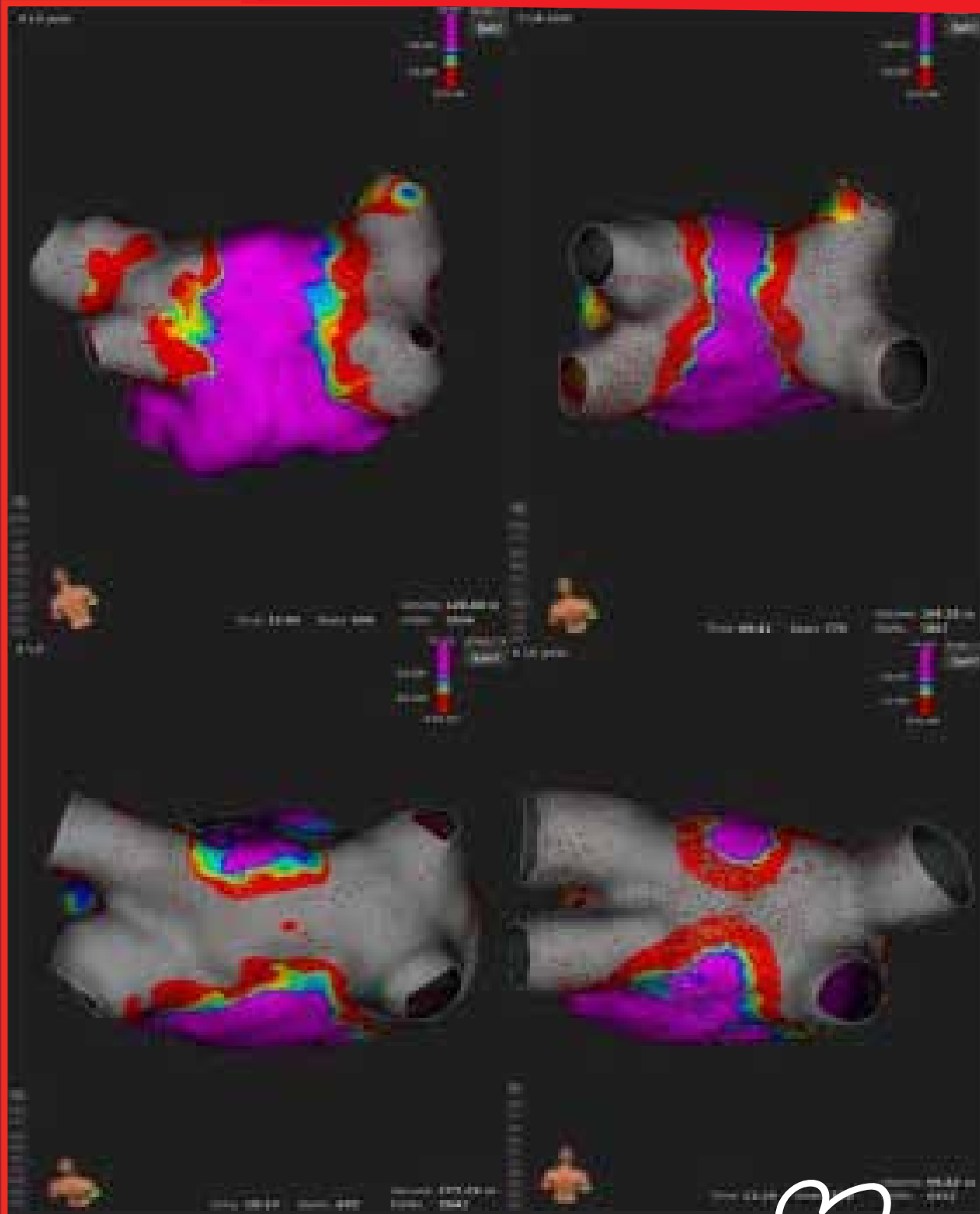


Latido

Volumen 19, número 5, 2023



Latido

Volumen 19, número 5, 2023.

Se distribuye a los miembros de la S.V.C.
Secretaría Técnica: Marina Asesores y Consultores, SL
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia
Tel.: 690 674 694
E-mail: secretaria.tecnica@svcardio.org

Correspondencia con el editor:
Enrique Santas Olmeda.
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia
latido@svcardio.org

Copyright 1.989, Sociedad Valenciana Cardiología.
Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad
como Soporte Válido Ref. SVR nº 495

Composición e Impresión:
 estudio gráfico
Tel.: 664 590 665
arcoestudiografico@yahoo.es

Sumario

Comunicaciones Premiadas en el XL Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Valenciana de Cardiología

- 06** ANÁLISIS DE LAS LESIONES PRODUCIDAS EN LA PARED POSTERIOR AURICULAR MEDIANTE ELECTROPORACIÓN PARA EL AISLAMIENTO DE VENAS PULMONARES
- 14** COMPARACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE CAPTURA DE LA RAMA IZQUIERDA FRENTE A ESTIMULACIÓN SEPTAL IZQUIERDA
- 19** CAMBIOS PRECOCES DEL FILTRADO GLOMERULAR Y EL RIESGO DE MORTALIDAD EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA: EL PAPEL MODIFICADOR DE LA FUNCIÓN RENAL AL INGRESO Y LA DESCONGESTIÓN
- 30** FLUJO VENOSO INTRARRENAL COMO MARCADOR DE NEFROPATÍA CONGESTIVA EN INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA
- 41** PREDICCIÓN DE TROMBO VENTRICULAR IZQUIERDO TRAS UN EPISODIO DE IAMCEST BASADO EN VARIABLES CLÍNICAS, ECOCARDIOGRÁFICAS Y ELECTROCARDIOGRÁFICAS FÁCILMENTE ACCESIBLES
- 49** IMPACTO DE LA SOSPECHA DE ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL LABORATORIO DE ECOCARDIOGRAFÍA EN UN HOSPITAL TERCIARIO
- 55** REVASCULARIZACIÓN COMPLETA AL INGRESO VERSUS AL ALTA EN PACIENTES CON INFARTO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST Y ENFERMEDAD MULTIVASO. ENSAYO REVIVA ST.
- 62** VALIDACIÓN DE LA APLICACIÓN 6WT PARA LA MONITORIZACIÓN DEL ESTADIO FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CARDIOLÓGICOS
- 65** CARACTERIZACIÓN DE LA MATRIZ EXTRACELULAR EN EL MIOCARDIO INFARTADO CON DAÑO MICROVASCULAR AISLADO DE UN MODELO EXPERIMENTAL: UN ESTUDIO MORFOMÉTRICO

Presentación



En este número de nuestra revista LATIDO se presentan las mejores comunicaciones científicas premiadas en los diferentes apartados del XL Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Valenciana de Cardiología, que tuvo lugar en Castellón del 10 al 12 de mayo de 2023.

El premio a la mejor comunicación sobre Electrofisiología, Arritmias y Marcapasos fue compartido entre dos estudios presentados desde el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. Jover et al presentaron un análisis sobre las lesiones producidas en la pared posterior de la aurícula izquierda mediante técnica de electroporación para el aislamiento de las venas pulmonares. En una cohorte prospectiva de 76 pacientes se observó una tasa de fusión posterior o presencia de “pasillo estrecho” del 40%. La distancia entre carinas mostró una asociación estadísticamente significativa con su aparición y con la gravedad de la fusión. Un valor de corte de 65 mm podría ayudar a determinar en qué pacientes tiene más riesgo su aparición. En el otro trabajo premiado, Navarrete et al reali-

zaron una comparación de estrategia de búsqueda sistemática de captura de rama izquierda frente a estimulación septal izquierda. La búsqueda de captura de rama izquierda resultó en un mayor porcentaje de pacientes con estimulación de rama izquierda. Los tiempos globales, las complicaciones y la anchura del QRS estimulado final fueron comparables entre ambas estrategias.

El premio a la mejor comunicación en el apartado de Epidemiología, Hipertensión Arterial, y Otros Factores de Riesgo fue para Fuertes-Kenneally et al., que presentaron un interesante trabajo sobre la importancia pronóstica de los cambios precoces de la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) aguda. Los cambios del filtrado glomerular en pacientes con IC aguda son frecuentes y el valor pronóstico de los mismos es controvertido. En este trabajo realizado sobre una serie de 2070 pacientes hospitalizados por IC aguda en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, los cambios del filtrado glomerular en las primeras 48-72 h tras el ingreso se asociaron con una mayor mortalidad a largo plazo solo en pacientes con disfunción renal al ingreso y sin disminución temprana de NT-proBNP. Estos datos refuerzan la valoración multiparámetrica de la congestión en IC, integrando los posibles cambios en el filtrado glomerular renal en la IC aguda en el contexto de la respuesta al tratamiento deplectivo, la función renal basal y la evolución clínica y de biomarcadores durante el ingreso.

Siguiendo con la interacción corazón-riñón en la IC y la utilidad de la valoración multiparamétrica de la congestión, la comunicación ganadora en el apartado de Cardiología Clínica, presentada por Núñez-Marín et al, reporta los resultados de un estudio multicéntrico y prospectivo que evalúa la utilidad del flujo venoso intrarrenal por Doppler en pacientes con IC aguda. Aproximadamente 2/3 de los pacientes presentan de forma precoz un patrón congestivo al Doppler venoso renal, pero este patrón es dinámico como respuesta al tratamiento deplectivo. La persistencia de un patrón congestivo sí que identificó a pacientes con mayor riesgo de empeoramiento de la función renal durante el ingreso, fundamentalmente si enfermedad renal crónica basal. Una adecuada respuesta diurética y/o la mejoría en parámetros de descongestión fueron capaces de atenuar esta asociación.

En el apartado de Cardiopatía Isquémica, la comunicación ganadora fue la presentada por Bertolín et al, también desde el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Los autores quisieron evaluar la posibilidad de predecir el desarrollo de trombo intraventricular izquierdo complicativo de un infarto agudo de miocardio (IAM) mediante una serie de variables. En este escenario, la cardiorresonancia sin duda es una técnica de imagen superior a la ecocardiografía convencional, pero no siempre es accesible. Los autores describen una serie de variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográ-

ficas que podrían ayudar a seleccionar a los pacientes que tras un IAM con elevación del ST tienen un mayor riesgo de trombo intraventricular, y por tanto contribuir a seleccionar aquellos casos que deberían someterse a una cardiorresonancia para la detección del mismo.

El premio a la mejor comunicación sobre Ecocardiografía y otras técnicas de imagen correspondió a Carrión et al, que presentaron un trabajo evaluando el impacto la utilidad de los criterios modificados de Duke para el diagnóstico ecocardiográfico de la endocarditis infecciosa (EI). Estos criterios permitieron clasificar una categoría de probabilidad baja en la que no se identificó ningún caso de EI, con lo que potencialmente se podrían haber evitado el 37% de las peticiones generadas para despistaje de EI. Futuros estudios deberán evaluar la seguridad de aplicar dichos criterios a la hora de solicitar o no estudios ecocardiográficos para descartar dicha entidad.

El premio a la mejor comunicación sobre Hemodinámica y Cardiología Intervencionista fue para el mismo autor, del Hospital General Universitario de Valencia, con la comunicación “Revascularización completa al ingreso versus al alta en pacientes con IAM con elevación del segmento ST y enfermedad multivaso. Ensayo REVIVA ST”. En este ensayo clínico aleatorizado, una estrategia de revascularización completa tras el alta redujo la estancia hospitalaria frente a la estrategia de revascularización completa durante el episodio de hospitalización, sin asociarse a más riesgo de eventos cardiovasculares durante el primer año. Estos datos refuerzan la seguridad de demorar ambulatoriamente la revascularización de vasos no culpables a las primeras semanas tras la hospitalización por IAM, facilitando un alta hospitalaria precoz.

En el apartado de Enfermería, la comunicación ganadora fue la presentada por Ribera et al, desde el Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, sobre la utilidad de la aplicación 6WT desde el teléfono móvil para la realización del test de los 6 minutos.

Por último, Molina-García et al en la categoría de básica y experimental presentaron un interesante trabajo sobre el fenómeno de obstrucción microvascular en un modelo porcino de IAM. La matriz extracelular en las zonas de infarto con obstrucción microvascular presentó un mayor infiltrado inflamatorio y glicosaminglicanos así como una cantidad reducida de capilares y fibras, en comparación con aquellas regiones complementamente profundidas. Estos hallazgos pueden contribuir a explicar el remodelado adverso que acontece en presencia de obstrucción microvascular en fase aguda del IAM.

Espero que la lectura de este número de *Latido* sea de interés para todos los Socios de nuestra Sociedad. Agradecer a todos los autores la elaboración de los manuscritos para este número, y en especial a aquellos que han cuidado que el artículo tenga la elaboración, presentación e iconografía que nuestra revista merece.

De cara a 2024 nuestra revista *Latido* incorporará algunas novedades, y ya estamos trabajando en números monográficos sobre diferentes campos de la medicina cardiovascular que espero sean del interés de los lectores.

Por último os emplazo a todos a nuestro XLI Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Valenciana de Cardiología, que tendrá lugar en Valencia del 24 al 26 de abril de 2024. Desde aquí animo a todos los socios de la nuestra Sociedad a asistir y participar de forma activa en el mismo.

Enrique Santas Olmeda
Editor de *Latido*

PREMIO SVC

A la mejor:

COMUNICACIÓN
SOBRE
ELECTROFISIOLOGÍA,
ARRITMIAS Y
MARCAPASOS

Con el título:

ANÁLISIS DE LAS LESIONES
PRODUCIDAS EN LA PARED
POSTERIOR AURICULAR
MEDIANTE ELECTROPORACIÓN
PARA EL AISLAMIENTO DE
VENAS PULMONARES

Análisis de las lesiones producidas en la pared posterior auricular mediante electroporación para el aislamiento de venas pulmonares

Autores:

Pablo Jover Pastor¹, José Carlos Sánchez Martínez², Hebert David Ayala¹, Sandra Rico Sapiña³, Pedro Pimenta Fermisson-Ramos⁴, María Teresa Izquierdo De Francisco², Óscar Cano Pérez², Josep Navarro Manchón², Joaquín Osca Asensi², Luis Martínez-Dolz².

Instituciones:

¹ Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe). Valencia (España)

² Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia (España)

³ Universidad Politécnica de Valencia. Valencia (España)

⁴ Prosmedica. Boston Scientific. Valencia (España)

Autor para Correspondencia:

Pablo Jover Pastor. Pl. Sainetero Arniches n° 5 Pta 32. Valencia (46014). pablojp2410@gmail.com

RESUMEN

Introducción y objetivos. La electroporación (EP) es una nueva tecnología para el aislamiento de las venas pulmonares en la fibrilación auricular. Las lesiones provocadas en la pared posterior (PP) auricular con EP no han sido suficientemente estudiadas. El objetivo principal fue determinar la presencia de pasillo o fusión en la PP, y el secundario describir dichas lesiones y buscar factores predisponentes.

Métodos. Se analizaron los mapas electroanatómicos de la PP pre y post-ablación. Se definió la “fusión” como la confluencia central de lesiones de ambos lados y el “pasillo” como un espacio entre lesiones ≤ 20 mm. Se midieron la línea intercarinas superior e inferior, y la superficie de la PP.

Resultados. Se incluyeron 76 pacientes. Se observó que 13 (17%) tenían pasillo y 17 (23%) fusión. Se ablacionó el 58% de la superficie de PP y la fusión se producía principalmente a nivel medio (11%). El volumen auricular y la distancia intercarinas se correlacionaron estadísticamente con la presencia de fusión/pasillo, pero sólo la distancia intercarinas mantuvo su significación en el análisis multivariado. Los casos con pasillo/fusión presentaron una distancia intercarinas menor (62 vs. 71 mm, $p=0,0001$). Un valor de 65 mm podría predecir la presencia de fusión/pasillo con una sensibilidad del 80% y especificidad del 70% (área bajo la curva 0,819). La longitud vertical de la fusión en la PP presentó una asociación lineal negativa ($p=0,009$).

Conclusiones. El análisis de la PP con EP mostró presencia de pasillo/fusión en el 40%. La distancia entre carinas mostró asociación con la presencia y gravedad de la fusión.

Palabras clave: Electroporación, fibrilación auricular, pared posterior, fusión y pasillo.

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente actualmente a nivel mundial, aumentando de forma continua su incidencia y prevalencia, y teniendo un importante impacto en la morbi-mortalidad y en los costes sanitarios¹⁻². El aislamiento de las venas pulmonares es uno de los principales tratamientos para su abordaje según las guías de práctica clínica, especialmente en la FA paroxística pero también en la FA persistente². Estudios recientes, apoyan además su realización de forma más precoz³⁻⁵. Las tecnologías con más estudios actualmente son las lesiones punto-a-punto por radiofrecuencia o la crioablación con balón. Superfil de efectividad y seguridad es ampliamente conocido y entre sus complicaciones, aparecen el daño del nervio frénico, la estenosis de venas pulmonares o la fístula atrio-esofágica⁶.

La electroporación (EP) ha aparecido como una nueva tecnología para el aislamiento de las venas pulmonares. Induce de forma selectiva lesiones en los tejidos auriculares mediante el uso de campos eléctricos pulsados de alta intensidad. Dichos pulsos generan un aumento de la permeabilidad en las membranas celulares que induce su muerte⁷⁻⁸. Varios estudios han mostrado su efecto a corto plazo con alto nivel de eficacia, escasas complicaciones y unos tiempos de intervención muy cortos⁹. La supuesta selectividad sobre el tejido auricular evita complicaciones graves como el daño esofágico o del nervio frénico¹⁰.

Algunos estudios sugieren que lesiones más antrales podrían ser superiores a aquellas más ostiales, disminuyendo la recurrencia de la FA¹¹. Sin embargo, con las tecnologías previas, este tipo de lesiones pueden ser más difíciles de obtener. Algún pequeño trabajo, sugiere la presencia de lesiones antrales amplias y homogéneas con la EP¹². Por ser una tecnología relativamente novedosa y por la posibilidad de realizarla sin el apoyo de un sistema de mapeo electroanatómico, las lesiones provocadas en la pared posterior con esta nueva tecnología no han sido suficientemente estudiadas.

En este estudio, se analizan de forma específica, las lesiones producidas en la pared posterior por la EP durante el aislamiento de las venas pulmonares.

MÉTODOS

Población.

Analizamos de forma prospectiva 76 pacientes referidos para aislamiento de venas pulmonares en nuestro centro en los que se utilizó EP. Se excluyeron aquellos pocos pacientes en los que no se realizó mapa de voltaje y aquellos que teniendo una fibrilación auricular persistente, se ablacionó de forma intencionada la pared posterior buscando su aislamiento.

Procedimiento.

Todos los pacientes estaban anticoagulados por al menos 4 semanas. En aquellos con antivitamina K la anticoagulación no fue interrumpida. En aquellos con anticoagulantes directos, únicamente se posponía la dosis de la mañana del procedimiento, que era administrada a las 2 horas de finalizar el procedimiento. Los pacientes se sedaban con Propofol o midazolam. Se usaba un catéter decapolar (Abbott®) que se situaba en seno coronario. Se realizaba la punción transeptal con la vaina deflectable, transparente de 13 F (Faradrive, Farapulse). Después de la punción transeptal, mediante un bolo e infusión continua de heparina no fraccionada se buscaba un tiempo activado de coagulación (ACT) entre 300-350 segundos. El ACT era monitorizado cada 10-15 minutos.

Previamente a la ablación, se realizaba un mapeo electroanatómico con el catéter multipolar ORION (Boston Scientific®) y el sistema de navegación no fluoroscópica Rhythmia (Boston Scientific®). Tanto los mapas de voltaje bipolares previos como posteriores ajustaron los márgenes inferior y superior con la misma escala 0,1 (margen inferior) y 0,5 (margen superior). Tras la obtención del mapa bipolar se medía una línea superior entre el nacimiento de las venas pulmonares superior izquierda y derecha, una línea media o intercarinas entre ambas carinas y una línea inferior entre el nacimiento de

Figura 1

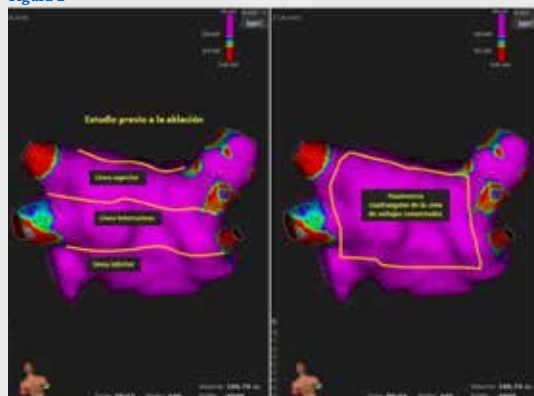


Figura 1. Izquierda: mapa electroanatómico previo a la ablación en el que se visualiza una pared posterior de voltajes conservados con el trazado de la línea superior, media o intercarinas y la línea inferior. Derecha: mapa previo en el que se muestra la planimetría de toda el área de voltajes conservados.

Tabla 1. Características basales. 76 pacientes.	
Sexo	52 varones (68%) 24 mujeres (32%)
Edad	60 ± 10 años
Peso	85 ± 17 Kilogramos
Índice masa corporal	29,1 ± 5
Hipertensión arterial	44 (58%)
Diabetes mellitus	14 (18%)
Dislipemia	40 (53%)
Tabaquismo	28 (37%)
SAHS	13 (17%)
Antecedente ictus	4 ICTUS (5%) 4 AIT (5%)
Tipo fibrilación auricular	Paroxística 44 (58%) Persistente 38 (42%)
Cardioversión eléctrica previa	34 (45%)
Tiempo desde el diagnóstico a la ablación.	39 ± 51 meses
Ablación previa	3 Aislamiento venas pulmonares (4%) 5 Otras (7%)
Cardiopatía	56 sin cardiopatía (74%) 13 MCD (17%) 3 isquémica (4%) 3 hipertensiva (4%) 1 Valvular (1%)
Tratamiento	58. Antiarrítmico (76%) 38 Flecainida (50%) 18 amiodarona (28%) 56 Betabloqueante (74%) 39 Antagonistas SRAA (51%)
FEVI	60 Normal (79%) 5 Ligeramente deprimida (7%) 7 Moderadamente deprimida (9%) 4 Gravemente deprimida (5%)
Planimetría aurícula izquierda	23 ± 5 centímetros cuadrados
Valores analíticos	Creatinina 1 ± 0,4 mg/dl Hemoglobina 14,7 ± 1,69 g/dl GPT 25 ± 19 UI NT-pro-BNP 934 ± 1508 pg/ml

Abreviaturas. AIT: Accidente isquémico transitorio. FEVI: Fracción de Eyección Ventriculo Izquierdo. g/dl: gramos/decilitro. MCD: Miocardiopatía dilatada. mg/dl: miligramos/decilitro. SAHS: Síndrome Apnea-Hipopnea del Sueño. SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. UI: Unidades Internacionales.

las venas pulmonares inferior izquierda y derecha. Además, se realizaba una planimetría del área de voltaje normal cuadrangular que quedaba entre las cuatro venas pulmonares.

