiz*, Jorge A. Silva-Estrada, Brenda M. Gutiérrez-Anguiano y Andrea Nava-Celis

Departamento de Cardiología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Reporte de caso

Varón de 11 años al que se detectó un soplo cardíaco a la edad de 8 años por médico pediatra, quien comentó al familiar que este era un soplo «inocente» y se le dio vigilancia por 3 años. Al no modificarse el soplo con el tiempo, es enviado a nuestra institución, asintomático cardiovascular. Exploración física: buen crecimiento y desarrollo, soplo expulsivo II/IV, en mesocardio, tono agudo, timbre piante, sin modificación con maniobras, hígado no congestivo, pulsos normales en las cuatro extremidades, resto de la exploración sin alteraciones. Electrocardiograma y telerradiografía de tórax normales. Ecocardiograma transtorácico con presencia de flujo continuo retrógrado por Doppler color de 1 mm que llega al tronco de la arteria pulmonar, sin lograr determinar su origen (Fig. 1 A y B). La angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) de tórax reporta una estructura vascular delgada, elongada, que comunica aparentemente la aorta ascendente con el tronco de la arteria pulmonar (Fig. 1 C). Se propone cateterismo cardíaco diagnóstico. En la angiografía de la aorta ascendente y en coronariografías selectivas se aprecia una fístula coronaria que nace inmediatamente después del *ostium* de la coronaria derecha, de 1 mm de diámetro, con un trayecto anterior e izquierdo sobre el infundíbulo pulmonar, drenando a la parte proximal del tronco pulmonar por arriba del anillo valvular pulmonar (Fig. 2 A y B), y una segunda fístula con origen

en el tercio proximal de la arteria coronaria descendente anterior de 1 mm, drenando de igual forma en el tronco de la arteria pulmonar (Fig. 3 A y B), ambas de 0.15 mm a su llegada al tronco pulmonar. Debido al tamaño tan pequeño de las fístulas, se decide no realizar intervencionismo y continuar la vigilancia.

Durante su seguimiento refiere eventos de dolor torácico leve, con semiología no compatible con angina. Se completa el abordaje con una prueba de esfuerzo, con evidencia de adecuada respuesta cronotrópica y presora, sin inducción de arritmias, clase funcional I (17.3 Met), sin síntomas ni alteraciones en la repolarización ventricular durante el esfuerzo máximo, suspendiéndose la prueba por fatiga muscular.

Actualmente el paciente se encuentra asintomático, sin tratamiento farmacológico, en clase funcional I, en seguimiento después de 36 meses por consulta externa sin eventualidades, y recibe profilaxis antimicrobiana para endocarditis infecciosa.

Discusión

Las fístulas coronarias tienen una prevalencia de alrededor del 0.9% en la población adulta y representan aproximadamente el 13% de las anomalías coronarias^{1,2}. Se clasifican en camerales y arteriovenosas según si el drenaje ocurre en una cámara cardíaca o en alguna vena cava, seno coronario o arteria pulmonar. Pueden ser

*Correspondencia:

José L. Colín-Ortiz
E-mail: colin_jldgo@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 02-04-2024
Fecha de aceptación: 23-05-2024
DOI: 10.24875/ACM.24000069

Disponible en internet: 17-06-2024
Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):128-130
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

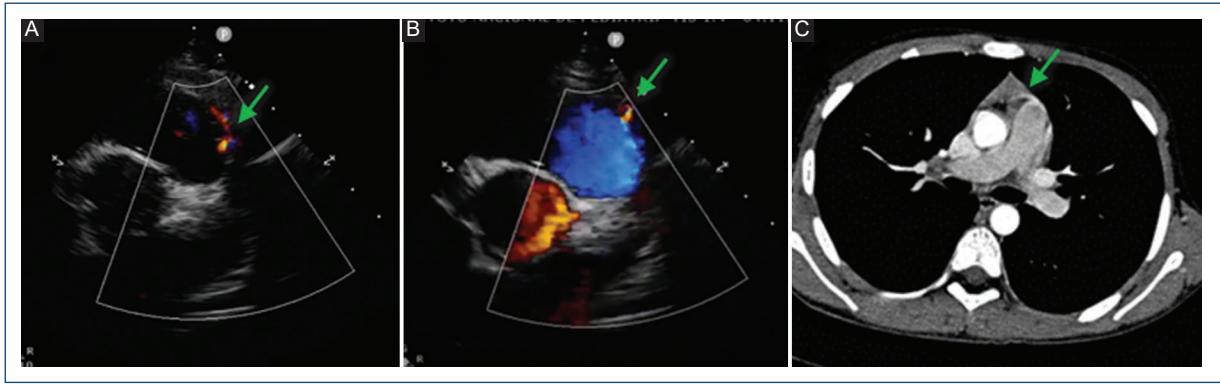


Figura 1. **A y B:** ecocardiograma transtorácico en el que se observa un flujo continuo retrógrado de 1 mm en la parte proximal del tronco de la arteria pulmonar (flecha). **C:** angiografía por tomografía computarizada de tórax que muestra un pequeño vaso en la parte anterior del tronco pulmonar, sin lograr determinar su origen ni su trayecto (flecha).

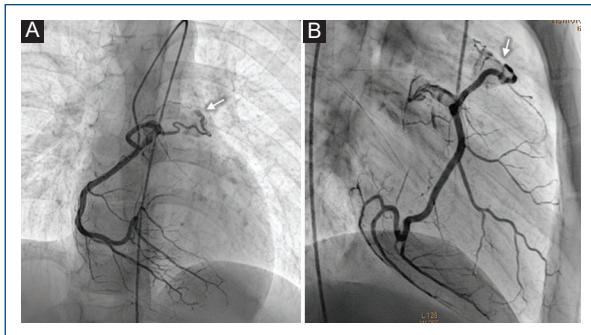


Figura 2. Coronariografía derecha que muestra una fístula coronaria inmediatamente después del origen de la coronaria derecha que llega al tronco pulmonar (flecha). **A:** proyección posteroanterior. **B:** proyección oblicua anterior derecha.

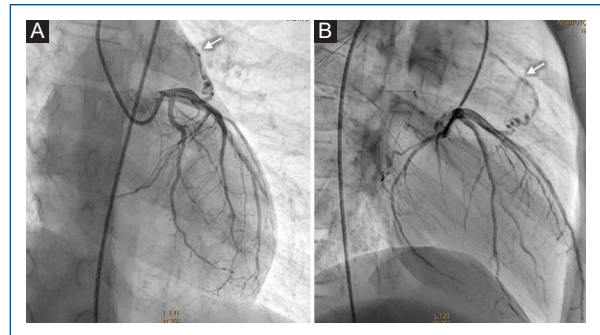


Figura 3. Coronariografía izquierda que muestra una fístula coronaria que se origina en el tercio proximal de la descendente anterior y que llega al tronco pulmonar (flecha). **A:** proyección oblicua anterior derecha a 20°. **B:** proyección oblicua anterior derecha a 70°.

congénitas o adquiridas; siendo las congénitas las más frecuentes, a diferencia de las adquiridas, que son más raras y generalmente asociadas a procedimientos quirúrgicos, inflamatorios o traumáticos. Pueden ser aisladas, múltiples o con origen dual, y con asociación frecuente a otras malformaciones cardíacas como defectos del tabique interventricular o tetralogía de Fallot, entre otras^{3,4}. Generalmente tienen un curso asintomático, aunque en ocasiones pueden producir síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica, sobre todo cuando el cortocircuito es lo suficientemente significativo como para crear fenómeno de robo coronario. Los hallazgos más frecuentes son soplo cardíaco, datos de hipertrofia ventricular izquierda, cambios inespecíficos del segmento ST o exploración totalmente normal⁵. El ecocardiograma es el estudio inicial, mediante el cual se puede sospechar una fístula y ver los cambios

hemodinámicos secundarios; sin embargo, tiene capacidad limitada para delimitar el origen y el trayecto de la fístula (como en nuestro caso). La angio-TC posee una capacidad superior para el diagnóstico, con alta resolución espacial y temporal, y posibilidad de reconstrucción 3D, lo que permite la adecuada evaluación anatómica de la fístula⁶. No obstante, a pesar del avance en las técnicas de imagen, la coronariografía es el método diagnóstico de elección por su excelente visualización, evaluación del tamaño y del número de fístulas, así como de su trayecto, junto con la evaluación hemodinámica y la posibilidad de realizar intervencionismo.

El tratamiento de las fístulas coronarias en la edad pediátrica es controversial. Entre las opciones terapéuticas se incluyen tratamiento conservador, cirugía y cierre percutáneo. Mientras algunos centros prefieren el cierre de las fístulas al momento del diagnóstico por el riesgo de

complicaciones como dilatación aneurismática, trombosis, ruptura y endocarditis infecciosa^{7,8}, otros refieren que no hay necesidad para el cierre urgente de las fístulas coronarias ya que tras el seguimiento algunas cerraron de forma espontánea, sobre todo en pacientes pediátricos asintomáticos con fístulas pequeñas, en quienes se debe llevar un seguimiento estrecho y en caso de que el cierre espontáneo no ocurra, o se desarrollen síntomas o complicaciones, será necesario realizar el tratamiento definitivo mediante intervención quirúrgica o percutánea⁹; este último abordaje con riesgo de migración de dispositivo, disección, ruptura o trombosis coronaria¹⁰.