Posteriormente, se procedía a la ablación mediante el catéter de EP (Farapulse Farawave®), ayudado por una guía de alto soporte. Se realizaba un mínimo de 8 aplicaciones, 4 con la configuración en cesta y otras 4 con la configuración en flor. El catéter se rotaba 15-30° cada 2 aplicaciones. Se administraba 1 mg de atropina previamente a iniciar las aplicaciones. Tras la ablación, se repetía un nuevo mapa de voltaje bipolar con la misma configuración que el mapa previo a la ablación. Tras la ablación se aplicaba un punto en Z a nivel femoral y se realizaba una ecocardiografía para descartar derrame pericárdico.

Se analizaban el mapa preablación y postablación analizando los datos correspondientes a la pared posterior. Se determinaba si se producía la presencia de fusión definida como la confluencia de las lesiones de ablación de las venas izquierdas y derechas a nivel medio, inferior, superior o multinivel (a nivel medio y a otros niveles). Se definió arbitrariamente la presencia de pasillo como la presencia de un corredor estrecho con una zona mínima inferior a los 20 mm (**Figura 1**).

OBJETIVO

Determinar el porcentaje de pacientes que sufre fusión o la presencia de un pasillo estrecho cuando se realiza la ablación con EP, así como determinar que variables pueden predecir dichos eventos.

Análisis estadístico.

Las variables continuas se muestran como la media ± desviación estándar, las discretas como porcentajes. Para las diferencias entre grupos se usaron los test estadísticos de la T de Student, Chi cuadrado o correlación Pearson o Spearman según la variable. Se consideró estadísticamente significativo el valor de la p a dos colas <0,05. Aquellas variables que resultaban estadísticamente significativas o cercanas a ellas se introdujeron en el análisis multivariable. Se usó la técnica de la curva COR para determinar los valores con mejor sensibilidad y especificidad. Para todo ello, se usó el paquete estadístico SPSS IBM 21®.

Todos los autores han tenido acceso a todos los datos, han leído y se encuentran de acuerdo con lo publicado en el manuscrito. El estudio se ha realizado siguiendo los principios de la declaración de Helsinki y recibió la aprobación del comité bioético del hospital. Los pacientes recibieron y firmaron el consentimiento informado para su participación.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de la pared posterior de 76 pacientes, con un predominio de varones (68%), con una edad media de 60 años y remitidos por FA paroxística en el 58% de los casos. Las características basales se muestran en la **Tabla 1**.

Procedimiento de ablación.

El 73% se encontraba en ritmo sinusal a su entrada al laboratorio, estando en FA el 26% y un 1% en flutter auricular. La media de aplicaciones fue de 35 ± 4 y en el 66% de los pacientes se requirió alguna aplicación adicional a las 8 por vena (4 en flor y 4 en cesta). Se consiguió el aislamiento eléctrico del 100% de las venas. El 26% mostraban alguna variante anatómica respecto a la disposición habitual de las venas (dos izquierdas y dos derechas) siendo la más frecuente la presencia de un tronco común izquierdo (13%) seguido de la presencia de 3 venas derechas (9%). Los datos de escopia y de la ablación se muestran en la **Tabla 2**.

Análisis de la pared posterior previo y de las lesiones producidas con la ablación.

Los datos obtenidos con los mapas previos se muestran en la **Tabla 3**. El volumen auricular medio determinado con el mapa por el navegador era de 144 ± 30 mililitros y la distancia intercarinas de 68 ± 8 milímetros.

Cuando se analizaron las lesiones producidas en la pared posterior, en 30 pacientes (40%) se observó la presencia de fusión a nivel de la pared posterior o la presencia de un "pasillo estrecho". La fusión fue predominantemente a costa de la zona media de la pared posterior (11%) (**Tabla 4 y Figura 2**).

Análisis univariado y multivariado.

Cuando se analizó la relación entre la presencia de fusión y de "pasillo estrecho" con el resto de variables, resultaron estadísticamente significativas el volumen auricular, la longitud de la línea superior, media o intercarinas e inferior. Cuando se introdujeron en el análisis multivariado aquellas variables significativas o cercanas a la significación, la única que mantuvo su significación era la longitud de la línea media o intercarinas (**Tabla 5**).

Tabla 2. Datos de la ablación. 76 pacientes.

Ritmo a su llegada	Sinusal 55 (73%) Fibrilación auricular 20 (26%) Flutter auricular 1 (1%)
Alteraciones anatómicas	Total 20 (26%) 3 (4%) 3 venas izquierdas 7 (9%) 3 venas derechas 10 (13%) Tronco común izquierdo
Tiempo procedimiento (minutos)	77 ± 19
Tiempo aurícula izquierdo (minutos)	62 ± 18
Tiempo escopia (minutos)	15 ± 6
Kerma (miligreys)	60 ± 58
PDA (Gycm2)	17 ± 16
Número de aplicaciones totales	35 ± 4
Aplicaciones por vena	Superior izquierda 8.2 ± 0.8 Inferior izquierda 8.5 ± 1.9 Superior derecha 9.4 ± 2.5 Inferior derecha 8.2 ± 1.4
Necesidad de aplicaciones adicionales	50 (66%)

Tabla 3. Datos sobre la pared posterior. 76 pacientes.

Volumen auricular (mililitros)	144 ± 30
Línea superior (milímetros)	48 ± 9
Línea media o distancia intercarinas (milímetros)	68 ± 8
Línea inferior (milímetros)	50 ± 9
Superficie cuadrangular de la pared posterior (centímetros cuadrados)	24 ± 5
Istmo mitral. Distancia anillo mitral-vena inferior izquierda (milímetros)	12 ± 4

Tabla 4. Análisis de la pared posterior. 76 pacientes.

Presencia de "pasillo estrecho" ≤20 mm	13 (17%)
Presencia de fusión.	17 (23%)
Localización de la fusión.	Nivel superior 3 (4%) Nivel medio 8 (11%) Nivel inferior 1 (1%) Multinivel 5 (7%)
Presencia de fusión o "pasillo estrecho" ≤20 mm	30 (40%)
Porcentaje de superficie pared posterior ablacionada	58% ± 19

Figura 2

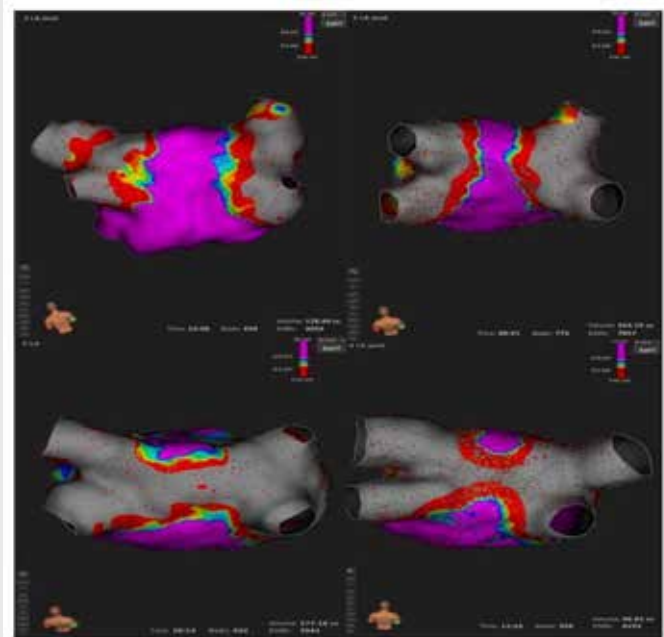


Figura 2. Arriba a la izquierda: mapa post-ablación sin presencia de fusión o "pasillo estrecho". Arriba a la derecha: pasillo con estrechamiento a nivel medio. Abajo a la izquierda: fusión a múltiples niveles. Abajo a la derecha: fusión a nivel limitada a la zona media de la pared persistiendo voltajes conservados en la zona superior e inferior.

Tabla 5. Análisis univariado	Ausencia o presencia fusión/pasillo	Significación
Volumen auricular (mililitros)	149 vs. 135	0.045
Línea superior (milímetros)	51 vs. 44	0.002
Línea media intercarinas (milímetros)	71 vs. 62	0.0001
Línea inferior (milímetros)	53 vs. 46	0.002
Número aplicaciones totales	35,3 vs. 34,7	0.46
Aplicaciones vena pulmonar superior izquierda	8,2 vs. 8,1	0.84
Aplicaciones vena pulmonar inferior izquierda	8,6 vs. 8,3	0.53
Aplicaciones vena pulmonar superior derecha	9,3 vs. 9,5	0.82
Aplicaciones vena pulmonar inferior derecha	8,3 vs. 8,1	0.50
Aplicaciones en otras venas	1,11 vs. 0,62	0.40
Necesidad aplicaciones en otras venas	31 (67%) vs. 19 (63%)	0.80
Alteraciones anatómicas (tronco, vena adicional)	13 (28%) vs. 7 (23%)	0.79
Análisis multivariado	Odds ratio (IC95%)	Significación
Volumen auricular (mililitros)	0.991 (0.97-1.01)	0.40
Línea superior (milímetros)	0.96 (0.89-1.05)	0.43
Línea media intercarinas (milímetros)	0.858 (0,764-0,963)	0.009
Línea inferior (milímetros)	1.004 (0,91-1,09)	0.927

Relación entre la línea media intercarinas y la presencia de fusión o pasillo.

Aquellos pacientes con presencia de “pasillo estrecho” o fusión presentaron una distancia intercarinas significativamente menor que aquellos sin ninguna afectación (62 vs.71 mm, $p=0,0001$). Así mismo, aquellos pacientes sin fusión ni pasillo presentaron una distancia intercarinas mayor (71 mm) que aquellos con la presencia de “pasillo estrecho” (61 mm) y con fusión (62mm) $p=0,0001$. Ello permitió construir una curva COR con un área bajo la curva 0,819. IC95% (0,589-0,829) (Figura 3). La curva COR permitió determinar que los 65 mm podría resultar un valor de corte para predecir la presencia de fusión o “pasillo estrecho” con unos valores de sensibilidad del 80% y de especificidad del 70%.

Figura 3

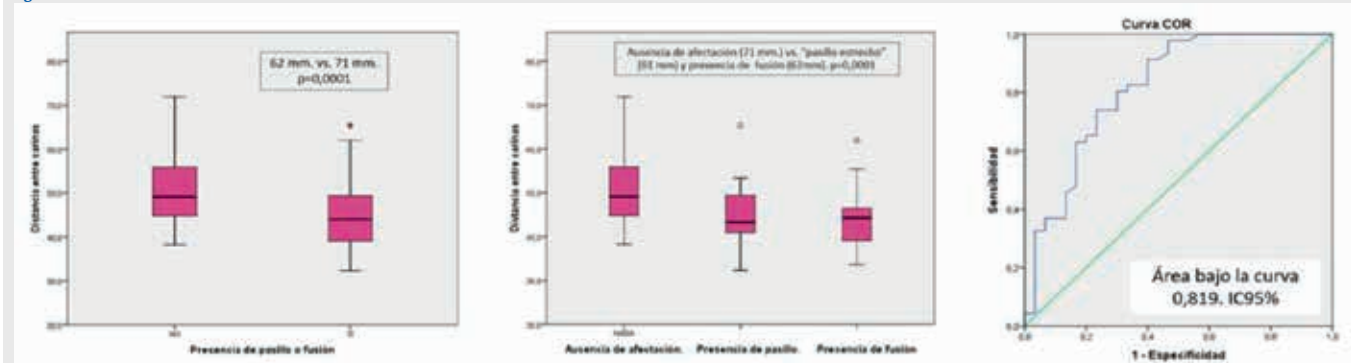


Figura 3. Arriba a la izquierda: diagrama comparando la presencia de “pasillo estrecho” o fusión respecto a la distancia intercarinas. Arriba a la derecha: diagrama comparando la ausencia de afectación, presencia de pasillo estrecho o fusión. Abajo: Curva COR con un área bajo la curva 0,819 (0,589-0,829) IC95% en la que el valor de 65 mm podría predecir la presencia de fusión o pasillo con una sensibilidad del 80% y especificidad del 70%.

Figura 4

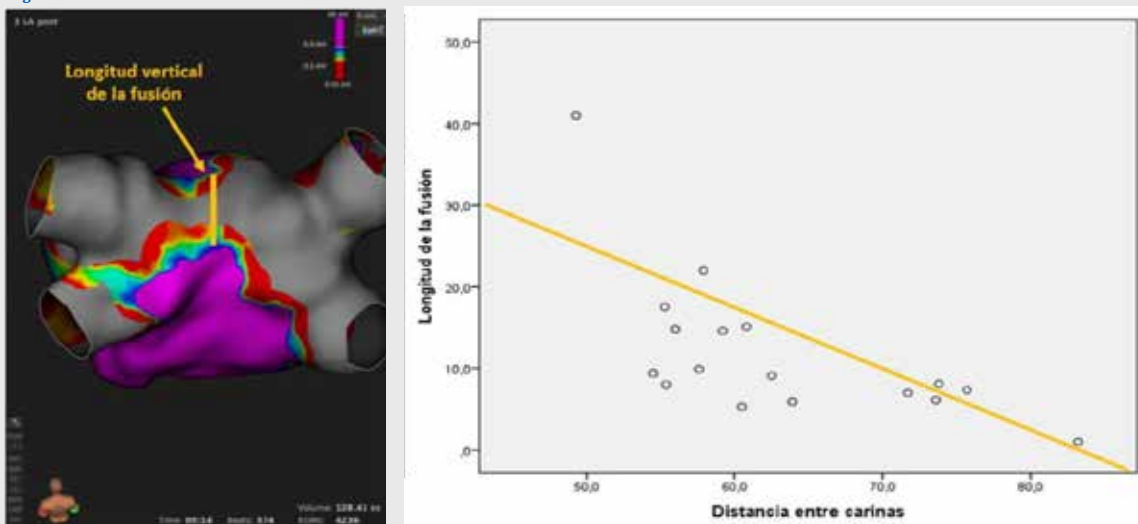


Figura 4. Izquierda: ejemplo de medición de la longitud vertical de la fusión para determinar la magnitud de la fusión. Derecha: gráfica de dispersión de puntos que muestra la asociación lineal negativa entre la longitud vertical de la fusión y la distancia intercarinas.

Para cuantificar la magnitud de la fusión, se midió la longitud vertical de la fusión en la pared posterior como se muestra en la Figura 4. Aunque son pocos enfermos, las mediciones mostraron una asociación lineal negativa, a mayor espacio intercarinas menor grado de fusión y significativa ($p=0,009$).

Seguridad y eventos adversos.

Los pacientes fueron dados de alta al día siguiente sin incidencias. Sin embargo, dos de ellos consultaron tras el alta. Uno a las 24 horas por dolor torácico de tipo pericárdico. Fue ingresado y tras controlar el dolor fue dado de alta a los dos días. Otro por la presencia de un accidente isquémico transitorio a los 5 días del procedimiento, sin secuelas posteriores. Aunque la mayoría de los pacientes no disponen

aún de un seguimiento a largo plazo, uno de los pacientes presentó un episodio de flutter auricular a los pocos días, que se controló con medicación antiarrítmica. Este paciente presentaba un pasillo estrecho en el análisis de la pared posterior tras la ablación. No se observó la presencia de parálisis frénica, fistula atrio-esofágica o estenosis pulmonar.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo muestra que aquellos pacientes remitidos para aislamiento de venas pulmonares mediante EP, mostraron una tasa de fusión posterior o presencia de "pasillo estrecho" del 40 %. Su presencia se correlacionaba estadísticamente con la longitud de la distancia entre las carinas. Un valor de corte por debajo de los 65 mm podría predecir su aparición. Así mismo, la gravedad de la fusión también se correlacionaba con este parámetro.

Nuestra población refleja los datos habituales de los pacientes que son referidos para el aislamiento de venas pulmonares. Un trabajo que agrupaba el seguimiento a tres años de las tres principales series del uso de la EP para la ablación de FA muestran una población muy similar⁹, con edades medias en torno a los 60 años, FEVI conservada y entre un 65-70% de varones. Destacar como principal diferencia que nuestra serie presenta un 42% de FA persistente, de hecho, sólo el 73% de los pacientes llegaron al laboratorio en ritmo sinusal. En el artículo de Reddy VY y col⁹ los pacientes incluidos presentaban únicamente FA paroxística como criterio de inclusión.

El trabajo muestra unos tiempos de procedimiento inferiores a los 80 minutos de media, que son muy similares a los reportados en otros trabajos^{9,13}, con tiempo de escopia y de radiación muy similares. Teniendo en cuenta, la limitación de que este trabajo incluye la curva de aprendizaje de dos operadores. Al igual que en otros trabajos, se consigue el aislamiento de todas las venas pulmonares^{9,13}. Posteriormente, se publicó un registro multinacional¹⁴ que recoge la experiencia post-comercialización en el uso clínico habitual. En dicho registro, la tasa de FA persistente está ya en torno al 35%, muy similar a la de nuestra serie.

Algunos trabajos se han centrado en la comparación de las lesiones producidas a nivel antral ocasionadas por la EP o por otras tecnologías como la crioablación o la radiofrecuencia. Blockhaus C y col.¹⁵ se centran en compararlas con las lesiones de crioablación, llegando a la conclusión, de que la EP produce lesiones antrales de mayor tamaño. En dicho trabajo ya se describe la aparición de fusión y pasillos estrechos en algunos pacientes, pero no se cuantifica ni se analizan los factores asociados. Bohnen M y col.¹⁶ analizan las lesiones realizadas con EP, llegando a la conclusión de que en ocasiones, las lesiones producidas en el antro anterior de las venas izquierdas pueden ser insuficientes, dejando zonas sin aislar, siendo las lesiones por el contrarior mucho más extensas en la pared posterior y el techo de la aurícula izquierda. Hallazgos similares encuentran Gunawardene MA. Y col.¹⁷ Sin embargo, tampoco llegan a analizar qué factores podrían ser determinantes en la extensión de dichas lesiones.

La medición de la línea media posterior o distancia intercarinas en el mapa previo, podría alertarnos sobre que pacientes podrían acabar con la fusión de la pared posterior o la presencia de pasillo. Dicha distancia presenta una asociación clara con la presencia de pasillo, fusión y con la magnitud de la fusión. Sin embargo, dos pacientes presentaron fusión a pesar de una distancia intercarinas relativamente prolongada. Analizando ambos pacientes, uno presentaba un tronco común izquierdo y tres venas derechas, y el otro presentaba una salida muy posterior de la vena pulmonar inferior derecha. Aunque las alteraciones anatómicas en la disposición de las venas, no haya sido estadísticamente significativas, no cabe duda que en casos concretos, la anatomía puede jugar un papel muy importante. En cualquier caso, el conocer un punto de corte, podría ser determinante a la hora de ser especialmente cuidadoso para evitar su aparición.

Se ha descrito el uso de la EP para el tratamiento del flutter auricular perimitral y del istmo cavotricuspideo¹⁸⁻¹⁹. Pero, el cómo podría influir la presencia de estas zonas fusionada o de la presencia de pasillos estrechos provocados por la EP en el desarrollo de arritmias auriculares macroreentrantes, sigue siendo una incógnita. En cualquier caso, la aparición de arritmias auriculares en relación con istmos de

conducción lenta es ampliamente conocida²⁰. Destacar que uno de los pacientes con presencia de pasillo, desarrolló un flutter auricular aunque en los primeros días post-ablación. Un seguimiento más prolongado con un mayor volumen de pacientes, será necesario para la determinación de estos eventos.

Entre las limitaciones de este trabajo, se encuentra que se ha recogido la curva de aprendizaje de una nueva tecnología por dos operadores diferentes, en una serie de un sólo centro. Los pacientes aún no tienen un seguimiento a largo plazo que nos pueda orientar sobre el significado clínico de todos estos hallazgos. Por último, el volumen de pacientes no es muy elevado. En cualquier caso, se trata de una tecnología novedosa y las series actuales con mapeo electroanatómico de alta densidad tienen un tamaño muestral también muy reducido.

Entre las fortalezas, es la primera serie nacional publicada con EP, y una de las primeras que analiza los hallazgos eléctricos de la pared posterior. Además, la relación entre la distancia entre carinas y la aparición de este “corredor estrecho” o fusión y su magnitud no ha sido aún descrita previamente.

CONCLUSIÓN

Los pacientes a los que se realizó un aislamiento de venas pulmonares mediante EP mostraron una tasa de fusión posterior o presencia de “pasillo estrecho” del 40%. La distancia entre carinas mostró una asociación estadísticamente significativa con su aparición y con la gravedad de la fusión. Un valor de corte de 65 mm podría ayudar a determinar en qué pacientes tiene más riesgo aparición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental healthcare costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313–20.
2. Hindricks G, Potpara T, Dragés N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42:373-9.
3. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. STOP AF First Trial Investigators. Cryoballoon ablation as initial therapy for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2021;384:316-24.
4. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, et al. Cryo-FIRST Investigator. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1033-9.
5. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2020;383:1305-16.
6. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. FIRE and ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374:2235-45.
7. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality—clinical implications. *Technol Cancer Res Treat* 2007;6: 37–48.
8. Edd JF, Horowitz L, Davalos RV, et al. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2006;53:1409–15.
9. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC: Clinical Electrophysiology*;7:614-27.
10. Cochet H, Nakatani Y, Sridi-Cheniti S, et al. Pulsed field ablation selectively spares the oesophagus during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23:1391-9.
11. Proietti R, Santangeli P, Di Biase L, et al. Comparative effectiveness of wide antral versus ostial pulmonary vein isolation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:39–45.
12. Blockhaus C, Guelker JE, Feyen L, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation: real-world experience and characterization of the antral lesion size compared with cryoballoon ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022 Aug 30.
13. Reddy VY, Neuzil P, Koruth JS, et al. Pulsed Field Ablation for Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:315-26.

14. Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, et al. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF). *Europace*. 2022;24:1256-66.
15. Blockhaus C, Guelker JE, Feyen L, et al. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation: real-world experience and characterization of the antral lesion size compared with cryoballoon ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2022; Online ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s10840-022-01359-x>.
16. Bohnen M, Weber R, Minners J, et al. Characterization of circumferential antral pulmonary vein isolation areas resulting from pulsed-field catheter ablation. *Europace*. 2022;euac111. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1093/europace/euac111>.
17. Gunawardene MA, Schaeffer BN, Jularic M, et al. Pulsed-field ablation combined with ultrahigh-density mapping in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation: Practical and electrophysiological considerations. *Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33:345-56.
18. Adeliño R, Combes S, Boveda S. Mitral isthmus ablation with pulsed-field technology: the flower power. *Europace*. 2022;24:1275.
19. Ruwald MH, Johannessen A, Hansen ML, et al. Pulsed field ablation of the cavotricuspid isthmus using a multispline-electrode pulsed field ablation catheter. *Heart Rhythm Case Rep*. 2021;8:147-50.
20. Lesh MD, Van Hare GF, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias. Results and mechanisms. *Circulation*. 1994;89:1074-89.

PREMIO SVC

A la mejor:

**COMUNICACIÓN
SOBRE
ELECTROFISIOLOGÍA,
ARRITMIAS Y
MARCAPASOS**

Con el título:

**COMPARACIÓN DE UNA
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
SISTEMÁTICA DE CAPTURA DE
LA RAMA IZQUIERDA FRENTE
A ESTIMULACIÓN SEPTAL
IZQUIERDA**

Comparación de una estrategia de búsqueda sistemática de captura de la rama izquierda frente a estimulación septal izquierda

Autores:

Javier Navarrete Navarro¹, José Carlos Sánchez Martínez², Julia Martínez Solé², Hebert David Ayala¹, Pablo Jover Pastor¹, María Teresa Izquierdo De Francisco², Josep Navarro Manchón², Joaquín Osca Asensi², Luis Martínez-Dolz², Óscar Cano Pérez².

Instituciones:

¹ Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe). Valencia (España)

² Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia (España)

Autor para Correspondencia:

Javier Navarrete Navarro. Calle Roca nº30, puerta 4. València (46007). javier_navarrete@iislafe.es

RESUMEN

Introducción y objetivos. La estimulación del área de la rama izquierda (EARI) incluye tanto la estimulación de la rama izquierda (ERI) como la estimulación septal izquierda (ESI). En la ESI no existe captura directa del sistema de conducción, siendo condición indispensable la ERI. El objetivo del trabajo fue comparar una estrategia de búsqueda de captura de la rama izquierda (ERI) frente a otra que aceptaba la ESI como objetivo final del implante.

Métodos. Estudio observacional retrospectivo de pacientes consecutivos que recibieron EARI entre 2019 y 2023. Tras la curva de aprendizaje (CA) inicial en 100 pacientes, la ESI se aceptó como objetivo del implante en los siguientes 245. Posteriormente, se intentó obtener ERI en cada paciente. Se compararon las características técnicas del implante, las características del QRS estimulado y las complicaciones agudas.

Resultados. Se incluyeron 507 pacientes (100 grupo CA, 245 grupo ESI y 162 grupo ERI). El patrón de captura fue ERI en un 32%, 40% y 72,8% de los grupos CA, ESI y ERI, respectivamente, $p < 0,001$. El tiempo de implante del cable de RI tendió a ser mayor en la estrategia de ERI, pero no hubo diferencias ni en la duración total, ni en la escopia, ni en el número de intentos de liberación del cable. La tasa de complicaciones y la anchura del QRS estimulado final fue comparable entre ambas estrategias.

Conclusiones. La búsqueda de criterios de captura de rama izquierda resultó en un mayor porcentaje de pacientes con ERI y una tendencia a un mayor tiempo hasta el implante del cable de RI. Los tiempos globales, las complicaciones y la anchura del QRS estimulado final fueron comparables entre ambas estrategias.

Palabras clave: Estimulación, estimulación fisiológica, terapia de resincronización, estimulación rama izquierda y bradiarritmias.

INTRODUCCIÓN

La asincronía de la contractilidad en la presencia de trastornos de la conducción intraventricular juega un importante papel tanto en aquellos pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida, como en los pacientes con miocardiopatía inducida por estimulación. Es por ello que la terapia de resincronización cardiaca (TRC) clásica (mediante un electrodo de estimulación en una rama del seno coronario) se considera el tratamiento de elección para corregir los efectos de la asincronía de la contractilidad¹. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de pacientes donde el implante del electrodo no es posible, este presenta umbrales de estimulación muy elevados o asocia captura frénica^{2,3}. Además, hasta un tercio de los pacientes con TRC clásica no muestran beneficio clínico ni ecocardiográfico. Es por ello por lo que recientemente han cobrado interés nuevas modalidades de resincronización, siendo principalmente atractivas aquellas que utilizan el sistema específico de conducción como forma de conseguir una activación rápida y fisiológica de todo el miocardio⁴⁻⁷.

La estimulación en el área de la rama izquierda (EARI) es una técnica novedosa que incluye tanto la estimulación de la rama izquierda (ERI) como la estimulación septal izquierda (ESI)⁸. Mientras que la ERI se caracteriza por una captura directa de la rama izquierda del haz de His (RIHH), la ESI se caracteriza por una captura del miocardio del lado izquierdo del septo interventricular, sin una captura directa del sistema específico de conducción. Las características del implante, así como las posibles implicaciones clínicas de ambas estrategias no han sido completamente descritas en trabajos previos, sino que se han limitado exclusivamente a la captura de la RIHH⁹.

El objetivo del presente estudio es comparar las dos diferentes estrategias de implante de EARI: La primera, aceptando la ESI como objetivo y, la segunda, tratando de conseguir ERI en cada paciente, a pesar de tener criterios de ESI previamente.

MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluye pacientes consecutivos a los que se realizó EARI en nuestro centro desde junio de 2019 a enero de 2023. Tras una curva de aprendizaje (CA) inicial de 100 pacientes, la ESI se aceptó como objetivo del implante en los siguientes 245 pacientes. En este grupo, una vez penetrado el electrodo en la región izquierda del septo interventricular y siempre que se viera una onda r prima en V1 durante la estimulación monopolar, sin otros criterios de captura de la RIHH, se aceptó la posición del electrodo sin otros intentos de conseguir la captura de la RIHH. Desde agosto de 2021, se trató de conseguir ERI en todos los pacientes, incluso si se habían conseguido criterios de ESI previamente. En este grupo se estableció un límite de 5 intentos de penetración en el septo interventricular y/o un máximo de duración de 30 minutos para el cable de EARI, excepto que se hubiera conseguido captura transitoria de la RIHH durante alguno de los intentos previos. En dicho supuesto, el número de intentos o el tiempo de colocación del cable se dejó a discreción del operador.

Desde 2018, todos los procedimientos y el seguimiento de los pacientes en los que se realiza estimulación del sistema de conducción se registran prospectivamente y se incorporan a una base de datos específica. Para el presente estudio se evaluaron las características basales de los pacientes, la duración del implante del cable de EARI, el tiempo de fluoroscopia, el número de intentos de liberación del cable, el número de vueltas del cable, los parámetros eléctricos, las tasas de éxito del implante y las complicaciones agudas. Además, se valoró la presencia de los criterios de captura de RIHH en los tres grupos.

Análisis estadístico.

Las variables categóricas se muestran como frecuencias absolutas y porcentaje; las variables continuas se muestran como la media \pm desviación estándar. Se realizaron comparaciones entre los grupos ESI y ERI: las variables categóricas se analizaron mediante test de Chi-cuadrado o test exacto de Fischer según fuera apropiado; para las variables continuas se utilizó el test de T de Student o el test U de

Mann-Whitney según fuera apropiado. Se consideró estadísticamente significativo el valor de la p a dos colas $\leq 0,05$. Todos los análisis se realizaron utilizando el programa SPSS (IBM SPSS Statistics, versión 28, Armonk, Nueva York, USA).

Todos los autores han tenido acceso a todos los datos, han leído y se encuentran de acuerdo con lo publicado en el manuscrito. El estudio se ha realizado siguiendo los principios de la declaración de Helsinki y recibió la aprobación del comité bioético del hospital. Los pacientes recibieron y firmaron el consentimiento informado para su participación previamente al procedimiento.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis un total de 507 pacientes consecutivos, correspondiendo 100 pacientes al grupo CA, 245 pacientes al grupo ESI y 162 pacientes al grupo ERI. Las características basales de los pacientes, así como los principales resultados del implante en los distintos grupos analizados se encuentran resumidos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características basales y principales resultados del implante en los diferentes grupos analizados.

	Curva Aprendizaje (n=100)	Estrategia ESI (n=245)	Estrategia ERI (n=162)	Valor de la p*
Edad (media±DE)	71±15	74±11	73±15	0,900
FEVI basal (media±DE)	47±16	55±16	54±16	0,800
Septo interventricular (mm) (media±DE)	13±2	13±2,6	12,4±2,7	0,060
Diámetro AI (mm) (media±DE)	41±8	42±8	41±7	0,500
Indicación estimulación (n, %)				
-Enfermedad del seno	1 (1)	22 (9)	12 (7)	0,700
-Bloqueo AV	79 (79)	179 (73)	113 (70)	
-TRC	20 (20)	44 (18)	37 (23)	
Tipo dispositivo implantado (n, %)				
-MP monocameral	4 (4)	27 (11)	16 (10)	0,200
-MP bicameral	80 (80)	185 (76)	114 (70)	
-TRC P/D	16 (16)	33 (13)	32 (20)	
Tipo cable estimulación RI (n, %)				
-Hélice fija sin luz interna	100 (100)	110 (45)	162 (100)	<0,001
-Hélice retráctil	0	133 (55)	0	
Tiempo implante cable RI (min) (media±DE)	19,2±11,3	17,5±9,6	19,9±12,9	0,079
Tiempo fluoroscopia implante cable RI (min) (media±DE)	11±9	10±9	10±7	0,900
Número intentos implante cable RI (media±DE)	3,01±1,9	3,07±1,8	3,3±1,8	0,500
Tasa éxito implante cable RI (n, %)	93 (93)	211 (86)	152 (94)	0,040
Criterios EARI (n, %)				
-Criterios de ERI	32 (32)	98 (40)	118 (73)	<0,001
-Criterios de ESI	61 (61)	113 (46)	34 (21)	
Onda R prima en V1 (n, %)	78 (78)	202 (84)	150 (93)	0,002
Potencial de RI registrado (n, %)	26 (26)	76 (32)	85 (53)	<0,001
Transición del QRS durante umbral estimulación (n, %)	11 (11)	21 (9)	33 (20)	0,002
V6 RWPT (ms) (media±DE)	85±15	88±16	82±15	0,002
V1-V6 interpeak (ms) (media±DE)	34±13	35±12	42±12	<0,001
Eje del QRS estimulado (n, %)				
-inferior	40 (40)	87 (37)	67 (42)	0,800
-normal	27 (27)	77 (33)	49 (30)	
-superior	33 (33)	71 (30)	45 (28)	
Posición del cable en el septo (n, %)				
-basal	9 (9)	31 (13)	45 (30)	<0,001
-medioseptal	91 (91)	188 (80)	96 (64)	
-apical	0	16 (7)	9 (6)	
Onda R detectada (mV) (media±ED)	12,2±6,7	10,5±5,6	10,6±5,6	1
Umbral estimulación monopolar (V) (media±DE)	0,81±0,37	1,02±0,47	0,86±0,32	<0,001
Impedancia (Ohm) (media±DE)	942±213	978±220	1094±187	<0,001
Perforación del septo (n, %)	6 (6)	24 (9,8)	16 (9,9)	0,500
Duración QRS estimulado (desde espícula) (ms) (media±DE)	160±18	160±19	159±18	0,900

* Los valores de p corresponden a la comparación entre la estrategia de ESI y la estrategia de ERI.

Las características basales fueron similares entre los tres grupos (con una tendencia no significativa a presentar menor grosor del septo interventricular en el grupo de ERI). Tampoco hubo diferencias respecto a la indicación de estimulación ni al tipo de dispositivo implantado. En el grupo de ERI se utilizó de forma exclusiva un electrodo fijo sin luz interna, mientras que en el 55% de los pacientes del grupo ESI se utilizó un electrodo con hélice retráctil.

La tasa de éxito de EARI fue del 93% para el grupo CA, 86% para ESI y 94% para ERI (presentando diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,04$ para la comparación ERI vs ESI). Al final del procedimiento, en el grupo de CA se consiguió ERI en un 32% de los casos, mientras que en el grupo ESI se consiguió ERI en un 40% de los casos y en el grupo ERI se consiguió ERI en un 72,8% de los casos ($p<0,001$). Durante el implante, se registró un discreto potencial de RI en un 32% de los implantes del grupo ESI, mientras que en el grupo ERI ocurrió en el 53% ($p<0,001$). A pesar de que el tiempo de implante de cable en rama izquierda tendió a ser mayor en la estrategia de ERI (19,9 min vs 17,5 min, $p=0,079$), no se evidenciaron diferencias significativas respecto al tiempo de fluoroscopia del electrodo de EARI ni el número de intentos de liberación del cable.

En cuanto a los parámetros eléctricos, la detección fue comparable en ambos grupos (10,5 vs 10,6 mV, $p=1$), con un umbral significativamente menor en el grupo de ERI (0,86 vs 1,02 V, $p<0,001$), y una impedancia significativamente más alta en el grupo de ERI (1094 vs 978 Ohm, $p<0,001$).

Considerando la posición del electrodo en el septo, en el grupo de ERI se consiguieron más frecuentemente posiciones basales (30% vs 13%, $p<0,001$). No hubo

diferencias significativas respecto al eje estimulado entre ambos grupos. La duración del QRS estimulado medido desde la espícula fue comparable entre ambos grupos (ESI 160 ms vs ERI 159 ms, $p=0,9$). Respecto a las complicaciones agudas, la tasa de perforación septal fue comparable entre ambos grupos (ESI 24 eventos vs ERI 16, $p=0,5$). Ninguno de los pacientes con evidencia de perforación septal presentó ninguna complicación clínica ni necesidad de intervenciones adicionales.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo del presente estudio es que en una población no seleccionada de pacientes que van a ser sometidos a EARI, cuando se intenta conseguir captura de la RIHH en cada paciente como objetivo primario, la ERI puede obtenerse hasta en el 73% de los pacientes, sin aumentar significativamente el tiempo del procedimiento, el uso de la fluoroscopia ni el número de intentos de liberación del cable. Además, esto se acompaña de una ligera mejoría en los umbrales y una tasa de complicaciones similares. Sin embargo, la duración del QRS fue similar entre ambas estrategias.

La ERI fue descrita inicialmente en 2017, mientras que la ESI fue descrita un año antes^{5,10}. Desde que estas estrategias se desarrollaron, la ERI ha experimentado un crecimiento exponencial como estrategia emergente en el campo de la estimulación fisiológica, ya que ha demostrado ser segura y versátil, pudiendo utilizarse tanto para prevenir la miocardiopatía inducida por estimulación, como para terapia de resincronización, con datos disponibles predominantemente en estudios observacionales^{6,9,9,11,12}. Los criterios de ERI, a diferencia de los criterios de captura del Haz de His¹³, son más complejos de interpretar, habiéndose descrito múltiples de ellos durante el último año^{8,14-16}.

Únicamente unos pocos estudios han identificado claramente el patrón de captura durante la EARI, sin diferenciar entre ERI y ESI. Entre los que se indica, generalmente no existe información respecto a la estrategia primaria de implante (si se intenta la captura de la RIHH o se acepta la ESI). En nuestra serie (unicéntrica), se evidencia ERI por criterios estrictos en un 73% de los pacientes, sin suponer cambios significativos en las características técnicas y duración del procedimiento. Una potencial conclusión de estos hallazgos sería que podemos prevenir la miocardiopatía inducida por estimulación sin aumentar excesivamente la complejidad de la intervención ni sus complicaciones. Sin embargo, todavía no existen todavía datos al respecto del potencial beneficio de la ERI sobre la ESI en términos de activación ventricular eléctrica, cambios en fracción de eyección ni resultados clínicos, a pesar de que algunos estudios describen una activación ventricular más simultánea durante la ESI y la estimulación Hisiana que durante la ERI¹⁷. Sin embargo, las implicaciones clínicas de estos cambios en la sincronía de la contractilidad suelen ocurrir a expensas de un retraso de la activación en el ventrículo derecho, sin que se haya demostrado que tenga implicaciones hemodinámicas agudas o clínicas¹⁸. En el presente estudio tampoco se han demostrado cambios significativos entre la duración del QRS estimulado (desde la espícula) entre las dos estrategias.

Respecto a las limitaciones del estudio, este se trata de un estudio observacional retrospectivo, con lo que puede presentar sesgos inherentes al tipo de estudio. Por otro lado, se recogió la experiencia de múltiples operadores con un distinto nivel de entrenamiento. Además, la estrategia ERI se realizó secuencialmente después de la curva de aprendizaje inicial y el entrenamiento de la estrategia ESI, lo que pudo conllevar a un aumento de la experiencia de los operadores. Finalmente, el material utilizado en los dos grupos difirió de forma significativa (esencialmente, en el tipo de electrodo utilizado).

CONCLUSIÓN

La búsqueda de criterios de captura de la rama izquierda en todos los pacientes resultó en un mayor porcentaje de pacientes con ERI (70%) y una tendencia a un mayor tiempo hasta el implante del cable de RI. Sin embargo, los tiempos globales del procedimiento, las complicaciones y la anchura del QRS estimulado final fueron comparables entre la estrategia de ESI y la de ERI. Cualquier beneficio de la ERI sobre la ESI a largo plazo queda por demostrar en estudios futuros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: Developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-3520.
2. Gamble JHP, Herring N, Ginks M, et al. Procedural Success of Left Ventricular Lead Placement for Cardiac Resynchronization Therapy: A Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(1):69-77.
3. Moubarak G, Bouzeman A, Ollitrault J, Anselme F, Cazeau S. Phrenic nerve stimulation in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2014;41(1):15-21. doi:10.1007/s10840-014-9917-8
4. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2319-2330.
5. Huang W, Su L, Wu S, et al. A Novel Pacing Strategy With Low and Stable Output: Pacing the Left Bundle Branch Immediately Beyond the Conduction Block. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1736.e1-1736.e3.
6. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano Ó, et al. Left Bundle Branch Area Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: Results From the International LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(2):135-147.
7. Auricchio A, Heggmont WA. Technology Advances to Improve Response to Cardiac Resynchronization Therapy: What Clinicians Should Know. *Rev Española Cardiol Engl Ed*. 2018;71(6):477-484.
8. Burri H, Jastrzebski M, Cano Ó, et al. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *EP Eur*. 2023;25(4):1208-1236.
9. Sharma PS, Patel NR, Ravi V, et al. Clinical outcomes of left bundle branch area pacing compared to right ventricular pacing: Results from the Geisinger-Rush Conduction System Pacing Registry. *Heart Rhythm*. 2022;19(1):3-11.
10. Mafi-Rad M, Luermans JGLM, Blaauw Y, et al. Feasibility and Acute Hemodynamic Effect of Left Ventricular Septal Pacing by Transvenous Approach Through the Interventricular Septum. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(3):e003344.
11. Vijayaraman P, Zalavadia D, Haseeb A, et al. Clinical outcomes of conduction system pacing compared to biventricular pacing in patients requiring cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2022;19(8):1263-1271.
12. Jastrzebski M, Kiełbasa G, Cano O, et al. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. *Eur Heart J*. 2022;43(40):4161-4173.
13. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. *Heart Rhythm*. 2018;15(3):460-468.
14. Jastrzebski M, Kiełbasa G, Curila K, et al. Physiology-based electrocardiographic criteria for left bundle branch capture. *Heart Rhythm*. 2021;18(6):935-943.
15. Jastrzebski M, Burri H, Kiełbasa G, et al. The V6-V1 interpeak interval: a novel criterion for the diagnosis of left bundle branch capture. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol*. 2022;24(1):40-47.
16. Briongos-Figuero S, Estévez-Paniagua Á, Sánchez-Hernández A, et al. Combination of current and new electrocardiographic-based criteria: a novel score for the discrimination of left bundle branch capture. *EP Eur*. 2023;25(3):1051-1059.
17. Curila K, Jurak P, Jastrzebski M, et al. Left bundle branch pacing compared to left ventricular septal myocardial pacing increases interventricular dyssynchrony but accelerates left ventricular lateral wall depolarization. *Heart Rhythm*. 2021;18(8):1281-1289.
18. Ali N, Arnold AD, Miyazawa AA, et al. Comparison of methods for delivering cardiac resynchronization therapy: an acute electrical and haemodynamic within-patient comparison of left bundle branch area, His bundle, and biventricular pacing. *EP Eur*. 2023;25(3):1060-1067.

PREMIO SVC

A la mejor:

**COMUNICACIÓN
SOBRE
EPIDEMIOLOGÍA, HTA
Y OTROS FACTORES
DE RIESGO**

Con el título:

**CAMBIOS PRECOCES DEL
FILTRADO GLOMERULAR Y
EL RIESGO DE MORTALIDAD
EN INSUFICIENCIA
CARDIACA AGUDA: EL PAPEL
MODIFICADOR DE LA FUNCIÓN
RENAL AL INGRESO Y LA
DESCONGESTIÓN.**

Cambios precoces del filtrado glomerular y el riesgo de mortalidad en insuficiencia cardiaca aguda: el papel modificador de la función renal al ingreso y la descongestión.

Autores:

Laura Fuertes-Kenneally¹, Miguel Lorenzo², Gonzalo Núñez², , Rafael de la Espriella², Sandra Villar², Oscar Miró³, Pere Llorens⁴, Enrique Santas², Gema Miñana², Vicent Bodí², Juan Sanchis^{2,5}, Arturo Carratalá⁶, Antoni Bayés-Genís^{5,7}, and Julio Núñez^{2,5}.

Instituciones:

¹ Departamento de Cardiología del Hospital General Universitario de Alicante, Dr. Balmis. Alicante, España.

² Departamento de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universitat de València. Valencia, España.

³ Departamento de Urgencias y Emergencias del Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidad de Barcelona. Barcelona, España.

⁴ Departamento de Urgencias y Emergencias del Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

⁵ CIBER Cardiovascular, Madrid, España.

⁶ Departamento de Química del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, España.

⁷ Departamento de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, España.

Autor para Correspondencia:

Julio Núñez, MD, PhD. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia Avda. Blasco Ibáñez 17. 46010. Valencia, España. Tel: +34652856689. Fax: +34963862658 Correo electrónico: yulnunez@gmail.com o juenuvi@uv.es

Financiación:

Este artículo fue parcialmente financiado por becas del Instituto de Salud Carlos III (FIS PI20/00392) y del CIBER Cardiovascular [referencias: 16/11/00403 y 16/11/00420].

RESUMEN

Introducción: La fisiopatología de los cambios del filtrado glomerular estimado (FGe) en la insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es compleja y multifactorial. Evaluamos el riesgo de mortalidad asociado con cambios precoces del FGe según la función renal basal al ingreso y los cambios en los péptidos natriuréticos (NT-proBNP) en pacientes ingresados con ICA.

Métodos: Evaluamos retrospectivamente a 2.070 pacientes ingresados por ICA. Se definió disfunción renal como FGe < 60 ml/min/1,73 m² y adecuada descongestión como una disminución de NT-proBNP > 30% respecto al basal. Analizamos el riesgo de mortalidad asociado con los cambios de FGe a las 48-72 horas del ingreso (Δ FGe%) según la función renal basal y los cambios de NT-proBNP a las 48-72 horas mediante la Regresión de Cox.

Resultados: La edad media fue 74,4±11,2 años y 930 (44,9%) eran mujeres. Con un seguimiento medio de 1,75 años, se registraron 928 muertes. Los cambios en la función renal no se asociaron con la mortalidad ($p=0,208$). El análisis estadístico reveló que el riesgo de mortalidad asociado con Δ FGe% según la función renal basal y los cambios en NT-proBNP fue heterogéneo (p valor para la interacción=0,003). Δ FGe% no se asoció con la mortalidad en pacientes con $\text{FGe} \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ al ingreso. En aquellos con $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, una disminución del FGe se asoció con una mayor mortalidad, especialmente en aquellos con una reducción de NT-proBNP <30%.

Conclusiones: En pacientes con ICA, los cambios tempranos del Δ FGe% se asociaron con una mayor mortalidad a largo plazo solo en pacientes con disfunción renal al ingreso y sin disminución temprana de NT-proBNP.

Palabras clave: Empeoramiento de la función renal, Insuficiencia cardiaca aguda y descongestión.