En nuestro paciente, con la angio-TC de tórax no se sospechó una fístula coronaria, pero la angiografía demostró una fístula en la coronaria derecha, y a pesar de haber encontrado ya una fístula se realizó coronariografía izquierda y se halló la segunda fístula. Este caso nos enseña que es indispensable evaluar ambas coronarias. El estudio angiográfico nos permitió determinar su anatomía y trayecto, siendo ambas fístulas muy pequeñas. Así, con un curso asintomático y sin evidencia clínica de alteraciones durante la actividad física, decidimos posponer el cierre percutáneo, con seguimiento estrecho ambulatorio mediante ecocardiografía. Posterior a 36 meses, el paciente continúa asintomático y con actividad física normal para su edad.

Además, pensamos que es recomendable que todo paciente pediátrico con un soplo cardiaco sea evaluado por cardiología pediátrica¹¹, porque es frecuente que el médico de primer contacto (médico general y pediatra) no esté seguro del tipo de soplo¹¹ y confunda los soplos «inocentes» con los soplos patológicos (como ocurrió en nuestro caso), ya que se requieren práctica y experiencia en el arte de la auscultación cardiaca para poder realizar un adecuado diagnóstico clínico, así como sus diagnósticos diferenciales.

Conclusiones

En todo paciente pediátrico con un soplo cardiaco se sugiere la valoración por cardiología pediátrica.

Cualquier flujo anormal en el tronco pulmonar o en las ramas pulmonares detectado por ecocardiografía requiere ser investigado con angio-TC o con resonancia magnética, y en caso necesario con angiografía.

Siempre habrá que descartar fístulas de ambas coronarias aunque los estudios previos no hayan llevado a sospechar doble fístula coronaria.

Deberá valorarse de forma individual el manejo conservador en fístulas pequeñas en pacientes

asintomáticos, así como su oclusión por vía percutánea o quirúrgica valorando siempre el riesgo-beneficio.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Lim JJ, Jung JI, Lee BY, Lee HG. Prevalence and types of coronary artery fistulas detected with coronary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203:237-43.
2. Namgung J, Kim JA. The prevalence of coronary anomalies in a single center of Korea: origination, course, and termination anomalies of aberrant coronary arteries detected by ECG-gated cardiac MDCT. *BMC Cardiovasc Disord.* 2014;14:48.
3. Fernandes ED, Kadivar H, Hallman GL, Reul GJ, Ott DA, Cooley DA. Congenital malformations of the coronary arteries: the Texas Heart Institute experience. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:732-40.
4. Urrutia CO, Falaschi G, Ott DA, Cooley DA. Surgical management of 56 patients with congenital coronary artery fistulas. *Ann Thorac Surg.* 1983;35:300-7.
5. Lo M-H, Lin I-C, Hsieh K-S, Huang C-F, Chien S-J, Kuo H-C, et al. Mid- to long-term follow-up of pediatric patients with coronary artery fistula. *J Formos Med Assoc.* 2016;115:571-6.
6. Yun G, Nam TH, Chun EJ. Coronary artery fistulas: pathophysiology, imaging findings, and management. *Radiographics.* 2018;38:688-703.
7. Thakkar B, Patel N, Poptani V, Madan T, Saluja T, Shukla A, et al. Clinical and angiographic follow-up of coronary artery fistula interventions in children: techniques and classification revisited. *Cardiol Young.* 2015;25:670-80.
8. Li X, Song L, Xu M, Zhang G, Jin J. Long-term follow-up of pediatric patients after congenital coronary artery fistula closure. *Pediatr Cardiol.* 2020;41:1346-53.
9. Schleich JM, Rey C, Gewillig M, Bozio A. Spontaneous closure of congenital coronary artery fistulas. *Heart.* 2001;85:E6.
10. Al-Hijji M, El Sabbagh A, El Hajj S, AlKhouli M, El Sabawi B, Cabalka A, et al. Coronary artery fistulas: indications, techniques, outcomes, and complications of transcatheter fistula closure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:1393-406.
11. Biancianiello T. Innocent murmurs. *Circulation.* 2005;111:e20-2.

Asymptomatic stanford A aortic dissection in a patient with chronic kidney disease

Dissección aórtica Stanford A asintomática en un paciente con enfermedad renal crónica

J. Raúl Millan-Vela, Héctor A. Santos-Alfaro, Juan F. Fritche-Salazar, Edith L. Posada-Martínez, and Hugo Rodríguez-Zanella*

Department of Echocardiography and Non-invasive Hemodynamics, Ignacio Chávez National Institute of Cardiology, Mexico City, Mexico

Case report

Aortic diseases contribute to the wide spectrum of arterial disease: aortic aneurysm and acute aortic syndromes (AAS). The most common AAS is aortic dissection (AD) with an incidence estimated to be 5-30 cases per million per year. Most dissections occur in those between the ages of 50 and 70 years with a major incidence in men, even though patients with Marfan syndrome, Loeys–Dietz syndrome, and vascular Ehlers–Danlos syndrome, present at young ages^{1,2}. The chronic presentation of AD is very rare without prior acute AD (AAD) or well-established risk factors. These patients are underdiagnosed, and their treatment and follow-up continue as a challenge. We report a highly illustrative scenario in a patient with atypical risk factors and a short review of asymptomatic AD.

A 33-year-old woman with chronic kidney disease (CKD) and a long-standing history of hypertension presented for ambulatory transthoracic echocardiography (TTE) as part of her kidney transplant protocol. Her blood pressure (BP) was adequately controlled with candesartan/hydrochlorothiazide complemented with furosemide.

She denies any episode of chest pain, diaphoresis, syncope, or near syncope episodes to direct history. Physical examination was unremarkable. The electrocardiogram showed sinus rhythm. NT-proBNP and C reactive protein were within normal limits. Echocardiography evidence dilated aortic root of 50 mm demonstrating a highly suggestive image of a flap (Fig. 1).

Discussion

AD is a life-threatening disease that occurs when there is an intimal tear that allows the blood to pass through the tear and into the aortic media, splitting the intima in two longitudinally, creating a dissection flap that divides the true lumen from a newly formed false lumen. Chronic AD (CAD) is mostly found in AAD survivors (~60%) and can be divided into two categories. The first one is those who received medical, endovascular, or surgical treatment for AAD and survived 90 days. The second one consists of patients with a diagnosis of CAD for the 1st time (asymptomatic in most of the cases)³.

There are several classifications used for AD based on the segment involvement such as the

*Correspondence:

Hugo Rodríguez-Zanella
E-mail: drzanella@gmail.com

Date of reception: 07-02-2024

Date of acceptance: 29-08-2024

DOI: 10.24875/ACM.24000028

Available online: 20-09-2024

Arch Cardiol Mex. 2025;95(1):131-133

www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2024 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/>).

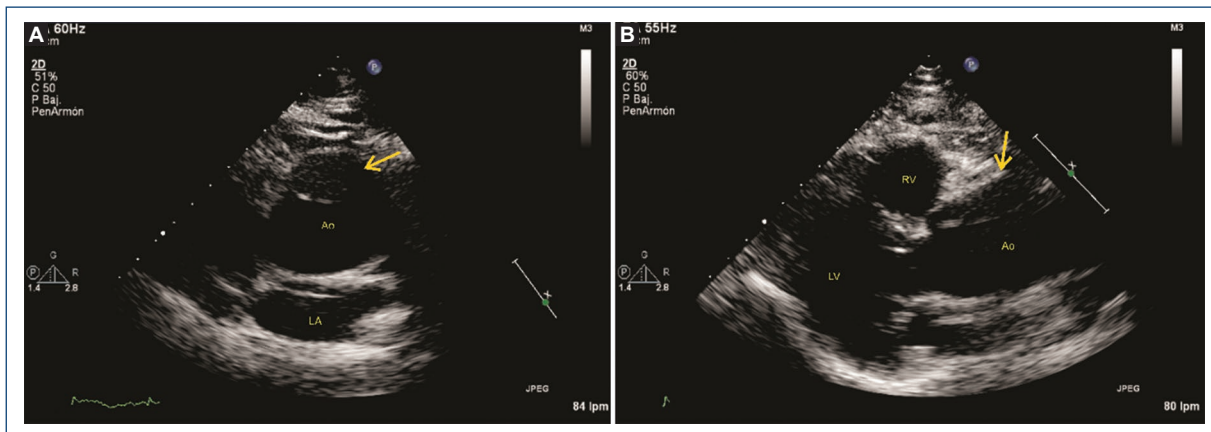


Figure 1. Transthoracic echocardiography. Panel A parasternal short axis, Panel B parasternal long axis. The aortic flap is marked by the yellow arrows. AO: aorta; LV: left ventricle; LA: left atrium; RV: right ventricle.

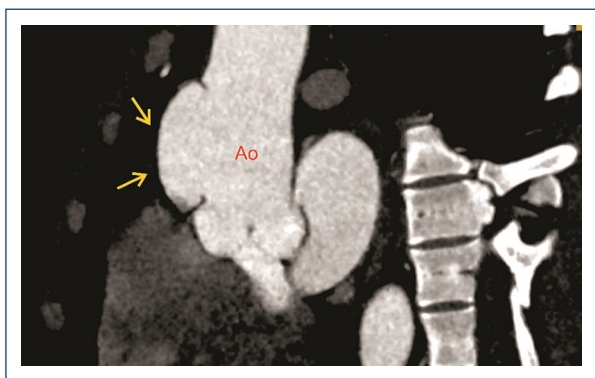


Figure 2. Sagittal plane in the CTA shows an intimal dissection that initiates in the right coronary Valsalva sinus just above the coronary artery with spiral extension to the left anterolateral wall marked by the yellow arrows.