INTRODUCCIÓN

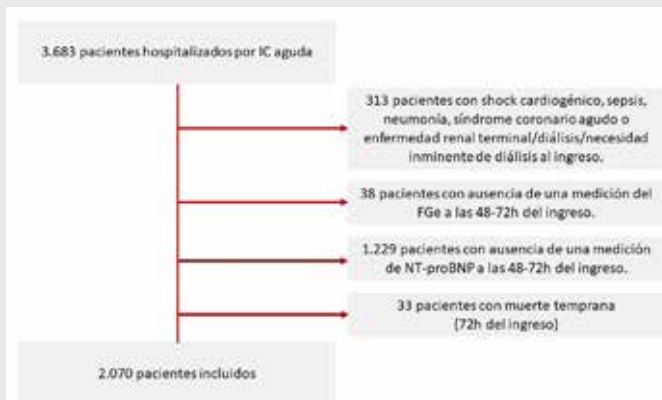
En el contexto de la insuficiencia cardíaca aguda (ICA), los cambios en la tasa estimada de filtración glomerular (FGe) son un hallazgo frecuente, especialmente en aquellos pacientes sometidos a una estrategia diurética agresiva^{1,2}. Estos cambios en la función renal pueden tener implicaciones importantes en el pronóstico y manejo clínico de los pacientes con ICA, lo que hace que su monitorización e interpretación adecuada sea crucial para mejorar la atención al paciente. Varios estudios han sugerido que el significado pronóstico del empeoramiento o mejoría de la función renal en pacientes con ICA varía según diferentes parámetros y el escenario clínico del paciente³. Por tanto, la correcta interpretación de los cambios en la función renal en la ICA sigue siendo un reto, requiriendo un enfoque multiparamétrico y comprensivo³. Estudios previos han reportado que el deterioro del FGe en pacientes con disfunción renal al ingreso está asociado con un peor pronóstico⁴. Por otro lado, se ha descrito que el empeoramiento de la función renal se asocia a resultados desfavorables solo en aquellos pacientes que no consiguen una adecuada descongestión durante el ingreso^{3,5,6}. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha evaluado la asociación entre los cambios en la función renal y la mortalidad en relación a ambas características a la vez (función renal al ingreso y descongestión temprana). El objetivo de este artículo fue examinar la asociación entre los cambios relativos del FGe (porcentaje de cambio a las 48 a 72 horas del ingreso respecto a su valor basal [Δ FGe%]) y la mortalidad a largo plazo en una cohorte de pacientes hospitalizados con ICA en base a su función renal al ingreso y los cambios de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) a las 48 a 72 horas del ingreso.

MÉTODO

Población

Analizamos retrospectivamente una cohorte consecutiva de 3.683 pacientes ingresados por ICA en el departamento de Cardiología de un centro de tercer nivel (Hospital Clínico Universitario de Valencia, España) desde el 1 de julio de 2011 hasta el 1 de julio de 2020. Se definió ICA como la aparición rápida de signos y síntomas secundarios a una función cardíaca anormal junto con la evidencia objetiva de anomalías estructurales o funcionales del corazón en reposo, según las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología⁷. Se excluyeron a pacientes con shock cardiogénico al ingreso, sepsis, evidencia de neumonía, síndrome coronario agudo, insuficiencia renal terminal en diálisis o necesidad inminente de diálisis ($n=313$). Además, se descartaron a pacientes que no tuvieran mediciones de FGe y NT-proBNP en un intervalo de 48 a 72 horas ($n=38$ y $n=1,229$, respectivamente). Por último, se excluyeron a pacientes que fallecieron en las primeras 72 horas del ingreso ($n=33$). La muestra final del estudio

Figura 1: Diagrama de flujo



FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación de CKD-EPI; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

incluyó a 2.070 pacientes (el diagrama de flujo se muestra en la **Figura 1**). Se registraron datos demográficos, antecedentes médicos, signos vitales, parámetros ecocardiográficos, electrocardiograma de 12 derivaciones, datos de laboratorio y tratamiento diurético durante el ingreso. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se evaluó utilizando el método de Simpson mediante ecocardiografía durante la hospitalización inicial. Todos los pacientes recibieron furosemida intravenosa al ingreso y durante la hospitalización. Los tratamientos se individualizaron siguiendo las guías de práctica clínica⁷. El protocolo fue aprobado por el comité ético de nuestro centro, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y las regulaciones nacionales.

Variables

Las variables del estudio fueron los cambios relativos del FGe respecto a su valor basal, medidos a las 48-72 horas del ingreso (Δ FGe%), en función de la función renal al ingreso (estratificado en FGe <60 vs ≥ 60 ml/min/1,73m²) y los cambios relativos en NT-proBNP en el mismo momento temporal ($\leq 30\%$ vs $> 30\%$). El FGe se midió en todos los pacientes utilizando la primera analítica realizada en el departamento de urgencias. Siguiendo el protocolo establecido en nuestro departamento, se obtuvo una segunda determinación de FGe entre 48 y 72 horas después del ingreso. El FGe se calculó utilizando la ecuación CKD-EPI⁸. Los cambios de Δ FGe% se clasificaron como $\geq 25\%$ y $\geq 50\%$ respecto a los valores del ingreso. Los niveles de NT-proBNP al ingreso y a las 48-72 horas se evaluaron mediante un análisis inmunoenzimático (ensayo Elecsys NT-proBNP, Roche Diagnostics). De acuerdo con datos publicados, definimos como cambios clínicamente significativos de NT-proBNP como una reducción $> 30\%$ respecto al basal^{9,10}.

Análisis estadístico

Los pacientes fueron estratificados según sus características basales en las siguientes categorías: FGe al ingreso <60 vs ≥ 60 ml/min/1,73 m² y pacientes con disminución de NT-proBNP $> 30\%$ vs $\leq 30\%$ a las 48-72 horas. Las variables continuas se describieron como media \pm 1 desviación estándar (DS) o mediana y rango intercuartil (RI) para distribuciones paramétricas y no paramétricas, respectivamente. Se compararon mediante la prueba T de Student o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Las variables discretas se describieron como porcentajes y se compararon utilizando la prueba de Chi-cuadrado.

La relación entre la mortalidad a largo plazo y la exposición tanto sin estratificar como estratificado por FGe <60 vs ≥ 60 ml/min/1,73 m² y disminución de NT-proBNP $> 30\%$ vs $\leq 30\%$ se evaluó mediante el análisis de regresión multivariante de Cox. Las covariables evaluadas para el modelo final fueron factores pronósticos conocidos en IC, independientemente de su relación con la exposición y variables de estratificación. La selección de covariables se realizó mediante la eliminación hacia atrás utilizando un algoritmo polinomial fraccional multivariante. Durante el proceso de construcción del modelo, se probó la suposición de linealidad para Δ FGe% (a través de factores de estratificación) utilizando funciones polinómicas de primer y segundo grado, mediante el algoritmo "mfpi" implementado en STATA. Como resultado de este proceso iterativo, el uso del polinomio fraccional de segundo grado [-2, -0,5] mostró ser el modelo mejor ajustado utilizando el criterio de información de Akaike. Las estimaciones multivariadas finales se ajustaron por edad, sexo, clase de la New York Heart Association (NYHA) antes del ingreso, IC de novo, etiología de la IC, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, fibrilación auricular, sodio sérico, hemoglobina, antígeno carbohidrato 125, FEVI ($\leq 40\%$, 41-49%, $\geq 50\%$) y dosis equivalentes de furosemida al ingreso o en las primeras 24 horas. Las estimaciones se presentan como razones de riesgo con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%), o como tasas de eventos. Se consideró un p valor de dos colas $< 0,05$ como estadísticamente significativo para todos los análisis. Todos los análisis se realizaron utilizando STATA 17.0.

RESULTADOS

La edad media fue de 74,4±11,2 años, y 930 (44,9%) eran mujeres. La proporción de pacientes con FEVI ≥50%, cardiopatía isquémica y diabetes tipo 2 fue del 49,7%, 30,6% y 44,7%, respectivamente. La mediana de FGe al ingreso fue de 60,1±23,2 ml/min/1,73m², y el 50,5% de los pacientes presentaron un FGe <60 ml/min/1,73m². La mediana (percentiles 25 al 75) de NT-proBNP al ingreso fue de 4.320 pg/ml (2.390 a 8.648), y el 32,8% de los pacientes mostraron una disminución de NT-proBNP >30% a las 48-72 horas. Las **Tablas 1 y 2** ilustran las características basales de los pacientes según la función renal al ingreso y los cambios tempranos en NT-proBNP, respectivamente. En general, los pacientes con FGe <60 ml/min/1,73m² al ingreso y aquellos sin una disminución temprana de NT-proBNP >30% mostraron un peor perfil de riesgo basal.

Tabla 1. Características basales de los pacientes según la función renal al ingreso.

Las variables continuas se expresan como media (DS) y mediana (percentil 25% a 75%), Las variables categóricas se presentan como porcentajes.

	Total (N = 2,070)	FGe ≥60 ml/min/ 1,73m ² (N = 1,024)	FGe <60 ml/min/ 1,73m ² (N = 1,046)	p-valor
<i>Características demográficas y antecedentes personales</i>				
Edad, años	74,4 (11,2)	70,7 (12,1)	78,0 (8,7)	<0,001
Hombres, n (%)	1140 (55,1%)	569 (55,6%)	571 (54,6%)	0,655
Hipertensión, n (%)	1650 (79,7%)	750 (73,2%)	900 (86,0%)	<0,001
Dislipidemia, n (%)	1257 (60,7%)	559 (54,6%)	698 (66,7%)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	925 (44,7%)	416 (40,6%)	509 (48,7%)	<0,001
Diabetes mellitus ID, n (%)	344 (16,6%)	117 (11,4%)	227 (21,7%)	<0,001
Ex-fumador, n (%)	272 (13,1%)	179 (17,5%)	93 (8,9%)	<0,001
Enfermedad arterial coronaria, n (%)	633 (30,6%)	272 (26,6%)	361 (34,5%)	<0,001
Ingreso previo por ICA, n (%)	391 (18,9%)	167 (16,3%)	224 (21,4%)	0,003
NYHA clase funcional, n (%)				<0,001
I-II	1823 (88,1%)	933 (91,1%)	890 (85,1%)	
III-IV	247 (11,9%)	91 (8,9%)	156 (14,9%)	
<i>Electrocardiograma</i>				
Fibrilación auricular, n (%)	956 (46,2%)	467 (45,6%)	489 (46,7%)	0,602
Bloqueo de rama, n (%)	695 (33,6%)	313 (30,6%)	382 (36,5%)	0,004
<i>Constantes vitales</i>				
FC, lpm	93 (76, 115)	99 (80, 120)	90 (73, 110)	<0,001
PAS, mmHg	140 (122, 160)	141 (124, 162)	140 (120, 158)	0,006
PAD, mmHg	79 (67, 92)	81,6 (70, 95)	76 (65, 88)	<0,001
<i>Signos clínicos</i>				
Edema, n (%)	1372 (66,3%)	642 (62,7%)	730 (69,8%)	0,001
Derrame pleural, n (%)	1062 (51,3%)	527 (51,5%)	535 (51,1%)	0,885
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI (%)	49 (35, 60)	49 (33, 60)	50 (36, 61)	0,114
FEVI, n (%)				0,233
≤40%	745 (36,0%)	386 (37,7%)	359 (34,3%)	
41-49%	296 (14,3%)	138 (13,5%)	158 (15,1%)	
≥50%	1029 (49,7%)	500 (48,8%)	529 (50,6%)	
TAPSE, mm	18 (16, 21)	18 (16, 21)	18 (16, 21)	0,561
<i>Análítica de sangre</i>				
Creatinina, mg/dl	1,1 (0,9, 1,4)	0,9 (0,7, 1,0)	1,4 (1,2, 1,8)	<0,001
Úrea, mg/dl	49 (38, 69)	39 (31, 48)	65,5 (51, 87)	<0,001
FGe, ml/min/1,73m ²	59,5 (42,8, 78,5)	78,8 (68,9, 88,1)	43,0 (31,3, 51,8)	<0,001
Sodio sérico, mmol/L	139 (136, 141)	139 (136, 141)	139 (136, 141)	0,990
Potasio sérico, mmol/L	4,3 (4, 4,7)	4,2 (3,9, 4,5)	4,5 (4,1, 4,9)	<0,001
NT-proBNP, pg/mL	4320,7 (2389,6, 8648)	3258,3 (1899,5, 5787,8)	6108,5 (3253,0, 11918,0)	<0,001
Hemoglobina, g/dl	12,3 (11, 13,8)	12,8 (11,5, 14,2)	12 (10,7, 13,3)	<0,001
<i>Tratamiento diurético</i>				
Furosemida intravenosa al ingreso, mg/24h	80 (60, 80)	60 (60, 80)	80 (60, 90)	<0,001

FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación de CKD-EPI; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; ID: insulino dependiente; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*.

Tabla 2. Características basales de los pacientes según la reducción de NT-proBNP a las 48-72 horas del ingreso.

	Total (N = 2,070)	Reducción NTproBNP ≤30% (N = 1,392)	Reducción NTproBNP >30% (N = 678)	p-valor
<i>Características demográficas y antecedentes personales</i>				
Edad, años	74,4 (11,2)	75,6 (10,5)	71,8 (12)	<0,001
Hombres, n (%)	1140 (55,1%)	774 (55,6%)	366 (54,0%)	0,486
Hipertensión, n (%)	1650 (79,7%)	1120 (80,5%)	530 (78,2%)	0,224
Dislipidemia, n (%)	1257 (60,7%)	847 (60,8%)	410 (60,5%)	0,870
Diabetes mellitus, n (%)	925 (44,7%)	666 (47,8%)	259 (38,2%)	<0,001
Diabetes mellitus ID, n (%)	344 (16,6%)	247 (17,7%)	97 (14,3%)	0,049
Ex-fumador, n (%)	272 (13,1%)	160 (11,5%)	112 (16,5%)	0,001
Enfermedad arterial coronaria, n (%)	633 (30,6%)	441 (31,7%)	192 (28,3%)	0,119
Ingreso previo por ICA, n (%)	391 (18,9%)	278 (20,0%)	113 (16,7%)	0,071
NYHA clase funcional, n (%)				0,254
I-II	1823 (88,1%)	1218 (87,5%)	605 (89,2%)	
III-IV	247 (11,9%)	174 (12,5%)	73 (10,8%)	
<i>Electrocardiograma</i>				
Fibrilación auricular, n (%)	956 (46,2%)	702 (50,4%)	254 (37,5%)	<0,001
Bloqueo de rama, n (%)	695 (33,6%)	471 (33,8%)	224 (33,0%)	0,718
<i>Constantes</i>				
FC, bpm	93 (76, 115)	93 (75, 114)	94 (78, 117)	0,204
PAS, mmHg	140 (122, 160)	139 (120, 157)	144 (127, 167)	<0,001
PAD, mmHg	79 (67, 92)	77 (66, 90)	82 (71, 97)	<0,001
<i>Signos clínicos</i>				
Edema, n (%)	1372 (66,3%)	996 (71,6%)	376 (55,5%)	<0,001
Derrame pleural, n (%)	1062 (51,3%)	754 (54,2%)	308 (45,4%)	<0,001
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI (%)	49 (35, 60)	50 (35, 61)	48 (33, 60)	0,249
FEVI, n (%)				0,323
≤40%	745 (36,0%)	490 (35,2%)	255 (37,6%)	
41-49%	296 (14,3%)	194 (13,9%)	102 (15,0%)	
≥50%	1029 (49,7%)	708 (50,9%)	321 (47,3%)	
TAPSE, mm	18 (16, 21)	18 (16, 20)	19 (16, 21)	0,113
<i>Análítica de sangre</i>				
Creatinina, mg/dl	1,1 (0,9, 1,4)	1,1 (0,9, 1,5)	1,0 (0,8, 1,3)	<0,001
Úrea, mg/dl	49 (38, 69)	52 (39, 74)	46 (35, 60)	<0,001
FGe, ml/min/1,73m ²	59,5 (42,8, 78,5)	56,4 (39,7, 76,1)	65,6 (49,3, 81,5)	<0,001
Sodio sérico, mmol/L	139 (136, 141)	139 (136, 141)	139 (137, 141)	0,004
Potasio sérico, mmol/L	4,3 (4, 4,7)	4,3 (4, 4,7)	4,3 (3,9, 4,6)	0,041
NT-proBNP, pg/mL	4320,7 (2389,6, 8648)	4761,5 (2502, 9188)	3913 (2256, 7975)	<0,001
Hemoglobina, g/dl	12,3 (11, 13,8)	12,1 (10,8, 13,6)	12,8 (11,5, 14,2)	<0,001
<i>Tratamiento diurético</i>				
Furosemida intravenosa al ingreso, mg/24h	80 (60, 80)	80 (60, 90)	60 (60, 80)	<0,001

Las variables continuas se expresan como media (DS) y mediana (percentil 25% a 75%), Las variables categóricas se presentan como porcentajes, FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación de CKD-EPI; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; ID: insulino dependiente; NT-proBNP: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*.

Tabla 3. Cambios de FGe y mortalidad a largo plazo.

Incidencia			
	Por 100 personas-año	IC 95%	Omnibus p-valor*
FGe cambios <25%	16,9	15,8-18,3	0,549
Reducción FGe 25-49%	18,8	14,8-23,9	
Reducción FGe ≥50%	18,7	11,4-30,4	
Mejoría FGe 25-50%	19,8	16,5-23,8	
Mejoría FGe ≥50%	18,4	10,2-33,3	
Análisis multivariante			
	HR	IC 95%	p-valor β
Cambios FGe <25%	1		
Reducción FGe 25-49%	1,21	0,94-1,57	0,133
Reducción FGe ≥50%	1,01	0,62-1,67	0,995
Mejoría FGe 25-50%	1,15	0,94-1,41	0,177
Mejoría FGe ≥50%	1,17	0,64-2,15	0,593

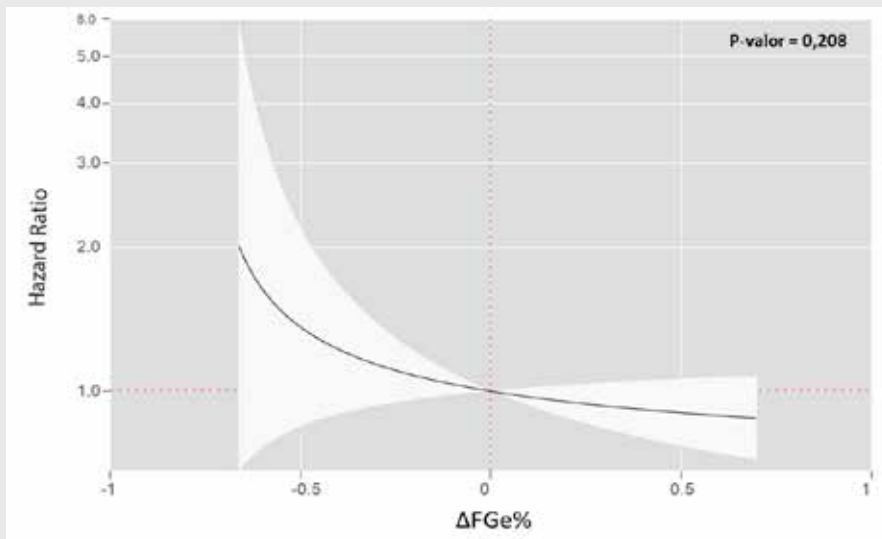
βOmnibus p-valor: 0,413

FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación CKD-EPI; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

ΔFGe%

La mediana (p25% al p75%) de ΔFGe% fue de -2,7% (-16% a 8,1%). Un total de 258 (12,5%) y 50 (1,2%) pacientes mostraron una disminución del ΔFGe ≥25% y ≥50%, respectivamente. El número de pacientes cuya función renal mejoró ≥25% y >50% fue de 173 (8,4%) y 34 (1,6%), respectivamente. La mediana de disminución de ΔFGe% fue mayor en aquellos con FGe≥60 ml/min/1,73m² al ingreso [-3,5% (-17,5 a 4,0) vs -1,6% (-15,0 a 14,0), p=0,001]. Por el contrario, no hubo diferencias en ΔFGe% entre los grupos con reducción de NT-proBNP >30% vs ≤30% [-3,0% (-20 a 8,3) vs -2,5% (-15 a 7,4), p=0,110].

Figura 2: Cambios en la función renal y riesgo de mortalidad. Análisis multivariante.



ΔFGe%: cambios porcentuales de FGe respecto al basal a las 48-72 horas; FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación de CKD-EPI; NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

Riesgo de mortalidad y ΔFGe%

Durante un seguimiento medio (p25% al p75%) de 1,75 años (0,35-4,21), se registraron 928 fallecimientos. La incidencia de mortalidad (por 100 personas-año) fue mayor en aquellos con FGe<60 ml/min/1,73m² al ingreso (24,2 vs. 12,3, p<0,001), y en aquellos que no tuvieron una disminución de NT-proBNP >30% (20,6 vs. 12,4, p<0,001). En toda la muestra, la incidencia de muerte fue similar en las categorías de ΔFGe% (Tabla 3). Los análisis multivariados revelaron que los cambios en la función renal como variable continua no estaban

asociados con el riesgo de mortalidad (p=0,208), como se muestra en la Figura 2. Del mismo modo, los cambios categóricos en ΔFGe% no se asociaron con la mortalidad a largo plazo (Tabla 3).

Riesgo de mortalidad y ΔFGe% según la función renal al ingreso y los cambios tempranos del NT-proBNP

El análisis estadístico reveló que el riesgo de mortalidad asociado a ΔFGe% fue heterogéneo dependiendo de la función renal al ingreso (FGe≥60 vs FGe<60 ml/min/1,73m²), y los cambios del NT-proBNP (disminución >30% vs ≤30%) (valor de la p para ambas interacciones <0,05). El ΔFGe% (como variable continua) no se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con FGe≥60 ml/min/1,73m² al ingreso (Figura 3a). Por el contrario, si el FGe al ingreso era <60 ml/min/1,73m², una reducción del FGe≥45% durante el ingreso identificaban a pacientes con un mayor riesgo de mortalidad (Figura 3b). De hecho, en comparación con la ausencia de cambios del FGe, una disminución del 50% se asoció con un aumento del 41% del riesgo de muerte. Además, reducciones mayores mostraron un incremento exponencial del riesgo (Figura 3b).