Stanford classification that only considers the extent of the dissection process; dividing the AD into groups A: any ascending dissection and B: any dissection without affection to the ascending aorta⁴.

The typical symptoms of acute dissection are severe, sharp, “tearing” back pain. Otherwise, in patients with CAD, the history must be carefully evaluated for previous AAD symptoms. Infrequently, symptoms related to the enlarging dissected aorta or chronic malperfusion may be seen. According to the International Registry of AAD, only 63 patients (6.4%) with AD are asymptomatic. These patients were older and, often presented a history of diabetes, aortic aneurysm, and prior cardiovascular surgery⁵.

The physiopathological principle of AD is an increased intra-aortic pressure that leads to the separation of the media layers which creates a false lumen within the

aortic wall. The structural weakness of the aortic wall, and the increased wall tension are the two main factors related. It is important to note that the interaction between different factors, rather than individual factors, provides a satisfactory explanation for the onset of AD⁶. Although, CKD is a well-recognized contributor to cardiovascular disease and mortality, primarily through atherosclerosis and endothelial dysfunction both of which are linked to a chronic inflammatory state and increased aortic wall tension. In addition, CDK may be associated with AD through alterations in the renin-angiotensin-aldosterone system⁷. Oxidative stress also plays a critical role in the development of AD, as evidenced by elevated levels of uremic toxin and indoxyl-3-sulfate levels in patients with abdominal aortic aneurysms^{8,9}.

Marfan syndrome, smoking, hypertension, diabetes mellitus, cardiac failure, and atrial fibrillation are strongly related risk factors for AD. CKD carries an increased risk of mortality related to AD in the general population¹⁰. CKD is recognized as an additional risk factor, in addition to established risk factors, which may merit patient screening in patients in transplant programs¹⁰.

All the differential diagnoses include life-threatening conditions: myocardial infarction, aortic aneurysm, cardiac tamponade, esophageal rupture, spontaneous pneumothorax, pulmonary embolism, and stroke⁶.

Computed tomography angiography (CTA) is the gold standard for AD, providing excellent diagnostic performance, and anatomical evaluation to establish the extension, classify it accordingly, and decide optimal treatment. TTE is particularly useful in imaging the aortic root and ascending aorta¹. Laboratory studies in the future can be useful as D-dimers that could help to differentiate AD

from coagulopathies other than pulmonary emboli. C-reactive protein can also predict long-term AD outcomes such as all-cause mortality, recurrence, or rupture⁶.

The evidence for medical treatment in patients with CAD is currently limited. Nevertheless, according to the latest guidelines, maintaining optimal BP control, with values below 130/80 mmHg, stands as a key recommendation. In addition, the prescription of beta-blockers for long-term prophylactic therapy has emerged as a prevalent approach to enhance overall survival. In the case of type B dissection, calcium channel blockers have demonstrated efficacy in improving survival, whereas angiotensin-1 antagonists present an appealing option to decelerate aortic enlargement in individuals with Marfan syndrome¹⁻⁵.

Although asymptomatic AD do not experience any discomfort the risk of aortic rupture or organ ischemia may lead to death. Surgical treatment is the gold standard for type A asymptomatic AD even when considered a high-risk procedure^{1,4}.

Patients with CAD require lifelong surveillance by imaging the entire aorta and the dissected part evaluation; the pre-discharge baseline scan is essential. The follow-up of surgically repaired AD after discharge should be followed up at 6 months, 12 months, and annually, after that. Medically managed AD must be scanned 1-3 months after the initial event, followed by 6-month, 12-month, and annual follow-up. Endovascular treatment needs scanning 1 month after the procedure and subsequent monitoring at 6 and 12 months. In all patients, even in stable ones, an annual follow-up is necessary^{3,5}.

Conclusion

AD may present without symptoms and in patients with atypical risk factors such as CKD; these patients could require specialized screening due to the presence of accelerated atherosclerosis and endothelial dysfunction, along with refractory systemic hypertension. Surgical or interventional management must be considered, even if the patients do not exhibit symptoms.

Patient outcome

After a CTA scan, a diagnosis of Stanford A, DeBakey II asymptomatic AD was confirmed, showing an intimal dissection that initiates in the right coronary Valsalva sinus just above the coronary artery with spiral extension to the left anterolateral wall (Fig. 2). The patient was admitted, and the heart team concluded that surgical intervention was essential. They performed a supracoronary aortic substitution procedure using a

20 mm Dacron tube graft. Histopathology reports extensive atherosclerosis of the intima and a prior split of the aortic media. The patient's post-surgical recovery showed significant improvement, prompting their discharge for outpatient follow-up care.

Funding

None.

Conflicts of interest

None.

Ethical considerations

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments involving humans or animals were conducted for this research.

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from patients, and received approval from the Ethics Committee. The SAGER guidelines were followed according to the nature of the study.

Declaration on the use of artificial intelligence. The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing of this manuscript.

References

- Isselbacher EM, Preventza O, Black JH 3rd, Augoustides JG, Beck AW, Bolen MA, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2022;146:e334-482.
- Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The task force for the diagnosis and treatment of aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2873-926.
- Papakonstantinou PE, Benia D, Polyzos D, Papakonstantinou K, Rorris FP, Toulgaridis F, et al. Chronic thoracic aortic dissection: how to treat, when to intervene. *Life*. 2022;12:1511.
- Wang J, Yao C, Wu Y, Lai B. Asymptomatic long-segmental type A aortic dissection diagnosed by transthoracic echocardiography: a case report and literature review. *J Clin Ultrasound*. 2020;48:574-8.
- Cohen R, Mena D, Carbajal-Mendoza R, Arole O, Mejia JO. A case report on asymptomatic ascending aortic dissection. *Int J Angiol*. 2008;17:155-61.
- Sayed A, Munir M, Bahbah EI. Aortic dissection: a review of the pathophysiology, management and prospective advances. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17:e230421186875.
- Vaughan ED Jr. Curable renal hypertension: renin, marker or cause? Question answered. *Am J Hypertens*. 2014;27:1000-3.
- Barisione C, Garibaldi S, Furfaro AL, Nitti M, Palmieri D, Passalacqua M, et al. Moderate increase of indoxyl sulfate promotes monocyte transition into profibrotic macrophages. *PLoS One*. 2016;11:e0149276.
- McCormick ML, Gavril D, Weintraub NL. Role of oxidative stress in the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:461-9.
- Otaki Y, Watanabe T, Konta T, Watanabe M, Asahi K, Yamagata K, et al. Impact of chronic kidney disease on aortic disease-related mortality: a four-year community-based cohort study. *Intern Med*. 2021;60:689-97.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Los *Archivos de Cardiología de México* representan el órgano oficial del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez y de la Sociedad Mexicana de Cardiología. Con este propósito, la revista considerará contribuciones en las siguientes secciones:

- Editoriales*
- Comentarios editoriales*
- Artículos de investigación
- Cartas científicas
- Artículos de revisión
- Artículos de opinión
- Artículos especiales*
- Imágenes en Cardiología
- Cartas al editor

* Solo por invitación.

PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse por medio del nuevo sistema editorial electrónico de la revista (<http://publisher.acm.permanyer.com/main.php>), en el cual, primeramente, el autor de correspondencia debe registrarse como autor. Una vez que cuente con nombre de usuario y contraseña, podrá cargar en el sistema los archivos de su trabajo siguiendo las instrucciones.

Todos los artículos deberán incluir sin excepción

1. Una página frontal con:

- Título en español e inglés.
- Título corto o *running title*, de no más de 40 caracteres.
- Primer nombre, inicial del segundo nombre (si aplica) y apellido(s) de cada autor (sin títulos o cargos). Añadir un guión si se pone el segundo apellido. Por ejemplo: Antonio P. Morales, Antonio Morales o Antonio P. Morales-Andrade.
- Las filiaciones serán referidas con números consecutivos en superíndice, después del nombre del autor. Por ejemplo: Antonio P. Morales¹; XXXX²; etc.
- Los departamentos institucionales en los que están adscritos: Unidad, Servicio, Departamento / Hospital / Facultad y Universidad / Ciudad, Provincia, País.
- Nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia.
- Agradecimientos: en esta sección se describirán los agradecimientos a personas e instituciones, así como los financiamientos. Este apartado debe ir en la página frontal para que el documento principal del manuscrito siga siendo anónimo.

2. Texto completo, tablas y figuras. Los textos deberán estar en un archivo del procesador de texto Word. Los manuscritos deberán estar escritos correctamente en lengua española o inglesa.

– El texto deberá ir a doble espacio, en fuente tipográfica Times New Roman a 12 puntos y comenzando en página nueva cada una de las secciones (página frontal; resúmenes en español y en inglés con sus palabras clave; texto principal; bibliografía + tablas + pies de figura).

– Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal. El número de página se colocará en el extremo superior de cada página.

Los artículos originales, artículos de revisión, de investigación, de opinión, especiales, imágenes en cardiología y casos clínicos deberán contener:

– Una página frontal con todos los datos detallados en el punto 1.

– Un segundo archivo con el manuscrito totalmente anónimo, las declaraciones del conflicto de intereses, financiación y responsabilidades éticas que se completan electrónicamente en el gestor de manuscritos cuando se envía el artículo.

– El texto principal del manuscrito debe ser un documento totalmente anónimo y debe contener:

- Un resumen en español y uno en inglés, con sus correspondientes palabras clave.
- El cuerpo del artículo en español o inglés.
- Bibliografía, tablas y pies de figuras.