Del mismo modo, utilizando el mismo análisis multivariante, ΔFGe% estuvo relacionado con un mayor riesgo de muerte en aquellos pacientes con una disminución del NT-ProBNP ≤30% (Figura 3c), pero no en aquellos con una reducción del NT-ProBNP >30% (Figura 2d). En los pacientes que no experimentaban una disminución significativa en NT-proBNP, una reducción del ΔFGe% se asoció con un

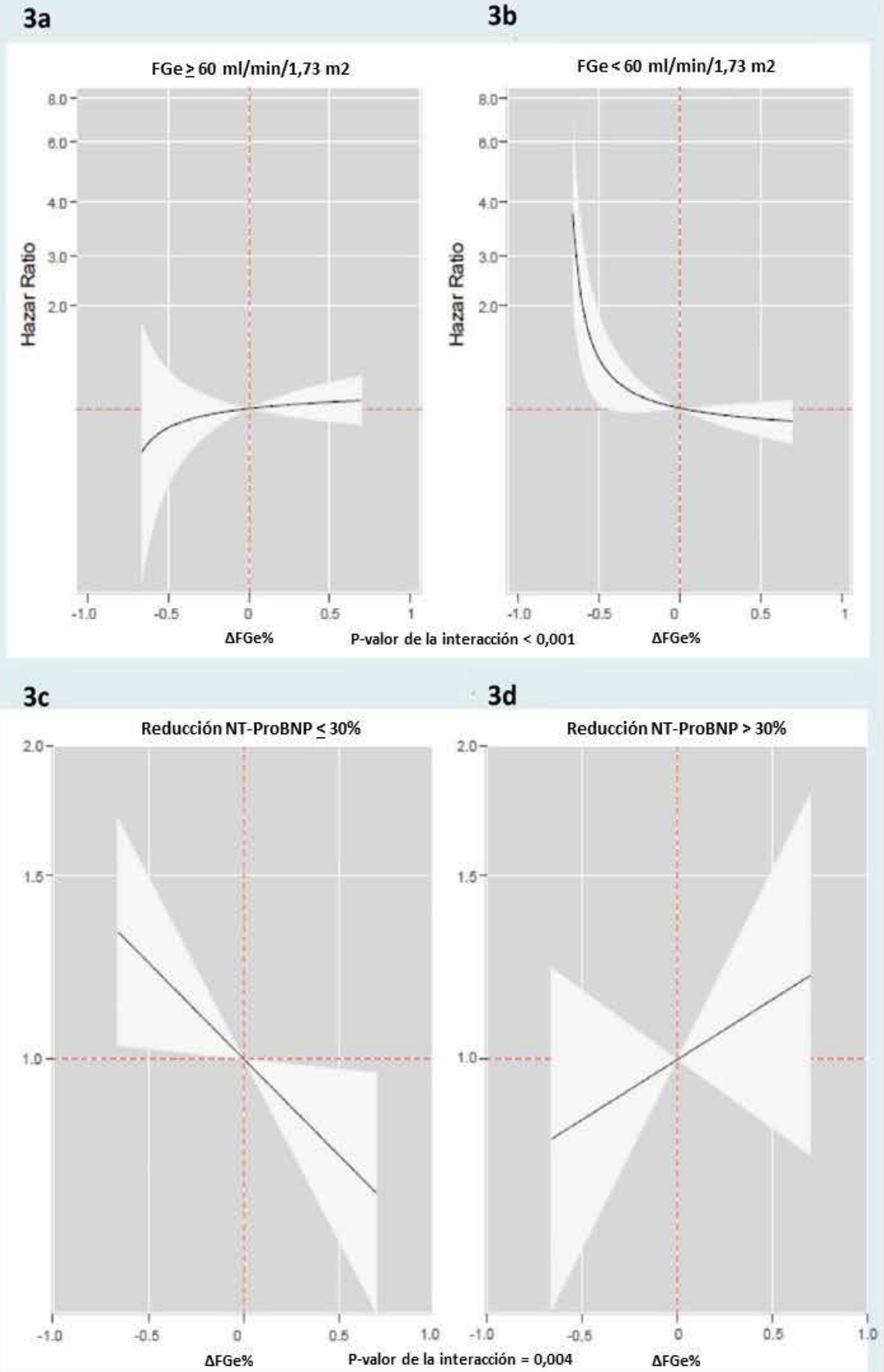
Figura 3: Riesgo de mortalidad asociado con Δ FGe%.

3a. FGe ≥ 60 ml/min/1,73m² al ingreso.

3b. FGe < 60 ml/min/1,73m² al ingreso.

3c. Descenso del NT-ProBNP $\leq 30\%$

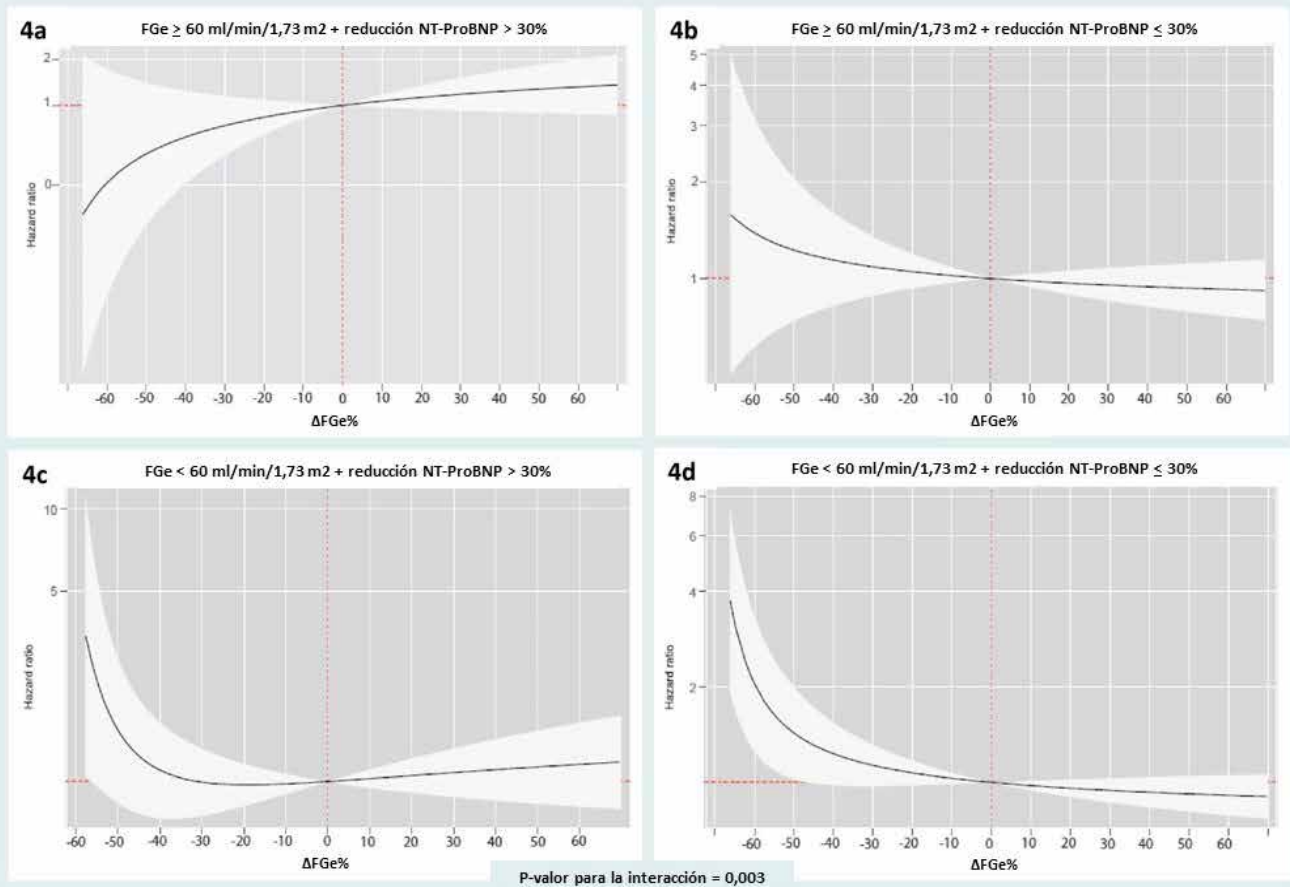
3d. Descenso del NT-ProBNP $> 30\%$



Δ FGe%: cambios porcentuales de FGe respecto al basal a las 48-72 horas; FGe; FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación de CKD-EPI; NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral

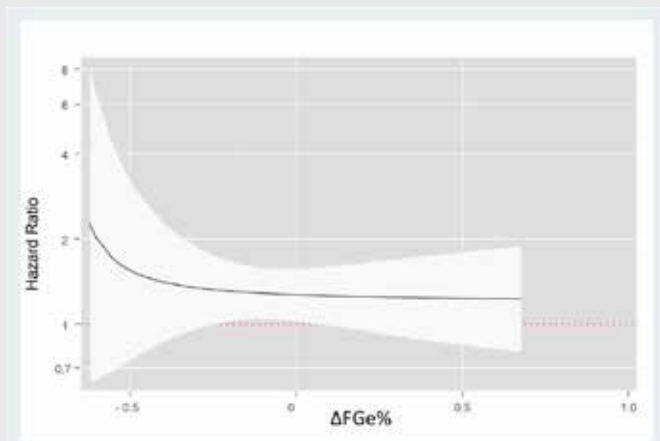
Figura 4: Riesgo de mortalidad asociado a Δ FGe% según la función renal basal y los cambios del NT-proBNP

- 4a. FGe ≥ 60 ml/min/1,73m² al ingreso y reducciones del NT-ProBNP $>30\%$
- 4b. FGe ≥ 60 ml/min/1,73m² al ingreso y reducciones del NT-ProBNP $\leq 30\%$
- 4c. FGe < 60 ml/min/1,73m² y reducciones del NT-ProBNP $>30\%$
- 4d. FGe < 60 ml/min/1,73m² y reducciones del NT-ProBNP $\leq 30\%$



Δ FGe%: cambios porcentuales de FGe respecto al basal a las 48-72 horas; FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación de CKD-EPI; NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

Figura 5: Riesgo de mortalidad asociado a Δ FGe% comparando reducciones de NT-proBNP $>30\%$ vs. reducciones NT-proBNP decrease $<30\%$ en pacientes con un FGe al ingreso <60 ml/min/1,73m².



Δ FGe%: cambios porcentuales de FGe respecto al basal a las 48-72 horas; FGe: filtrado glomerular estimado por la ecuación de CKD-EPI; NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

aumento lineal del riesgo de muerte (Figura 3c). De hecho, caídas del Δ FGe% del 25% y del 50% identificaban a pacientes con un 11% (IC 95%: 10 a 22) y 24% (IC 95%: 20 a 50) más riesgo de muerte comparado con aquellos pacientes sin cambios del Δ FGe%.

Al combinar ambos parámetros (función renal al ingreso y cambios en NT-proBNP), pudimos refinar aún más el riesgo asociado con Δ FGe% (p valor para interacción global (p=0,003)). En comparación con aquellos sin cambios en FGe, la disminución del FGe no estuvo asociado con el riesgo de muerte cuando el FGe al ingreso era ≥ 60 ml/min/1,73m² independientemente de los cambios en el NT-proBNP (Figura 4a y 4b). Sin embargo, en pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73m² al ingreso, la disminución del FGe se asoció con un mayor riesgo de muerte. El riesgo fue más pronunciado en aquellos casos que no consiguieron una reducción significativa de NT-proBNP (Figura 4c y 4d). En pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73m² al ingreso y una disminución en NT-proBNP $> 30\%$, solo una caída en Δ FGe% de alrededor del 60% se relacionó con un mayor riesgo (Figura 4c). En contraste, en pacientes

con $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ al ingreso que tuvieron una reducción del $\text{NT-proBNP} \leq 30\%$, caídas del $\Delta\text{FGe}\% > 40\%$ ya se asociaban a un mayor riesgo de muerte (**Figura 4d**). En otras palabras, en pacientes con disfunción renal al ingreso ($\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), las comparaciones entre grupos (disminución de $\text{NT-proBNP} > 30\%$ vs disminución de $\text{NT-proBNP} \leq 30\%$) revelaron que incluso reducciones pequeñas del $\Delta\text{FGe}\%$ se asociaron con un aumento de la mortalidad (**Figura 4**).

En cuanto a la mejoría del $\Delta\text{FGe}\%$, la mayoría de las comparaciones mostraron que no se asociaba con el riesgo de mortalidad a largo plazo, independientemente de la función renal al ingreso y los cambios de NT-proBNP (**Figura 2 y 4**).

DISCUSIÓN

Los cambios en la función renal son un hallazgo común en pacientes hospitalizados por ICA. En un metaanálisis que incluyó más de 20 estudios de pacientes con ICA, la incidencia de empeoramiento de la función renal (EFR) fue del 23% con una tasa de mortalidad del 36%¹¹. Sin embargo, tanto la incidencia como el papel pronóstico del EFR varían entre diferentes estudios. Esta variabilidad puede atribuirse parcialmente a las diferentes definiciones de daño renal agudo o AKI (por sus siglas en inglés, *acute kidney injury*)^{12,13}, los diferentes mecanismos involucrados^{12,14}, y el contexto clínico en el que ocurrieron^{3,15,16}. Por tanto, interpretar correctamente los cambios de función renal en pacientes con ICA sigue siendo un desafío. En el estudio actual observamos que el significado pronóstico (riesgo de mortalidad a largo plazo) de los cambios tempranos de la función renal en pacientes hospitalizados por ICA está influenciado por la función renal del paciente al ingreso y los cambios tempranos del NT-proBNP . De acuerdo con nuestros resultados, la mayoría de los cambios tempranos de FGe carecen de impacto pronóstico cuando el FGe al ingreso es $\geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$. Por otro lado, cuando el FGe al ingreso es $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, el pronóstico de los cambios relativos en la función renal depende principalmente de si se logra una adecuada descongestión durante los primeros días de hospitalización. Si los niveles de NT-proBNP mejoran significativamente (reducciones $> 30\%$ respecto a su valor basal), se requieren caídas importantes de FGe ($> 60\%$) para que el pronóstico del paciente se vea afectado. En cambio, si los niveles de NT-proBNP caen $< 30\%$ desde el valor basal, una disminución menor del FGe es suficiente para aumentar el riesgo de mortalidad. Existe abundante literatura que enfatiza la importancia de la función renal basal del paciente y el papel de la descongestión al interpretar los cambios en la función renal en pacientes con ICA. No obstante, hasta donde sabemos, este es el primer estudio que ha confirmado la interacción de ambos parámetros (FGe al ingreso y cambios relativos de NT-proBNP).

Empeoramiento de la función renal en función del FGe basal

La evidencia previa coincide con nuestros resultados y respalda que la relevancia clínica de los cambios del FGe está fuertemente influenciada por la función renal basal del paciente, incluso más que la magnitud del cambio en sí mismo. Un estudio que reclutó a 705 pacientes con ICA mostró cómo el riesgo de mortalidad a un año difería según la presencia de insuficiencia renal al ingreso⁴. En pacientes con disfunción renal previa (creatinina sérica [CrS] $> 1,4 \text{ mg/dl}$ o $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), incluso pequeños aumentos en los niveles de CrS se asociaron de manera independiente con un mayor riesgo de mortalidad a un año, mostrando una relación lineal. En contraste, solo grandes aumentos de CrS ($> 1 \text{ mg}$) se asociaron con un peor pronóstico en pacientes con función renal normal o ligeramente reducida al ingreso. El riesgo de mortalidad en función de ΔCrS mostró una asociación en forma de U con un mayor riesgo en ambos extremos⁴. De manera similar, el ensayo RELAX-AHF objetivó que en pacientes con disfunción renal previa, pequeños aumentos de $\text{CrS} > 0,3 \text{ mg/dl}$ o de cistatina-C $> 0,3 \text{ mg/L}$ durante 2 días se correlacionaron con un mayor riesgo de mortalidad a los 180 días¹⁷. En la misma línea, Shirakabe et al. dividieron a 1.083 pacientes con ICA en 4 grupos según la presencia de AKI al ingreso y el desarrollo de EFR durante los primeros 5 días de hospitalización. El grupo de pacientes con peor pronóstico fue aquel que presentó AKI al ingreso, independientemente del desarrollo

posterior de EFR¹⁸, lo que indica que la presencia de disfunción renal al ingreso tiene un mayor valor pronóstico que la aparición de EFR durante la hospitalización. Además, otro estudio con 458 pacientes hospitalizados por ICA concluyó que la presencia de AKI al ingreso (evaluada por CrS prehospitalaria) se asoció de manera independiente con la mortalidad por todas las causas (intrahospitalaria y después del alta) y los reingresos por ICA¹⁹. Estos resultados parecen sugerir que el momento en que ocurren los cambios en la función renal es crucial para interpretarlos correctamente. Los cambios en la función renal pueden tener diferentes etiologías según cuándo se desarrollen. La disfunción renal al ingreso generalmente refleja alteraciones neurohormonales y/o hemodinámicas presentes antes de la hospitalización. Mientras que los cambios que ocurren durante la hospitalización son generalmente transitorios y en la mayoría de los casos no corresponden a verdaderas AKI sino que son consecuencia de la descongestión y los cambios hemodinámicos inducidos por el tratamiento de la ICA^{20,21}. En esta línea, Aronson et al. clasificaron a 467 pacientes con ICA según la persistencia del EFR a los 30 días. En un análisis multivariante, únicamente el empeoramiento persistente de la función renal presentó un aumento del riesgo de muerte, triplicando el riesgo en comparación con los pacientes con empeoramiento transitorio del FGe²¹.

Empeoramiento de la función renal y descongestión

Nuestros hallazgos concuerdan con investigaciones previas que muestran que el EFR no predice, necesariamente, un peor pronóstico siempre que los niveles de NT-proBNP disminuyan con el tratamiento, siendo por tanto, un indicador de descongestión^{3,5,6}. En un estudio que utilizó datos de 435 pacientes con ICA reclutados en los ensayos CARRESS²² y DOSE²³, los autores observaron que los descensos de FGe no estaban necesariamente asociados con eventos (mayor riesgo de muerte o rehospitalización). De hecho, hubo una interacción indirecta entre los valores de NT-proBNP y el resultado combinado de muerte y rehospitalizaciones, de manera que cuanto mayor fuera la disminución en NT-proBNP, menor sería el riesgo de muerte y rehospitalizaciones por cada reducción del 30% en FGe²⁴. Del mismo modo, Wettersten et al., en un subestudio del ensayo AKINESIS, mostraron que las reducciones en BNP se asociaron con una menor mortalidad intrahospitalaria y a un año, independientemente del desarrollo de EFR. El EFR solo se asoció con un peor pronóstico en pacientes que no experimentaron una disminución del BNP⁵. En este estudio, los autores utilizaron el mismo criterio que nosotros para definir la reducción significativa de NT-proBNP (>30%). De hecho, la evidencia acumulada respalda que otros indicadores de descongestión a parte del NT-proBNP, como la hemoconcentración²⁵ o la respuesta diurética²⁶, tienen mayor peso como marcadores pronósticos que el EFR. Un subanálisis del ensayo EVEREST examinó el impacto de varios biomarcadores de descongestión (BNP, NT-proBNP, cambios de peso, hematocrito, albúmina y proteínas totales), en la asociación entre el empeoramiento del FGe y la mortalidad en 3.715 pacientes con ICA⁶. Estos y otros hallazgos sugieren que la caída del FGe no se relaciona con un pronóstico desfavorable por sí solo, siempre y cuando se consiga una adecuada descongestión o hemoconcentración^{6, 25, 26}.

Basado en la evidencia anterior, la literatura actual ha acuñado el término “pseudo-EFR” para referirse a los aumentos transitorios en los niveles de CrS observados después de la terapia diurética intensiva que no conllevan un peor pronóstico, a diferencia del “verdadero EFR” que sí implica un mal pronóstico²⁷.

Implicaciones clínicas

Los hallazgos del presente estudio se suman a la creciente evidencia científica que respalda la idea de que la función renal al ingreso y los marcadores de descongestión temprana son dos variables clave para interpretar correctamente los cambios de la función renal en pacientes con ICA. En nuestro estudio objetivamos que: 1) solamente las disminuciones significativas del FGe tienen implicaciones pronósticas a largo plazo; 2) esto es especialmente cierto en pacientes con disfunción renal al ingreso y en aquellos que no consiguen una reducción significativa de los péptidos natriuréticos durante el ingreso. Por lo tanto, abogamos por una interpretación multiparamétrica de los cambios en la función renal en pacientes hospitalizados por ICA, con un enfoque especial en aquellos con disfunción renal al ingreso y sin una descongestión temprana exitosa. La interpretación correcta de estos cambios tiene

importantes implicaciones clínicas, ya que una interpretación errónea podría llevar a los médicos a suspender inapropiadamente o ajustar insuficientemente diuréticos u otros tratamientos con demostrado beneficio en IC.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones que deben ser abordadas. En primer lugar, es un análisis retrospectivo de un registro unicéntrico, en el cual pueden estar presentes varios factores de confusión. En segundo lugar, una proporción considerable de pacientes carecía de valores de NT-proBNP entre las 48 y 72 horas posteriores al ingreso. Por lo tanto, esta información no estuvo disponible para el análisis. En tercer lugar, solo incluimos a pacientes hospitalizados por ICA, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a pacientes ambulatorios estables. Por último, en el estudio actual, solo analizamos cambios tempranos de la función renal, sin tener en cuenta si estos cambios persistieron o se resolvieron con el tiempo.

CONCLUSIÓN

En pacientes ingresados por ICA, la asociación entre Δ FGe% y el riesgo de mortalidad a largo plazo estuvo influenciada por la función renal al ingreso y los cambios tempranos del NT-proBNP. El efecto perjudicial del Δ FGe% se observó principalmente en aquellos pacientes con disfunción renal al ingreso y los que no obtuvieron una disminución temprana del NT-proBNP.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13(6):422-430.
2. Cleland JGF, Carubelli V, Castiello T, et al. Renal dysfunction in acute and chronic heart failure: prevalence, incidence and prognosis. *Heart Fail Rev.* 2012;17(2):133-149.
3. Fuertes-Kenneally L, Lorenzo M, Romero-González G, et al. Kidney function changes in acute heart failure: a practical approach to interpretation and management. *Clin Kidney J.* 2023. Online ahead of print. doi:10.1093/ckj/sfad031.
4. Núñez J, García S, Núñez E, et al. Early serum creatinine changes and outcomes in patients admitted for acute heart failure: the cardio-renal syndrome revisited. *Eur Heart J Acute Cardiovascular Care.* 2017;6(5):430-440.
5. Wettersten N, Horiuchi Y, Veldhuisen DJ, et al. B-type natriuretic peptide trend predicts clinical significance of worsening renal function in acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(12):1553-1560.
6. McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, et al. Acute kidney function declines in the context of decongestion in acute decompensated heart failure. *JACC Heart Fail.* 2020;8(7):537-547.
7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009 5;150(9):604-12.
9. Núñez J, de la Espriella R, Rossignol P, et al. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(10):1751-1766.
10. Thygesen K, Mair J, Mueller C, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J.* 2012;33(16):2001-2006.

11. Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455-469.
12. Núñez J, Miñana G, Santas E, et al. Cardiorenal syndrome in acute heart failure: revisiting paradigms. *Rev Esp Cardiol (English Edition)*. 2015;68(5):426-435.
13. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(4):584-603.
14. Ruocco G, Palazzuoli A, ter Maaten JM et al. The role of the kidney in acute and chronic heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):107-118.
15. Rao VS, Ahmad T, Brisco-Bacik MA, et al. Renal effects of intensive volume removal in heart failure patients with preexisting worsening renal function. *Circ: Heart Fail*. 2019;12(6):e005552.
16. Metra M, Davison B, Bettari L, et al. Is worsening renal function an ominous prognostic sign in patients with acute heart failure?: The role of congestion and its interaction with renal function. *Circ: Heart Fail*. 2012;5(1):54-62.
17. Metra M, Cotter G, Davison BA, et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-ICA) program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(2):196-206.
18. Shirakabe A, Hata N, Kobayashi N, et al. Worsening renal function definition is insufficient for evaluating acute renal failure in acute heart failure: WRF and AKI in ICA. *ESC Heart Fail*. 2018;5(3):322-331.
19. Sanchez-Serna J, Hernandez-Vicente A, Garrido-Bravo IP, et al. Impact of pre-hospital renal function on the detection of acute kidney injury in acute decompensated heart failure. *Eur J Intern Med*. 2020;77:66-72.
20. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury. *Circulation*. 2018;137(19):2016-2028.
21. Aronson D, Burger AJ. The relationship between transient and persistent worsening renal function and mortality in patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010;16(7):541-547.
22. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296-2304.
23. Felker GM, Stevenson LW, Rouleau JL, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805.
24. McCallum W, Tighiouart H, Kiernan MS, et al. Relation of kidney function decline and NT-proBNP with risk of mortality and readmission in acute decompensated heart failure. *Am J Med*. 2020;133(1):115-122.e2.
25. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-272.
26. Emmens JE, ter Maaten JM, Matsue Y, et al. Worsening renal function in acute heart failure in the context of diuretic response. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(2):365-374.
27. Martins JL, Santos L, Faustino A, et al. Worsening or 'pseudo-worsening' renal function? The prognostic value of hemoconcentration in patients admitted with acute heart failure. *Rev Port Cardiol*. 2018;37(7):595-602.

PREMIO SVC

A la mejor:

**COMUNICACIÓN
SOBRE CARDIOLOGÍA
CLÍNICA**

Con el título:

**FLUJO VENOSO INTRARRENAL
COMO MARCADOR DE
NEFROPATÍA CONGESTIVA
EN INSUFICIENCIA CARDIACA
AGUDA**

Flujo venoso intrarrenal como marcador de nefropatía congestiva en insuficiencia cardiaca aguda

Autores:

Gonzalo Núñez-Marín, MD,^{a*}, Rafael de la Espriella, MD,^{a*}, Marta Cobo, MD, PHD,^b, Daniel de Castro Campos, MD,^b Pau Llácer, MD, PHD,^c Luis Manzano, MD, PHD,^c Isabel Zegrí, MD, PHD,^d Álvaro Rodríguez-Pérez, MD,^d Enrique Santas, MD, PHD,^a Miguel Lorenzo, MD,^a Gema Miñana, MD, PHD,^a Eduardo Núñez, MD, MPH,^a Jose Luis Górriz, MD, PHD,^e Antoni Bayés-Genís, MD, PHD,^{f,i} Marat Fudim, MD, PHD,^g Wilfried Mullens, MD, PHD,^h Julio Núñez, MD, PHD,^{a,i}

*Autores que contribuyeron de igual forma al manuscrito.

Instituciones:

- ^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA), Valencia, España.
^b Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (IDIPHISA), Madrid, España.
^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.
^d Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.
^e Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA), Valencia, España; Departamento de Medicina, Universitat de València, Valencia, España.
^f Instituto del Corazón, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; Departamento de Medicina, Universidad Autónoma, Barcelona, España; Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España.
^g Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA; Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina, USA.
^h Ziekenhuis Oost-Limburg, Genk and Hasselt University, Hasselt, Belgium.
ⁱ Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain.

Autor para Correspondencia:

Gonzalo Núñez Marín. Departamento de cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Avda. Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España. Teléfono: 619637373. E-mail: gonzalonunezmarin@gmail.com.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos:

Existe escasa evidencia que apoye el papel del flujo venoso intrarrenal (FVIR) como marcador de nefropatía congestiva en insuficiencia cardiaca aguda (ICA). Los objetivos de este estudio fueron: 1) Evaluar la asociación entre patrones de FVIR y la probabilidad de empeoramiento de función renal (EFR) a 72 horas del ingreso. 2) Analizar la asociación entre los patrones de FVIR y la trayectoria longitudinal de la creatinina sérica a lo largo de puntos pre-especificados y si esta asociación se modifica con la descongestión.

Métodos y resultados:

Se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico en el que se incluyeron 188 pacientes con ICA. Los pacientes con FVIR discontinuo al ingreso mostraron una mayor probabilidad de EFR (aumento de $Cr \geq 0.5$ mg/dL a 72 horas) (OR 3,90, IC95% 1,24-12,20; $P=0,020$) y un mayor aumento de Cr en las primeras 72h de ingreso ($P = 0,007$). Este incremento era especialmente significativo en pa-

cientes con un filtrado glomerular estimado (FGe) basal <60 ml/min/1,73 m² ($P = 0,001$), con una diferencia media predicha en la creatinina a 72h de 0,20 mg/dL en pacientes con $FGe < 60$ ml/min/1,73 m² (IC95% 0,10-0,30; $P = 0,002$) respecto a 0,05 mg/dL en pacientes con $FGe \geq 60$ ml/min/1,73 m² (IC95% 0,07-0,17; $P = 0,432$). La magnitud del aumento predicho en la creatinina durante las primeras 72 horas de ingreso se vio influenciada de forma significativa por la respuesta diurética ($P=0,005$) y la hemoconcentración ($P=0,015$). En pacientes con FVIR discontinuo una mayor respuesta diurética y una mayor hemoconcentración menor se relacionaron con un menor incremento de creatinina a 72 horas. El mismo patrón se observó tras el alta, con una diferencia media de creatinina de 0,23 mg/dL dL (IC95% 0,09-0,36; $P = 0,001$) a 90 días en pacientes con FVIR congestivo respecto al no congestivo. Al analizar el efecto de la descongestión sobre la asociación entre el FVIR y los cambios en Cr se encontró una interacción significativa con los cambios porcentuales en NTproBNP (cambio-% entre ingreso y alta) y CA125 (cambio-% entre ingreso y 30 días). En pacientes con FVIR discontinuo se halló una asociación inversa entre la Cr y los cambios porcentuales en NT-proBNP y CA125, con un menor incremento en Cr en aquellos con mayores reducciones de ambos biomarcadores (cambio-%-NTproBNP, P interacción =0,003; cambio-%-CA125, P interacción =0,004).

Conclusiones: Un FVIR congestivo al ingreso por ICA identifica a un paciente con mayor riesgo de incrementos de creatinina durante en ingreso y tras el alta. Sin embargo, una respuesta diurética adecuada y la descongestión modifican esta asociación.

Palabras clave: Insuficiencia cardiaca aguda, nefropatía congestiva, Doppler venoso renal.

INTRODUCCIÓN

El término de nefropatía congestiva ha aparecido recientemente para describir un subtipo de disfunción renal asociada a un aumento de la presión intersticial renal secundaria a congestión venosa (1). Las características hemodinámicas de este fenómeno pueden ser identificadas mediante ecografía Doppler venosa intrarrenal (DVIR) como patrones de flujo venoso intrarrenal (FVIR) discontinuos, reflejando un estado en el que el retorno venoso renal depende del cambio de presiones en la aurícula derecha a lo largo del ciclo cardiaco (2,3). Sin embargo, pese a que estudios preliminares han mostrado como patrones de FVIR discontinuos o congestivos pueden mejorar con la descongestión, pocos han evaluado la asociación entre los patrones de FVIR y los cambios en la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA) (4-8). En este sentido, este estudio ha pretendido aportar evidencia en este campo mediante la evaluación de 2 objetivos interrelacionados: 1) la asociación entre patrones de FVIR y la probabilidad de empeoramiento de función renal (EFR) en las primeras 72 horas del ingreso; y 2) la asociación entre los cambios dinámicos en los patrones de FVIR y la trayectoria longitudinal de la creatinina sérica (Cr_s) y si esta asociación se modifica con la descongestión.

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

Estudio prospectivo incluyó una cohorte de 195 pacientes no seleccionados hospitalizados por ICA en 4 hospitales terciarios en España (Hospital Clínico Universitario de Valencia; Hospital Universitario Puerta De Hierro; Hospital Universitario Ramón y Cajal; y Hospital de la Santa Creu i Sant Pau) entre enero 2020 y enero 2022. El diagnóstico de ICA se realizaba por cardiólogos en base a guías de práctica clínica (9-11). Se incluyeron tanto pacientes con ICA de novo como pacientes con IC crónica descompensada. Los criterios de exclusión fueron la diálisis, el trasplante renal, la poliquistosis renal autosómica dominante y la obstrucción post-renal. El estudio cumplió con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los comités de ética locales. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

PROCEDIMIENTOS Y MEDIDAS

Ecografía Doppler

El DVIR se realizó en 4 puntos pre-especificados: basal (fase pre-descongestión), 72 horas, 30 días y 90 días. Los ecografistas estaban entrenados en la realización del DVIR tal y como se ha descritos en trabajos previos (12). Todas las imágenes se obtuvieron con un transductor con rango de frecuencias de 2,5 a 5 MHz. El estudio se realizaba en el riñón derecho en posición supina o de decúbito lateral, y en caso de imagen de calidad subóptima en el riñón izquierdo. El patrón de Doppler venoso se dividía en continuo o discontinuo. El patrón discontinuo se definía como el patrón en el cual la velocidad nadir era cero (6).

Ecocardiografía

La ecocardiografía transtorácica se realizaba acorde a las guías publicadas utilizando los planos estándar durante la hospitalización (en las primeras 24 horas y a 72 horas) (13). Los parámetros de función izquierda incluían fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI), velocidad de llenado mitral sobre velocidad de relajación anular (E/e') y regurgitación mitral más que moderada. Como parámetros derechos se registraba la excursión sistólica del anillo tricúspide, regurgitación tricúspide más que moderada, diámetro de la vena cava inferior (VCI) y su porcentaje de colapso inspiratorio, presión estimada en aurícula derecha (PAD) y presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPS). La PAD se estimaba en base al diámetro de la VCI y su colapso (13). La PAPS se estimaba añadiendo a la PAD el gradiente pico de la regurgitación tricúspide (13).

Evaluación de la congestión

Se evaluaban en 3 puntos (basal, 48 horas y 72 horas) la ortopnea, presión venosa yugular (PVY), crepitantes y edema periférico en base a una escala de 4 puntos (del 0 al 3) descrita por Ambrosy et al. (14). Se calculaba posteriormente una escala compuesta de congestión (CCS) sumando las puntuaciones individuales de ortopnea (0 a 3), PVY (0 a 3), crepitantes (0 a 3) y edema (0 a 3).

Datos de laboratorio

La Crs se analizaba en urgencias, a 24, 48 y 72 horas, y posteriormente a 30 y 90 días. El filtrado glomerular estimado (FGe) se calculaba con la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). El fragmento amino-terminal del péptido natriurético B (NT-proBNP) se medía en urgencias, a 24 y 72 horas y al alta (15). El antígeno glicosilado 125 (CA125) se medía en las primeras 24 horas y posteriormente a 30 y 90 días (16). Aunque no se había protocolizado, también se recomendaba la medición de NT-proBNP a 30 y 90 días.

Definiciones

El EFR se definió como un incremento de la Crs $\geq 0,5\text{mg/dL}$ entre basal y 72 horas y entre basal y 30 días (17).

Reproducibilidad

El análisis de DVIR se realizaba por 2 observadores independientes con experiencia en cada centro. Para analizar la reproducibilidad intra-observador, un único observador analizaba varios estudios seleccionados de forma aleatoria en dos ocasiones con 1 mes de intervalo. Para analizar la reproducibilidad inter-observador, un observador analizó aleatoriamente estudios realizados por otro observador sin conocer la interpretación inicial de los mismos. Se seleccionaron de forma aleatoria 15 pacientes para el análisis de reproducibilidad. La clasificación del patrón de FVIR fue consistente tanto intra-observador (% concordancia: 100%; Kappa = 1.00; $P < 0.001$) como inter-observador (% concordancia: 93.3%; Kappa = 0.90; $P < 0.001$).

Tratamiento

Los facultativos responsables del tratamiento de los pacientes eran ciegos a la información relativa al patrón de FVIR.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos de este estudio fueron: 1) evaluar la asociación entre la trayectoria del FVIR y la probabilidad de empeoramiento de función renal (EFR) en las primeras 72 horas del ingreso; y 2) analizar la asociación entre los cambios dinámicos en los patrones de FVIR y la trayectoria longitudinal de la creatinina sérica (Crs) y si esta asociación se modifica con la descongestión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los pacientes eran estratificados en base al FVIR al ingreso en continuo y discontinuo. Las variables continuas se presentan como media \pm DE o mediana (RIQ), según proceda. Las variables categóricas se expresan como porcentajes. Las comparaciones entre patrones de FVIR se realizan mediante test de chi cuadrado para variables categóricas. El test de la t de Student y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon se utilizaron para variables continuas según la simetría de su distribución.

Para el primer objetivo, los factores independientes asociados con la probabilidad de EFR a 72 horas se evaluaron mediante regresión logística multivariable. Las covariables candidatas se escogieron en base al conocimiento médico previo y/o su plausibilidad biológica independientemente de su p-valor. Las covariables incluidas finalmente en el modelo fueron la dosis acumulada de equivalente de furosemida a 72 horas, el nitrógeno ureico en sangre basal, la historia de diabetes mellitus tipo 2, la congestión más que ligera al ingreso (CCS>1), el FGe basal <60 mL/min/1,73m² y el delta-FVIR (definido como el cambio del patrón de FVIR entre basal y 72 horas).

Para el segundo objetivo, se evaluó la trayectoria longitudinal de la Crs respecto a los cambios dinámicos en los patrones de FVIR mediante modelos lineales mixtos (MLM). Cada modelo incluía una intercepción al azar de la identificación del paciente y del centro de estudio para tener en cuenta la potencial auto-correlación de las medidas repetitivas en base a la identificación del paciente y el centro de estudio. La Crs era la variable dependiente. El MLM para las primeras 72 horas del ingreso incluía como covariables FEVI, FGe <60 mL/min/1,73m², dosis acumulada de equivalentes de furosemida en cada día, CCS al ingreso y presión arterial sistólica. De forma similar, el MLM tras el alta incluía como covariables el cambio porcentual de NT-proBNP entre ingreso y alta (Δ ingreso-alta), FGe <60 mL/min/1,73m² al alta, CCS al alta y equivalentes de furosemida prescritos al alta. El efecto periodo se incluyó modelando la interacción entre el grupo de FVIR y el periodo (visitas pre-especificadas). Los resultados de los MLM se presentan como medias de los mínimos cuadrados con el 95% de IC y p-valor. Los p-valores de todos los análisis se ajustaron para comparaciones múltiples (Sidak).

RESULTADOS

Pacientes

De los 195 pacientes inicialmente elegibles, 7 (3,6%) fueron excluidos por presentar una imagen de DVIR no interpretable, 5 de ellos por imposibilidad de mantener la respiración para la adquisición por disnea y 2 de ellos por obesidad con muy mala calidad de la imagen. Finalmente se incluyeron 188 pacientes en el análisis. La edad media fue de 75 ± 11 años, 79 (42%) eran mujeres, 92 (48,9%) tenían una FEVI $\geq 50\%$, y 83 (44,6%) tenían historia de enfermedad renal crónica previa (FGe <60 mL/min/1.73 m²). La mediana (RIQ) al ingreso de Crs, FGe, NT-proBNP y CA125 fue de 1.17 mg/dL (0,90-1,60 mg/dL), 53 mL/min/1,73 m² (35-76 mL/min/1.73 m²), 4821 pg/mL (2572-9407 pg/mL), y 70 U/mL (33-141 U/mL), respectivamente. Al ingreso 122 pacientes (64,9%) presentaban un FVIR discontinuo (bifásico o monofásico). Las características basales en base al FVIR se resumen en la **tabla 1**. Los pacientes con FVIR discontinuo presentaban mayor evidencia de congestión clínica, parámetros ecocardiográficos de disfunción derecha y niveles más elevados de NT-proBNP y CA125.

Tabla 1. Características basales.

	Total (n=188)	FVIR continuo (n=66)	FVIR discontinuo (n=122)	p-valor
Antecedentes				
Edad, años	77 [69-83]	77 [67-83]	77 [69-83]	0.747
Mujer	79 (42.0)	32 (48.3)	47 (38.5)	0.187
HTA	144 (77.4)	50 (76.3)	94 (77.0)	0.984
DM	92 (49.2)	29 (45.8)	63 (51.6)	0.360
Enfermedad renal crónica	83 (44.6)	26 (40.0)	57 (47.1)	0.353
IC FEVI preservada	92 (48.9)	33 (50.0)	59 (48.4)	0.930
Constantes				
PAS, mmHg	136 [120-155]	140 [124-157]	133 [115-151]	0.066
FC, /min	84 [70-101]	87 [72-108]	83 [66-100]	0.221
Congestión clínica				
CCS al ingreso	7 [5-9]	0 [4-7]	8 [5-9]	<0.001
Ecocardiografía				
FEVI %	48 [32-63]	49 [34-62]	48 [32-64]	0.844
Eje mitral	15 [12-20]	15 [12-21]	15 [12-20]	0.927
IM > moderado	29 (15.4)	10 (15.3)	19 (15.6)	0.939
IT > moderado	43 (23.1)	4 (6.3)	39 (32.0)	<0.001
PAPS, mmHg ²	48 [40-60]	47 [35-58]	55 [42-62]	<0.001
TAPSE, mm	17 [13-20]	19 [15-21]	16 [14-20]	0.007
Diámetro VCI, mm	23 [20-25]	21 [17-23]	24 [21-27]	<0.001
Colapso VCI > 30%	135 (71.8)	34 (51.5)	101 (82.8)	<0.001
Laboratorio				
Creatinina, mg/dL	1.17 [0.90-1.60]	1.85 [0.83-3.52]	1.21 [0.97-1.61]	0.030
FGe, mL/min/1.73 m ²	53 [35-76]	55 [41-80]	50 [34-68]	0.107
NT-proBNP, pg/mL	4821 [2572-9407]	3518 [1407-7779]	5286 [3419-11936]	0.001
CA125, U/mL	70 [33-141]	46 [20-92]	111 [40-171]	<0.001

CA125, antígeno carbohidratado 125; CCS, escala de congestión clínica composite *congestion score*; DM, diabetes mellitus; FC, frecuencia cardiaca; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; FGE, filtrado glomerular estimado; FVIR, flujo venoso intrarenal; IC, insuficiencia cardiaca; IM, insuficiencia mitral; IT, insuficiencia tricúspide; NT-proBNP, porción amino-terminal del pro-peptido natriurético tipo B; HTA, hipertensión arterial; PAPS, presión sistólica estimada de la arteria pulmonar; PAS, presión arterial sistólica; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricúspide; VCI, vena cava inferior.

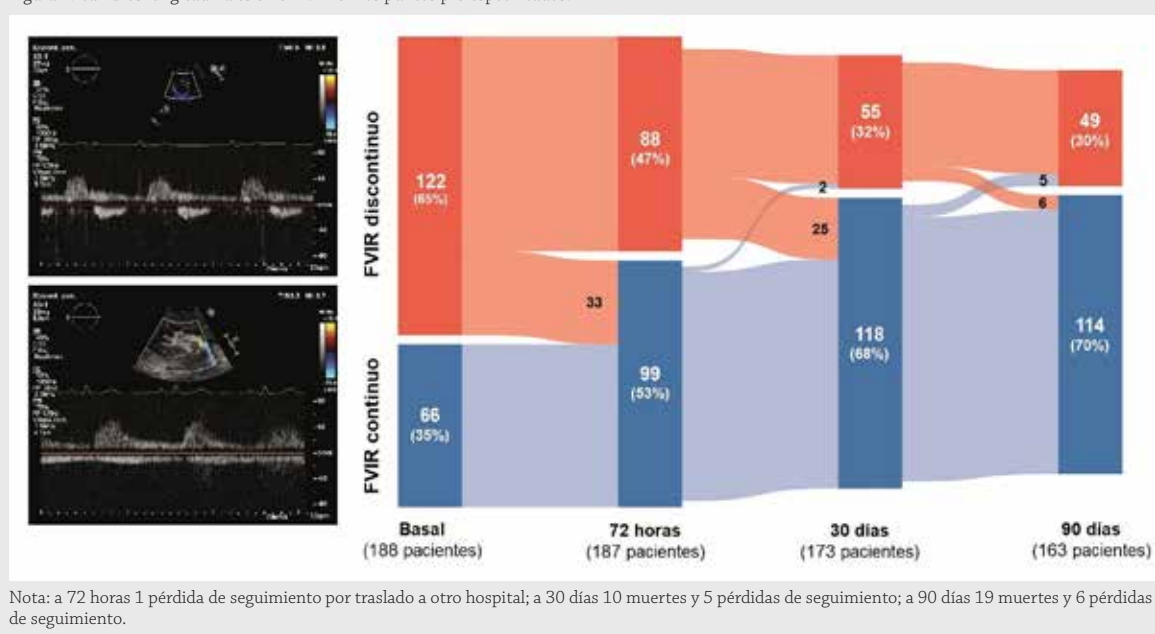
Tratamiento diurético y volumen de orina a 72 horas en base al FVIR basal

A 72 horas, los pacientes con FVIR basal discontinuo recibieron una mayor dosis mediana (RIQ) diaria y acumulada de equivalente de furosemida en comparación con los pacientes con FVIR basal continuo: 160 mg (80-250 mg) vs 80 mg (60-120 mg); $P < 0,001$, y 440 mg (250-750 mg) vs 260 mg (220-375 mg); $P < 0,001$; respectivamente. Además, comparado con los pacientes con FVIR continuo, el volumen acumulado de diuresis fue mayor en los pacientes con FVIR discontinuo (7100 mL [RIQ: 5000- 9250 mL] vs 6050 mL [RIQ: 4360-7600 mL]; $P = 0,001$). Sin embargo, la eficiencia diurética acumulada fue significativamente menor (1507 mL/40 mg equivalente de furosemida [RIQ: 926-2447 mL] vs 1997 mL/40 mg equivalente de furosemida [RIQ: 1312-3268 mL]; $P = 0,013$).

Trayectoria del FVIR

El FVIR mostró un comportamiento dinámico durante el ingreso y tras el alta, como se muestra en la **figura 1**. A 72 horas y 33 días, 33 (17,6%) y 25 (13,4%) pacientes transicionaron desde flujos discontinuos a continuos. Sin embargo, a 90 días, 30% de los pacientes permanecen con un FVIR discontinuo (**figura 1**).

Figura 1. Cambios longitudinales en el FVIR en los puntos pre-especificados.