Se sugiere consultar la página de los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas (www.icmje.org). Para más información sobre la preparación de los manuscritos, por favor consultar la información disponible en la siguiente dirección electrónica: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/manuscript-preparation/preparing-for-submission.html>

RESÚMENES Y ABSTRACTS

– Los artículos de investigación original deberán contener un resumen en español y uno en inglés, estructurados siguiendo la siguiente pauta: Título - Objetivo - Método - Resultados - Conclusiones - Palabras clave

– En los artículos de revisión el resumen debe estructurarse de la siguiente forma: Título - Resumen - Palabras clave

FORMATO DEL CUERPO DEL ARTÍCULO

– Introducción. Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía.

– Material y métodos. Se señalarán claramente las características de la muestra, los métodos empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente. Los autores deben detallar en este apartado los procedimientos éticos que han seguido, los necesarios para experimentos con animales, pacientes, tratamiento de datos confidenciales, consentimiento informado, etc. También se debe hacer constar que se cuenta con la autorización del Comité de Ética de su institución.

– Resultados. Se incluirán los hallazgos importantes del estudio, exponiéndolos en las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto. No debe repetirse la información en el texto y en las tablas o figuras.

– Discusión. Deberán contrastarse los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo.

– Resultados y conclusiones. En esta sección se resumirán las principales conclusiones del estudio y si estas fueran preliminares se sugerirán futuros estudios que sería preciso realizar. Es necesario que las conclusiones sean congruentes con los objetivos que se plantearon y que se deriven directamente del proceso de investigación realizado.

– Bibliografía. Se presentarán de acuerdo con los Requisitos Uniformes para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas (Comité Internacional de Editores de Revistas Biomédicas). Las referencias se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto.

Se referirán en el texto, cuadros y pies de figura con los números correspondientes. En las citas con más de seis autores se deberá incluir únicamente los seis primeros autores del trabajo, seguido de «, et al.» después de la abreviatura del nombre o nombres del sexto autor. En el caso de seis o menos autores, se deberá incluir en la cita a todos ellos, (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

- Los artículos publicados en revistas periódicas deberán aparecer en el formato siguiente: Welt CK, Chan JL, Bullen J, Murphy R, Smith P, DePaoli AM, et al. Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2004;351:987-97.
- Las referencias a libros deberán incluir el nombre completo de la editorial, así como la ciudad y país de la publicación y el año en que se publicó, de acuerdo con el siguiente modelo: Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. Ciudad de México, México: Fondo de Cultura Económica; 1994.
- Las referencias a capítulos en libros deberán aparecer de la siguiente forma: Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editores. *Harrison's principles of internal medicine.* 12ª edición. New York, EUA: McGraw-Hill; 1994. pp. 1066-1077.

TABLAS

Deberán presentarse a doble espacio, enumeradas en forma consecutiva con el orden citado dentro del texto, con los títulos en la parte superior; las notas explicativas y el significado de las abreviaturas irán al pie, en este orden. Se deberán incluir al final del manuscrito después de la sección de bibliografía.

FIGURAS O GRÁFICAS

- Solo se aceptarán figuras en alta resolución (180 mm o 300 píxeles p/pulgada).
- Los pies de figura se escribirán a doble espacio. El pie contendrá la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto. Deben referenciarse en el texto por orden. Calidades: los gráficos, trazados y dibujos deben ser generados con programas de gráficos de alta resolución, PowerPoint o Illustrator (archivos de tipo JPG, TIFF, EPS). Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva. En las figuras no se repetirán datos ya escritos en el texto. Las fotografías de objetos incluirán una regla para calibrar las medidas de referencia. En las microfotografías deberá aparecer la ampliación microscópica o una barra de micras de referencia.
- El nombre, la cara, los datos del paciente o cualquier característica reconocible no aparecerán en las figuras.

- Se sugiere a los autores agregar ilustraciones en color que aderecen adecuadamente el texto.
- El costo de las ilustraciones a color será cubierto por el autor correspondiente.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Se rellenará el siguiente formulario en el momento de subir el artículo en la plataforma: <https://www.permanyer.com/formulario-responsabilidades/#>

En relación con los posibles conflictos de interés, el derecho de los sujetos a la privacidad y confidencialidad, así como los derechos humanos y animales como sujetos de investigación, la revista se adhiere a los «Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se presentan a las revistas biomédicas: redacción y edición de publicaciones biomédicas» en la versión más reciente publicada por el *International Committee of Medical Journal Editors* en su página web (<http://www.icmje.org>). Se solicitará copia del consentimiento informado en el caso de estudios con pacientes y casos clínicos, así como la aprobación del Comité de Ética de la institución correspondiente en el caso de estudios clínicos y experimentales.