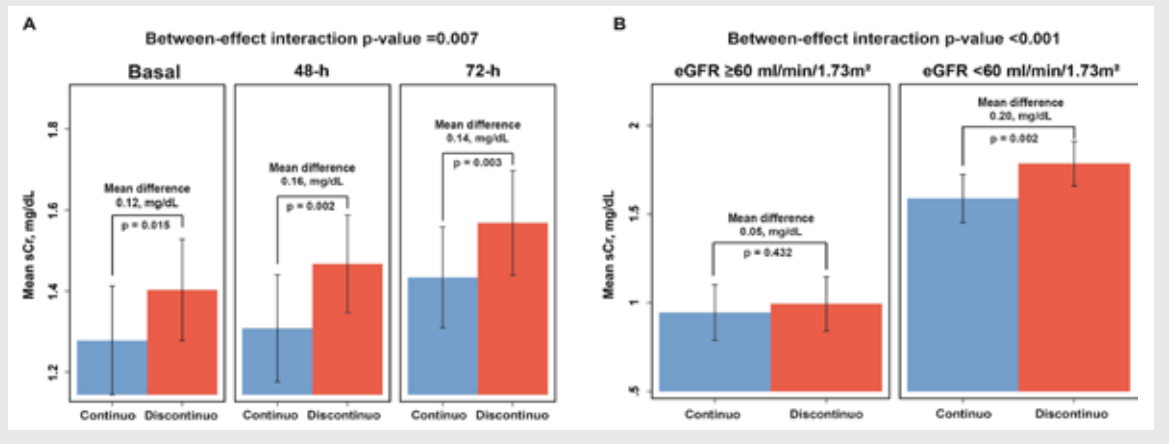
Cambios de función renal a 72 horas en base al FVIR

A 72 horas, un total de 25 (13,3%) pacientes desarrollaron un EFR (incremento de Crs $\geq 0,5$ mg/dL). Los pacientes con flujos discontinuos a 72 horas presentaban una incidencia mayor de EFR comparado con los pacientes con FVIR continuo ($n = 18$ de 25 [72%] vs $n = 7$ of 25 [28%]; $P = 0,008$). Tras ajuste multivariante y comparado con los pacientes con FVIR continuo, los pacientes con flujos persistentemente discontinuos a 72 horas ($n=89$; 47,3%) presentaban mayor probabilidad de EFR (OR: 3,90 [IC95%: 1,24-12,20]; $P = 0,020$). Sin embargo, esta asociación no era significativa en el grupo de pacientes que progresaba de un FVIR discontinuo a continuo a las 72 horas ($n = 33$ of 188 pacientes; 17,6%) (OR: 1,23 [IC95%: 0,21-7,30])

Cambios en el continuo de la Crs a 72 horas en base al FVIR longitudinal

Al evaluar la trayectoria de Crs como variable continua, los pacientes con flujos discontinuos, en comparación con los pacientes con flujos continuos, mostraron un mayor aumento de Crs a 72 horas (diferencia media global 0,14 mg/dL [IC95%: 0,06-0,22]; $P = 0,001$): a 24 horas (1,40 mg/dL [IC95%: 1,28-1,53 vs 1,28 mg/dL]; IC95%: 1,14-1,42 [diferencia media 0,12 mg/dL, IC95%: 0,02-0,23; Sidak-adjusted $P = 0,043$]), 2) 48 horas (1,47 mg/dL [IC95%: 1,34- 1,60 vs 1,31 mg/dL]; IC95%: 1,18-1,44 [diferencia media 0,16 mg/dL, IC95%: 0,06-0,26; Sidak-adjusted $P = 0,005$]); y 3) 72 horas (1,57 mg/dL [IC95%: 1,44-1,70 vs 1,43 mg/dL]; IC95%: 1,31-1,56 [diferencia media 0,14 mg/dL, IC95%: 0,05-0,23; Sidak-adjusted $P = 0,010$]) (**Figura 2A**).

Figura 2. Cambios en el continuo de la creatinina sérica (Cr_s) a 72 horas en base al FVIR longitudinal. (A) Cambios en el continuo de la creatinina sérica (Cr_s) a 72 horas en base al FVIR longitudinal. (B) Interacción entre la Cr_s longitudinal con el FVIR y el filtrado glomerular estimado (FGe) al ingreso.

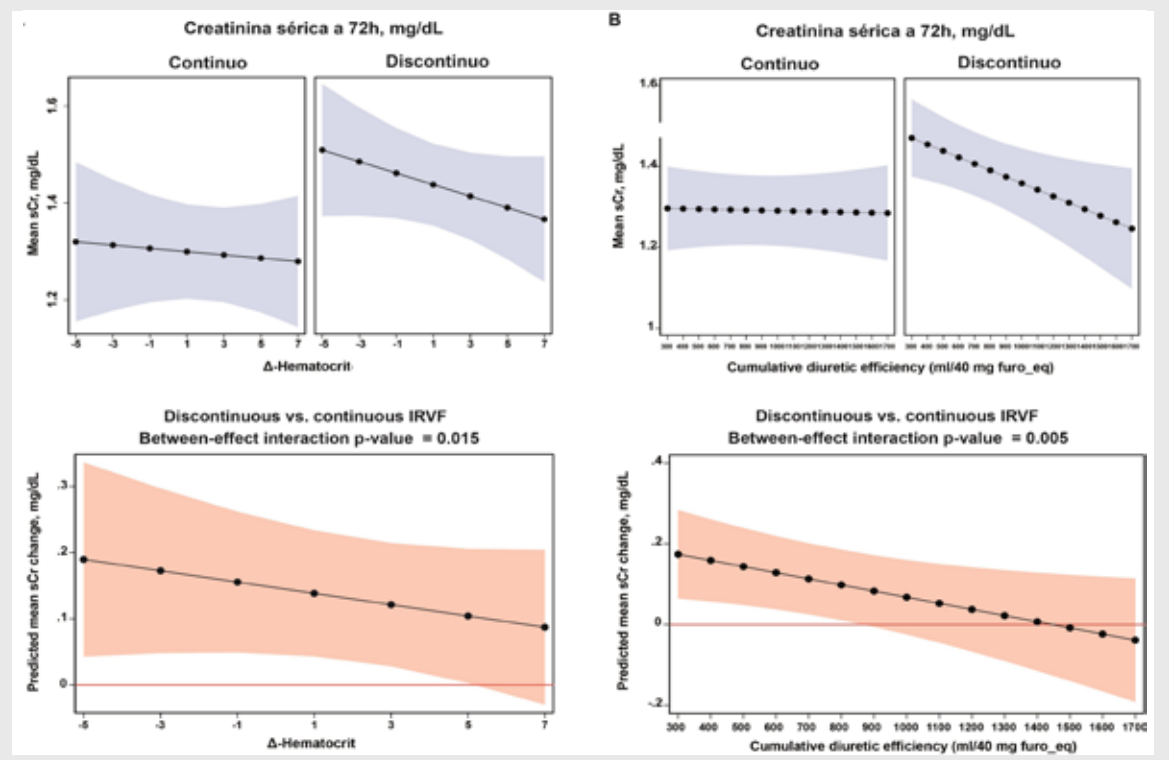


El impacto del FVIR en la creatinina estaba modulado por la función renal basal del paciente. Concretamente, un FVIR discontinuo se asociaba a mayores incrementos de Cr_s a 72 horas en pacientes con FGe basal <60 mL/min/1,73m² (diferencia media: 0,20 mg/dL [IC95%: 0,10-0,30]; Sidak adjusted P < 0,001) comparado con pacientes con FGe basal ≥60 mL/min/1,73m² (diferencia media: 0,05 mg/dL [IC95%: -0,07 – 0,17]; Sidak adjusted P = 0,676) (interacción P < 0,001) (Figura 2B).

Cambios observados en Cr_s en base al FVIR longitudinal y la descongestión

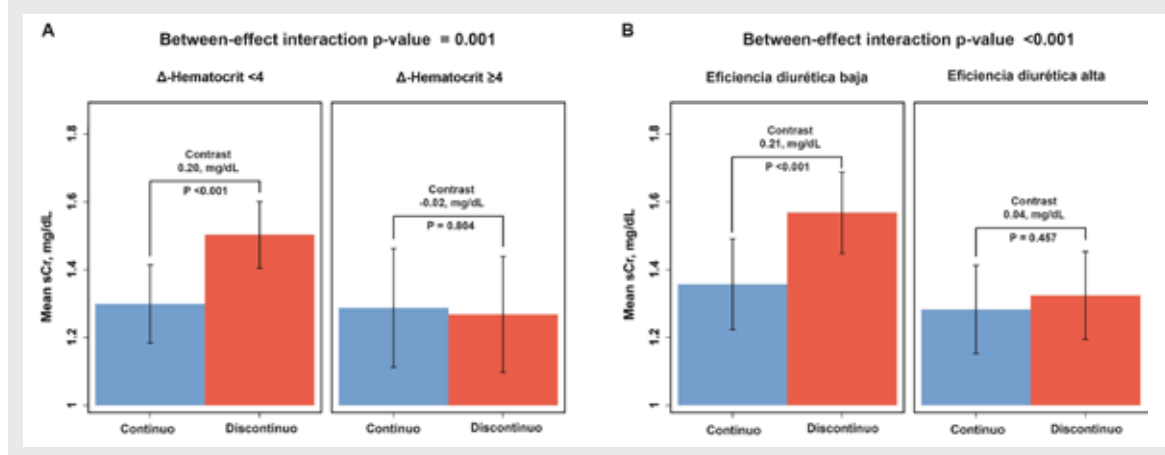
El cambio estimado en la Cr_s en las primeras 72 horas de ingreso estuvo influenciado de forma significativa por la respuesta diurética y la hemoconcentración (categorizada como por encima o por debajo de la media). De forma específica, un FVIR discontinuo se asoció con un incremento mayor de Cr_s en pacientes que no alcanzaron una adecuada hemoconcentración (Δ -hematocrito <4%: diferencia media: 0,20 mg/dL; Sidak-adjusted P = 0,001 vs Δ -hematocrito ≥4%: -0,02 mg/dL, Sidak-adjusted P = 0,955) (interacción P = 0,001) (Figura 3A) o respuesta diurética (eficiencia diurética <1,680 mL/40 mg; diferencia media: 0,21 mg/dL; Sidak-adjusted P < 0,001 vs eficiencia diurética ≥1,680 mL/40 mg; diferencia media: 0,04 mg/dL; Sidak-adjusted P = 0,708) (interacción P < 0,001) (Figura 3B). Este efecto

Figura 3. Cambios observados en la creatinina sérica en base al FVIR longitudinal y parámetros de descongestión a 72 horas. (A) Análisis en base a la hemoconcentración (Δ -hematocrito <4 vs ≥4). (B) Análisis en base a la eficiencia diurética (ED) baja vs. alta. ED alta definida como > mediana (1,680 mL/40 mg equivalente de furosemida).



también se observó al evaluar el cambio en la Crs estimada acorde a varios puntos concretos de cambio en el hematocrito y de eficiencia diurética. (Figuras 4A y 4B). En pacientes con FVIR discontinuo, a mayor hemoconcentración y menor eficiencia diurética, mayores incrementos de la Crs a 72 horas.

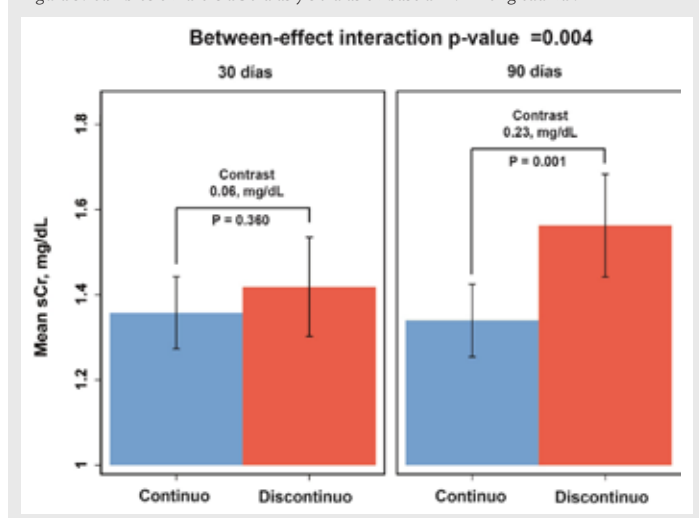
Figura 4. Cambios en la Crs a 72 horas en base a FVIR y parámetros de descongestión. (A) Análisis en base a cambios en el hematocrito. (B) Análisis en base a la eficiencia diurética.



Cambios de función renal a 30 días en base al FVIR

A 30 días, un total de 20 (11,6%) pacientes desarrollaron un aumento absoluto de la Crs ≥ 0.5 mg/dL (EFR). Los pacientes con FVIR discontinuo a 30 días presentaron una mayor incidencia de EFR comparado con los pacientes con FVIR continuo (n = 16 de 20 [80%] vs n = 4 de 20 [20%]; P = 0,001). Tras ajuste multivariante y en comparación con los pacientes con FVIR continuo, aquellos que presentaron un FVIR persistentemente discontinuo a 30 días tenían mayor probabilidad de EFR (OR: 5,76 [IC95%: 1,67-19,86]; P = 0,006)

Figura 5. Cambios en la Crs a 30 días y 90 días en base al FVIR longitudinal.

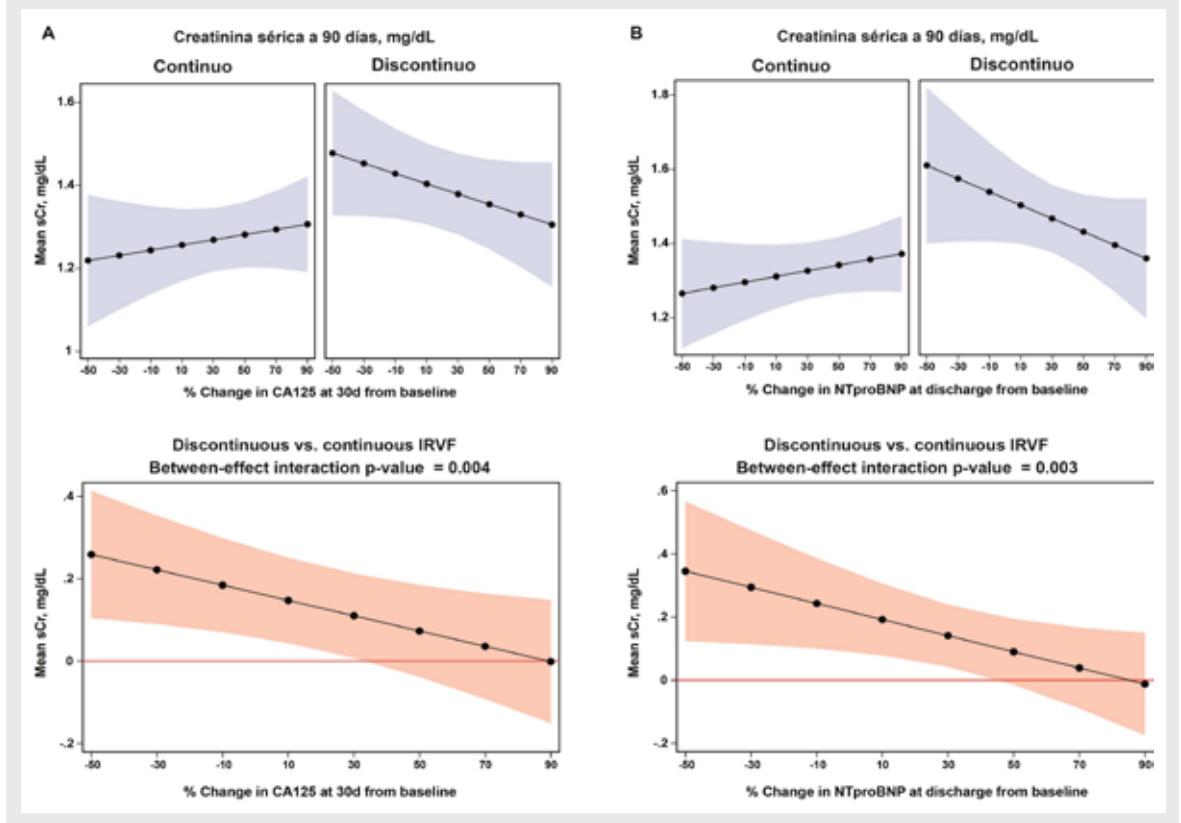


Cambios en el continuo de la Crs al alta en base al FVIR longitudinal

Al evaluar la trayectoria de la Crs como variable continua, los pacientes con FVIR discontinuo tras el alta también presentaron un incremento mayor en la Crs (diferencia media: 0,13 mg/dL [IC95%: 0,03-0,23]; P = 0,007). Esta diferencia no fue significativa a 30 días (1,42 mg/dL [IC95%: 1,30-1,53 vs 1,36 mg/dL]; IC95%: 1,27-1,44 [diferencia media: 0,06 mg/dL; IC95%: -0,06 a 0,20; Sidak-adjusted P = 0,511]) pero sí a 90 días (1,56 mg/dL [IC95%: 1,44-1,68 vs 1,33 mg/dL]; IC95%: 1,25-1,42

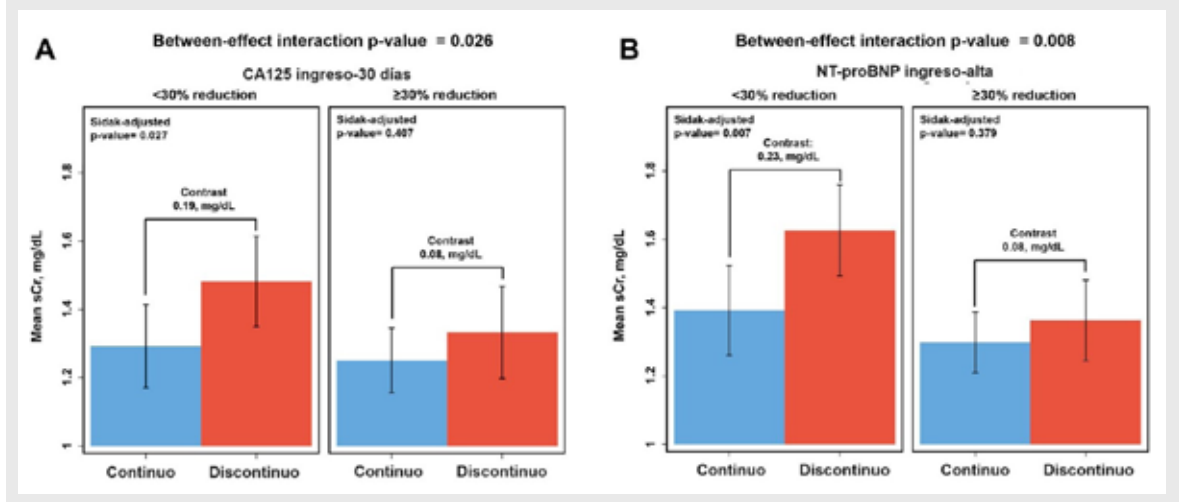
[diferencia media: 0,23 mg/dL; IC95%: 0,09-0,36; Sidak-adjusted P = 0,001]) (Figura 5). Cuando se analizó el efecto de la descongestión en la asociación entre los cambios dinámicos en el FVIR y los cambios en la Crs se halló una interacción significativa con el cambio porcentual en NT-proBNP (% cambio: ingreso - alta) y CA125 (% cambio: ingreso- 30 días). En pacientes con FVIR discontinuo, encontramos una asociación inversa entre Crs y cambio porcentual de NT-proBNP y CA125, con un menor incremento de Crs en aquellos con mayor reducción de biomarcadores (% cambio-NT-proBNP, interacción P=0,003; % cambio CA125 interacción P=0,004) (Figura 6A y 6B). Un efecto similar aparecía cuando se categorizaban los cambios en NT-proBNP y CA125 como por encima o por debajo del 30%. Un FVIR discontinuo se asoció a un mayor incremento en la Crs en los pacientes que no alcanzaban reducciones de al menos un 30% en NT-proBNP (reducción <30%, diferencia media: 0,23 mg/dL; Sidak-adjusted P = 0,007 vs reducción $\geq 30\%$, diferencia media: 0,08 mg/dL; Sidak-adjusted P = 0,379) (interacción P =

Figura 6. Cambios en la Crs a 90 días en base a FVIR y parámetros de descongestión. (A) Análisis en base a cambios porcentuales en NT-proBNP (% de diferencia entre ingreso y alta). (B) Análisis en base a cambios porcentuales en CA125 (% de diferencia entre ingreso y 30 días).



0,008) (Figura 7A) y CA125 (reducción <30%, diferencia media: 0,19 mg/dL; Sidak-adjusted P = 0,027 vs reducción ≥30%, diferencia media: 0,08 mg/dL; Sidak-adjusted P = 0,407) (interacción P = 0,026) (Figura 7B).

Figura 7. Cambios en la Crs a 90 días en base a FVIR y parámetros de descongestión. (A) Análisis en base a cambios porcentuales en CA125 entre el ingreso y 30 días (<30% vs. ≥ 30%). (B) Análisis en base a cambios porcentuales en NT-proBNP entre ingreso y alta (<30% vs. ≥ 30%).



DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este trabajo son: 1) aproximadamente dos tercios de los pacientes con ICA mostraban un FVIR discontinuo o congestivo en la fase precoz de la hospitalización; 2) el FVIR mostró un trayectoria dinámica, transicionando desde patrones congestivos a no congestivos, especialmente en el durante el ingreso y a 30 días; 3) los pacientes con FVIR persistentemente discontinuos a 72 horas y tras el alta presentaron un mayor incremento de Crs y una mayor probabilidad de EFR comparado

con los pacientes con FVIR continuo; y 4) la respuesta diurética y parámetros de descongestión (aumento en hematocrito, disminución de CA125 y NT-proBNP) modifican esta asociación de forma que se observan mayores aumentos de creatinina en pacientes con FVIR discontinuo con mala respuesta diurética y poca mejoría en marcadores de descongestión.

FVIR como marcador de nefropatía congestiva

Un estudio preliminar de Trpkov et al mostraron que un FVIR anormal al ingreso (evaluado con el índice de estasis venoso) se correlacionaba con la incidencia y severidad de empeoramientos de función renal en 21 pacientes hospitalizados por ICA (7). De forma similar, Husain-Syed et al reportaron un aumento no ajustado de Crs y cistatina C y un menor FGe, especialmente en pacientes en el tercil más alto de índice de estasis venoso, en una cohorte de pacientes con hipertensión pulmonar establecida o sospechada (6). Yamamoto et al mostraron una disminución del FGe únicamente en pacientes con un FGe discontinuo en el seguimiento (8). Sin embargo, una limitación importante de este estudio fue su diseño retrospectivo en el que el análisis del FVIR no se realizaba en puntos pre-especificados. Otros investigadores no han encontrado asociación entre FVIR y EFR (5, 8).

Nuestros resultados aportan evidencia robusta que apoya el papel del FVIR como potencial marcador de nefropatía congestiva ya que este trabajo representa: 1) un estudio prospectivo y multicéntrico con medición seriada del FVIR y la Crs en puntos pre-especificados; 2) la primera descripción de la asociación entre la trayectoria longitudinal de la Crs a lo largo del tiempo y sus modificaciones en base a la trayectoria del FVIR; y 3) la primera descripción de la influencia de la eficiencia diurética o la descongestión a la hora de prevenir o revertir los empeoramientos de función renal en pacientes con congestión renal objetivada.

Como el sistema venoso post-glomerular y la red tubular son sistemas de baja presión y el riñón es un órgano encapsulado, los aumentos de la presión intersticial renal mediados por congestión venosa o compresión extrínseca (por ejemplo por hipertensión intra-abdominal) pueden causar compresión y oclusión de venas y túbulos con el consiguiente incremento en la presión de la porción eferente del capilar glomerular (1,19,20). El incremento resultante en la presión tubular proximal y la reducción en el flujo arterial pueden eventualmente llegar a reducir el gradiente de presión hidrostática transcápilar y afectar al FGe (21). Sin embargo, no todos los pacientes con congestión renal desarrollan un descenso clínicamente expresivo en la función renal porque los riñones son capaces de preservar el FGe a través de una serie de mecanismos (22). De hecho, aunque los individuos con FVIR persistentemente discontinuo a 72 horas y 30 días presentaron una probabilidad mayor de presentar empeoramientos de función renal, sólo 13,3% y 11,6% de los pacientes, respectivamente, cumplieron con la definición de EFR. De forma similar, al evaluar la trayectoria longitudinal ajustada de Crs en base a los cambios del FVIR, observamos como la Cr aumentaba en mayor magnitud en pacientes con FVIR discontinuo, especialmente en aquellos que partían de un FGe basal <60 mL/min/1,73 m². Esto refleja el papel crítico de la reserva funcional renal basal y el impacto negativo de la congestión persistente.