Los procedimientos en humanos deben ajustarse a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2000;284:3043-5), así como al acuerdo que al respecto publicó la Secretaría de Salud el 26 de enero de 1982, y a las Normas del Comité de Ética y de Investigación de la Institución donde se efectuó el trabajo original. Los estudios en animales deben seguir lineamientos similares (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council. *Guide for the care and use of laboratory animals.* Washington, DC: National Academy Press; 1996). Con relación a la confidencialidad de los datos, se debe informar acerca del modo en que se ha protegido el anonimato de los participantes y la privacidad de su información.

FINANCIACIÓN

El autor debe mencionar las organizaciones que financian su investigación en la sección de Financiación de su manuscrito, incluyendo los números de subvención en caso de que fuesen necesarios.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores deben describir cualquier relación financiera o personal que tengan con otras personas u organizaciones que pudieran dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación.

TIPOS DE ARTÍCULOS

- Editorial. Esta sección estará dedicada al análisis y la reflexión sobre los problemas de salud de la población, los distintos enfoques

Requisitos	Editorial Comentarios especiales Artículos especiales	Artículos de investigación	Cartas científicas	Temas de revisión	Imágenes en Cardiología	Cartas al editor
1. Pág. frontal	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. Resumen + palabras clave español	–	Sí	–	Sí*	–	–
3. Resumen en inglés + key words	–	Sí	–	Sí*	–	–
4. Contenido	Sí	Sí	1.200 palabras	Sí	1 párrafo	800 palabras
5. Bibliografía	–	Sí	Máximo 10	Sí	Máximo 2	Máximo 10
6. Títulos de figuras	–	Sí	Sí	Sí	–	–
7. Figuras	–	Sí	Hasta 2, sin tablas	Sí	Sí	Hasta 2, sin tablas
8. Tablas	–	Sí	Hasta 2, sin figuras	Sí	–	–

* Los resúmenes deben ser descriptivos, no estructurados.

preventivos y terapéuticos, así como los avances logrados en el campo de la investigación biomédica. Por invitación del editor.

– Artículo original. La extensión máxima será de 20 páginas (formato Word), incluyendo iconografía y bibliografía. Su contenido presenta los resultados de la investigación clínica o básica original. En los artículos originales, el cuerpo del manuscrito debe ir estructurado como sigue: Introducción - Materiales y métodos - Resultados - Discusión - Conclusiones.

– Artículo de revisión. La extensión máxima será de 20 páginas (formato Word), incluyendo iconografía y bibliografía. Será sobre un tema de actualidad y de relevancia médica. El autor principal o el corresponsal deberá ser una autoridad en el área o tema que se revisa y deberá anexar una lista bibliográfica de sus contribuciones que avale su experiencia en el tema.

– Caso clínico. Los casos clínicos presentan un caso real de un paciente de la clínica. Deberán constar de resumen en español e inglés (máximo 100 palabras) en formato libre, introducción, presentación del caso, discusión, ilustraciones y bibliografía.

– Cartas científicas. Se refieren a artículos de investigación clínica con un grupo reducido de pacientes o resultados preliminares de investigación básica. Deberá llevar una página frontal con un máximo de seis autores. No se incluirán resúmenes, apartados o encabezados. Se admiten un máximo de diez referencias bibliográficas, dos tablas o figuras, y un máximo de 1,200 palabras. Su estructura deberá seguir esta pauta: Presentación del caso - Bibliografía - Tablas - Títulos y/o pies de figuras - Figuras

– Cartas al Editor. Su objetivo es exponer: 1) comentarios positivos o negativos en respuesta a una publicación previa; 2) la comunicación concisa de una investigación; o: 3) un reporte de caso. Deberá tener un máximo de 4 autores, una extensión máxima de 800 palabras, título en español e inglés, 2 figuras, sin tablas.

– Imagen en Cardiología. Es una sección para mostrar imágenes de interés en Cardiología. Puede involucrar aspectos clínicos, estudios de gabinete, anatomía patológica o cualquier otra que sea considerada de relevancia para los cardiólogos. Deberán enviarse dos o tres ilustraciones de excelente calidad, acompañadas de una breve descripción que destaque la importancia de la imagen, en inglés y en español (máximo de 250 palabras). En caso necesario se pueden incluir hasta tres referencias bibliográficas. Se debe cuidar la privacidad de los pacientes.

COPYRIGHT

Los trabajos enviados deberán acompañarse de una carta firmada por todos los autores del trabajo en la que se haga constar que este no ha sido publicado con anterioridad ni se ha enviado simultáneamente a otra revista, que no existe conflicto de intereses y, en caso de ser aceptada, que ceden los derechos de autor a los *Archivos de Cardiología de México*. Todo material aceptado para publicación en los *Archivos de Cardiología de México* será propiedad de la revista, por lo que la reproducción total o parcial deberá ser autorizada por la revista.

Las opiniones contenidas en el artículo son responsabilidad de los autores.

No se aceptarán artículos para su revisión si no están preparados de acuerdo con las instrucciones para los autores.