Implicaciones clínicas

Existe un reconocimiento creciente de que los empeoramientos de función renal ligeros a moderados en pacientes hospitalizados por ICA que se acompañan de una adecuada eficiencia diurética, la implementación de medicación modificadora de la enfermedad y mejoría del estatus de la IC no se acarrean un peor pronóstico (17,23,24). Sin embargo, cuando ocurren en la fase tardía de la hospitalización o tras el alta, su relevancia pronóstica difiere, especialmente cuando se asocia a congestión residual (17). En este estudio, mostramos como la asociación entre un FVIR discontinuo y la probabilidad de EFR durante los primeros días de ingreso y a 30 días dejaba de ser significativa en el subgrupo de pacientes que transicionaban de un FVIR discontinuo a continuo. Este aspecto quedaba de nuevo corroborado en pacientes con FVIR discontinuo con buena respuesta diurética y mayor evidencia de descongestión y que mostraron un menor incremento ajustado de Crs. Por el contrario, este efecto no se observó en los pacientes con FVIR continuo. Por tanto, nuestros hallazgos sugieren que el FVIR podría ser útil para identificar a pacientes con congestión renal en los que una estrategia diurética agresiva pudiese mitigar la ocurrencia de EFR, quizá mitigando el riesgo de eventos adversos futuros. Esta hipótesis requiere validación en futuros estudios.

Limitaciones

Existen algunas limitaciones en este trabajo. Primero, debido a la falta de aleatorización, aunque los médicos a cargo del paciente eran ciegos al resultado del FVIR, no se puede excluir un sesgo de operador. Segundo, debido al tamaño muestral limitado, algunos resultados negativos pueden ser causa de una potencia estadística insuficiente. Tercero, no se midió el FVIR en el momento del alta, pudiendo ser útil para evaluar el grado exacto de congestión residual renal en dicho momento y su impacto en los objetivos evaluados. No obstante, esta decisión fue tomada para garantizar la homogeneidad de los puntos de medida pre-especificados. Cuarto, no se realizaron medidas hemodinámicas invasivas ni de la presión intraabdominal, por lo que no se pueden establecer relaciones directas entre el FVIR con parámetros como presiones de llenado o presión intraabdominal. Sexto, no se dispuso de un laboratorio de ecocardiografía independiente que revisara las imágenes adquiridas.

CONCLUSIONES

Durante los primeros días de un ingreso por ICA y en el periodo precoz tras el alta un FVIR congestivo se asocia a mayores incrementos de Crs y mayor incidencia de EFR. Este aumento de Crs fue mayor en aquellos pacientes con función renal basal alterada. Una buena respuesta diurética y/o la mejoría en parámetros de descongestión atenúan esta asociación. Se requieren más estudios que confirmen el papel del FVIR como marcador de nefropatía congestiva.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Ningún conflicto de interés relativo al contenido de este estudio por parte de sus autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Husain-Syed F, Gröne H-J, Assmus B, et al. Congestive nephropathy: a neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Fail.* 2021;8:183–203.
2. de la Espriella R, Cobo M, Santas E, et al. Assessment of filling pressures and fluid overload in heart failure: an updated perspective. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2023;76:47–57.
3. Tang WHW, Kitai T. Intrarenal venous flow: a window into the congestive kidney failure phenotype of heart failure? *J Am Coll Cardiol HF.* 2016;4:683–686.
4. Ter Maaten JM, Dauw J, Martens P, et al. The effect of decongestion on intrarenal venous flow patterns in patients with acute heart failure. *J Card Fail.* 2021;27:29–34.
5. Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical implications of intrarenal hemodynamic evaluation by Doppler ultrasonography in heart failure. *J Am Coll Cardiol HF.* 2016;4:674–682.
6. Husain-Syed F, Birk H-W, Ronco C, et al. Doppler-derived renal venous stasis index in the prognosis of right heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013584.
7. Trpkov C, Grant ADM, Fine NM. Intrarenal Doppler ultrasound renal venous stasis index correlates with acute cardio-renal syndrome in patients with acute decompensated heart failure. *CJC Open.* 2021;3:1444–1452.
8. Yamamoto M, Seo Y, Iida N, et al. Prognostic impact of changes in intrarenal venous flow pattern in patients with heart failure. *J Card Fail.* 2021;27:20–28.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129–2200.
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726.

11. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79: 1757–1780.
12. Nijst P, Martens P, Dupont M, et al. Intrarenal flow alterations during transition from euolemia to intravascular volume expansion in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol HF*. 2017;5:672–681.
13. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32:1–64.
14. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*. 2013;34:835–843.
15. Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, et al. Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:365–368.
16. Mongia SK, Rawlins ML, et al. Performance characteristics of seven automated CA 125 assays. *Am J Clin Pathol*. 2006;125:921–927.
17. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22: 584–603.
18. Spiegel R, Teeter W, Sullivan S, et al. The use of venous Doppler to predict adverse kidney events in a general ICU cohort. *Crit Care*. 2020;24: 615.
19. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Voors AA, et al. Renal compression in heart failure: the renal tamponade hypothesis. *J Am Coll Cardiol HF*. 2022;10:175–183.
20. de la Espriella R, Santas E, Zegri Reiriz I, et al. Quantification and treatment of congestion in heart failure: a clinical and pathophysiological overview. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022;42:145–162.
21. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, et al. Altered hemodynamics and end-organ damage in heart failure: impact on the lung and kidney. *Circulation*. 2020;142:998–1012.
22. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394:1949–1964.
23. McCallum W, Tighiouart H, Testani JM, et al. Acute kidney function declines in the context of decongestion in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol HF*.

PREMIO SVC

A la mejor:

**COMUNICACIÓN
SOBRE CARDIOPATÍA
ISQUÉMICA**

Con el título:

**PREDICCIÓN DE TROMBO
VENTRICULAR IZQUIERDO
TRAS UN EPISODIO DE
IAMCEST BASADO EN
VARIABLES CLÍNICAS,
ECOCARDIOGRÁFICAS Y
ELECTROCARDIOGRÁFICAS
FÁCILMENTE ACCESIBLES**

Predicción de trombo ventricular izquierdo tras un episodio de IAMCEST basado en variables clínicas, ecocardiográficas y electrocardiográficas fácilmente accesibles

Autores:

Carlos Bertolin-Boronat MD¹, Víctor Marcos-Garcés MD, PhD^{1,2}, Hector Merenciano-González MD¹, Nerea Perez MSc², Jose Gavara PhD^{2,3}, Maria P. Lopez-Lereu MD PhD⁴, Jose V. Monmeneu MD PhD⁴, Cesar Rios-Navarro MSc², Elena de Dios MSc⁵, Ana Gabaldon-Pérez MD¹, Diego Iraola MD¹, Silvia Mínguez Díaz de Alda MD¹, David Moratal PhD³, Francisco J. Chorro MD PhD^{1,2,5,6}, Vicente Bodi MD PhD^{1,2,5,6,#}

Afiliaciones:

¹Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España.

²Instituto de investigación médica - INCLIVA, Valencia, España.

³Centro de Biomateriales e Ingeniería de Tejidos, Universitat Politècnica de València. Valencia, España.

⁴Unidad de resonancia magnética. ASCIRES, Valencia, España.

⁵Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia, España ⁶Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), Madrid, España.

Correspondencia:

Profesor Vicente Bodi MD, PhD, FACC, FESC. Av. Blasco Ibañez 17, 46010, Valencia, España
Número de teléfono: +34-96-1973500. Correo electrónico: vicente.Bodi@uv.es

RESUMEN

Introducción y objetivos. El trombo ventricular izquierdo (TVI) es una complicación grave tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). Nuestro objetivo fue estratificar el riesgo de desarrollar TVI en base a variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas fácilmente accesibles.

Métodos. Nuestro registro incluyó pacientes con IAMCEST reperfundido que se sometieron a una RMC precoz y otra tardía. Se registraron las características clínicas basales y se realizó una ecocardiografía antes del alta, además de analizarse el ECG durante el ingreso. Se realizaron análisis univariados y multivariados para verificar la asociación de las variables estudiadas con el TVI por RMC en los primeros 6 meses después del IAMCEST.

Resultados. De los 377 pacientes con IAMCEST, el TVI fue detectado en 29 (7,7%). Los predictores de TVI en el análisis multivariado fueron el infarto anterior, la FEVI y las ondas Q con elevación del ST residual (Q-eST). El mejor punto de corte para predecir el TVI fue una FEVI $\leq 48\%$ y > 2 derivaciones con Q-eST. Los pacientes con

infarto anterior y cualquier otro factor de riesgo tenían una prevalencia de TVI del 14,3%. En el grupo con infarto anterior, FEVI \leq 48% y Q-eST en > 2 derivaciones se objetivó TVI en el 26,5% de los pacientes.

Conclusiones. El TVI tras un IAMCEST puede predecirse mediante variables fácilmente accesibles, lo que podría ayudar a seleccionar a los pacientes que tras un IAMCEST deberían someterse a una RMC para la detección de TVI.

Palabras clave: Elevación del ST; infarto agudo de miocardio, resonancia magnética cardiaca, tamaño infarto, función ventricular izquierda; trombo ventricular izquierdo

INTRODUCCIÓN

El trombo ventricular izquierdo (TVI) es una complicación poco frecuente pero grave tras un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)¹⁻³. En la etapa pretrombolítica, hasta en un 60% de los pacientes se detectaba la presencia de trombo intraventricular^{4,5}. Por suerte, el riesgo de desarrollar esta complicación se ha ido reduciendo progresivamente a medida que se han implementado estrategias de reperfusión emergente en el IAMCEST. Aunque la ecocardiografía con y sin contraste es la prueba de imagen más disponible y más utilizada tras un episodio de IAMCEST, un número significativo de casos con TVI pasa desapercibido con esta técnica. Afortunadamente, el TVI puede ser detectado con resonancia magnética cardiaca (RMC) mediante secuencias de realce tardío de gadolinio (RTG), considerándose el “patrón oro” (“*gold standard*”) para su diagnóstico. Sin embargo, la selección de pacientes a los que debería realizarse esta técnica para la detección de TVI todavía no está definida. Nuestro objetivo fue estratificar el riesgo de desarrollar TVI en base a variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas fácilmente accesibles durante el ingreso para ayudar a seleccionar aquellos pacientes que, tras un episodio de IAMCEST, deberían someterse a una RMC para la detección de TVI.

MÉTODOS

Nuestro registro incluyó pacientes con IAMCEST reperfundido que se sometieron a una RMC precoz (1 semana) y otra tardía (6 meses) por indicación clínica. Se utilizaron secuencias de RTG para analizar la presencia de TVI. Se registraron las características clínicas basales y se realizó una ecocardiografía antes del alta, registrándose la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI, %), los diámetros telediastólico y telesistólico del VI (mm), el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE, mm), las velocidades de las ondas E y A (m/s) y el diámetro anteroposterior de la aurícula izquierda (mm). Se analizó el ECG durante el ingreso y se registró la elevación máxima y mínima del segmento ST (mm), la resolución del segmento ST (%) y el número de derivaciones con onda Q y elevación del segmento ST >1 mm (Q-eST).

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra para analizar la distribución normal de los datos. Para las variables paramétricas continuas, los datos se expresaron como media \pm desviación estándar y se analizaron mediante la prueba t de Student. Las variables continuas no paramétricas se presentaron como mediana más rango intercuartílico y se compararon con la prueba U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se presentaron como porcentaje y se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Se realizaron análisis univariados para identificar las variables basales, ecocardiográficas y del ECG asociadas con la presencia de TVI mediante RMC en los primeros 6 meses después del IAMCEST. Se realizó un modelo de regresión logística binaria multivariante para evaluar la asociación de variables con la presencia de TVI mediante RMC en los primeros 6 meses después del IAMCEST. Las variables con un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariado se incluyeron como cofactores en el modelo multivariante. Se utilizó un modelo jerárquico para evitar el sobreajuste de las variables. Las variables continuas se transformaron en variables dicotómicas mediante el índice de Youden. De acuerdo con las variables que predijeron de manera independiente el

Tabla 1. Características basales de la cohorte completa y en pacientes con y sin TVI en los primeros 6 meses tras el IAMCEST,

	Todos los pacientes (n=377)	Pacientes sin TVI (n=348)	Pacientes con TVI (n=29)	Valor de la p
Variables clínicas				
Edad, años	58,51±11,64	58,42±11,58	59,62±12,46	0,59
Sexo varón, n (%)	309 (82)	282 (91)	27 (93,1)	0,11
Diabetes mellitus, n (%)	75 (19,9)	69 (19,8)	6 (20,7)	0,91
Hipertensión, n (%)	174 (46,2)	158 (45,4)	16 (55,2)	0,31
Hipercolesterolemia, n (%)	171 (45,4)	158 (45,4)	13 (44,8)	0,95
Fumador, n (%)	225 (59,7)	206 (59,2)	19 (65,5)	0,51
Clase Killip ≥2, n (%)	50 (13,3)	44 (12,6)	6 (20,7)	0,22
Tiempo a la reperusión, min	195 [130-315]	194 [130-310]	245,5 [153,75-376,25]	0,11
Infarto anterior, %	202 (53,6)	176 (50,6)	26 (89,7)	<0,001
Flujo TIMI antes de la ICP, n (%)				
0	189 (50,3)	172 (49,4)	17 (58,6)	0,76
1	21 (5,6)	20 (5,7)	1 (3,4)	
2	40 (10,6)	38 (10,9)	2 (6,9)	
3	127 (33,7)	118 (33,9)	9 (32)	
Flujo TIMI después de la ICP, n (%)				
0	5 (1,3)	5 (1,4)	0 (0)	0,002
1	1 (0,3)	0 (0)	1 (3,4)	
2	26 (6,9)	22 (6,3)	4 (13,8)	
3	345 (91,5)	321 (92,2)	24 (82,8)	
Pico de creatina quinasa, ng/ml	250,82 [64,5-300]	172,5 [64-290]	295 [245-470]	0,01
Puntuación de riesgo GRACE	137,12±29,1	137,07±29,53	137,62±23,8	0,92
Puntuación de riesgo TIMI	2 [1-4]	2 [1-4]	3 [2-4]	0,04
Variables ecocardiográficas				
FEVI, %	54,11±10,88	54,68±10,67	47,28±11,34	<0,001
Diámetro telesistólico del VI, mm				
	52,31±5,86	52,16±5,83	53,76±6,05	0,19
Diámetro telesistólico del VI, mm				
	34,79±6,46	34,41±6,2	38,52±7,82	0,02
TAPSE, mm				
	21,23±3,67	21,22±3,72	21,27±3,35	0,97
Velocidad onda E, m/s				
	0,73±0,18	0,73±0,19	0,71±0,17	0,61
Velocidad onda A, m/s				
	0,7±0,16	0,7±0,16	0,68±0,19	0,51
Diámetro Aurícula izquierda, mm				
	36,01±10,24	36,02±10,61	36±5,7	0,99
Variables ECG				
Q-eST (número de derivaciones)	1 [0-3]	1 [0-2,75]	3 [1-4,5]	<0,001
Máximo Sum eST, mm	9 [6-15]	9 [5-14]	15 [7,5-23,5]	<0,001
Mínimo Sum eST, mm	2 [0-4]	2 [0-4]	4 [2-8]	<0,001
Resolución ST, %	75,03±26,89	76,06±26,54	62,65±28,35	0,01

Las variables categóricas se presentan como un número (porcentaje). Las variables continuas paramétricas se presentan como media ± desviación estándar. Las variables continuas no paramétricas se presentan como mediana [rango intercuartil]. En los pacientes con fibrilación auricular en el momento de la ecocardiografía, las velocidades de las ondas E y A no se consideraron para el análisis.

Abreviaturas: FEVI = Fracción de eyección ventrículo izquierdo; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; ICP = Intervencionismo coronario percutáneo; Q-eST = Onda Q y elevación residual del ST >1 mm; Sum-eST = Sumatorio de la elevación del ST; TAPSE = Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction; VI = Ventrículo izquierdo; TVI = Trombo ventricular izquierdo.

TVI mediante RMC en los primeros 6 meses después de un IAMCEST, se crearon varias categorías de riesgo y se analizó la prevalencia de TVI en cada categoría.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) para el análisis estadístico. Se consideró significativo un valor de p<0,05.

RESULTADOS

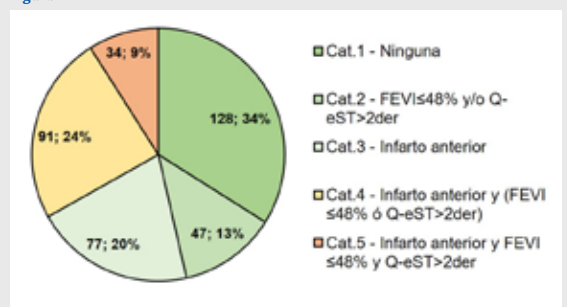
La cohorte final estuvo compuesta por 377 pacientes con IAMCEST (edad media de 57,51±11,64 años, 82% varones) (Tabla 1). Se detectó TVI en 29 (7,7%) pacientes mediante RMC durante los primeros 6 meses posteriores al IAMCEST. Los predictores de TVI en el análisis multivariado (Tabla 2) fueron el infarto anterior (HR 4,57 [1,28-16,29], p=0,02), la FEVI por ecocardiografía (HR 0,97 [0,93-0,99] en %, p=0,04) y la Q-eST (HR 1,33

Tabla 2. Análisis multivariado para predecir TVI en los primeros 6 meses tras el IAMCEST.

	Modelo 1: variables clínicas		Modelo 2: variables clínicas + ecocardiográficas		Modelo 3: Variables clínicas + ecocardiográficas + ECG	
	HR (IC95%)	Valor de la p	HR (IC95%)	Valor de la p	HR (IC95%)	Valor de la p
Variables clínicas						
Infarto anterior, %	6,15 [1,79-21,004]	0,004	6,35 [1,84-21,94]	0,003	4,57 [1,28-16,29]	0,02
Flujo TIMI después de ICP, %	0,87 [0,38-1,9]	0,73	-	-	-	-
Pico creatina quinasa, ng/ml	0,98 [0,99-1,0]	0,86	-	-	-	-
Puntuación riesgo TIMI	0,98 [0,78-1,2]	0,86	-	-	-	-
Variables ecocardiográficas						
FEVI, %	-	-	0,96 [0,92-0,99]	0,02	0,97 [0,93-0,99]	0,04
Diámetro telesistólico del VI, mm						
	-	-	*	*	-	-
Variables ECG						
Q-Est, número de derivaciones	-	-	-	-	1,33 [1,06-1,67]	0,01
Máximo Sum eST, mm	-	-	-	-	1,04 [0,99-1,1]	0,09
Mínimo Sum eST, mm	-	-	-	-	1,07 [0,9-1,26]	0,46
Resolución ST, %	-	-	-	-	0,99 [0,97-1,02]	0,65

Abreviaturas: FEVI = fracción de eyección ventrículo izquierdo; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; IC95%= intervalo de confianza al 95%; ICP = intervencionismo coronario percutáneo; Q-eST= onda Q y elevación residual del ST >1 mm; Sum-eST = sumatorio de la elevación del ST; TAPSE = desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo; TIMI = Thrombolysis in Myocardial Infarction; VI = ventrículo izquierdo; TVI= trombo ventricular izquierdo.

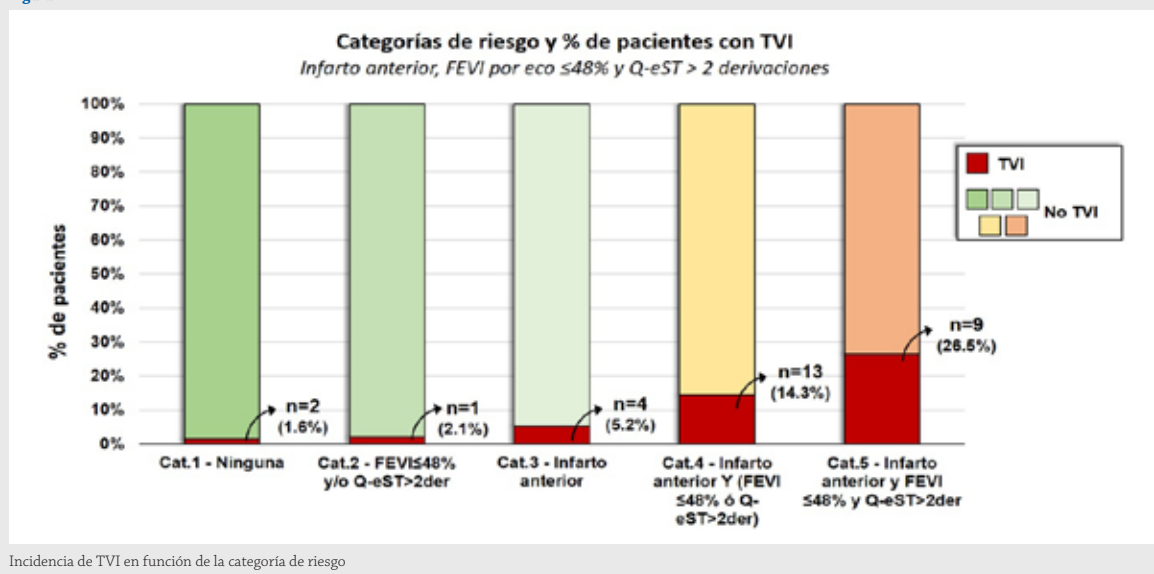
Figura 1



Categorías de riesgo de TVI y distribución de los pacientes (n; %)
 Abreviaturas: Cat= categorías; FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 Q-eST= Ondas Q y elevación del ST residual >1 mm.
 Abreviaturas: Cat= categorías; FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 Q-eST= Ondas Q y elevación del ST residual >1.

[1,06-1,67] por derivación, $p=0,01$). Se dicotomizaron las variables FEVI por ecocardiografía (mejor punto de corte: $\leq 48\%$) y Q-eST (mejor punto de corte: > 2 derivaciones) y se definieron varias categorías de riesgo para el TVI (Figura 1). En pacientes con 0 o 1 factor de riesgo la prevalencia de TVI osciló entre el 1,6% y el 5,2% (en caso de infarto anterior y ningún otro factor de riesgo). Los pacientes con infarto anterior y cualquier otro factor de riesgo tenían una prevalencia de TVI del 14,3%. Sin embargo, la mayor prevalencia se encontró en pacientes con infarto anterior, FEVI por ecocardiografía $\leq 48\%$ y Q-eST en > 2 derivaciones (Figura 2). En este grupo ($n=34$, 9% de la cohorte) se encontró TVI en el 26,5% de los pacientes.

Figura 2



Incidencia de TVI en función de la categoría de riesgo

DISCUSIÓN

Según nuestros resultados, la presencia de TVI en los 6 primeros meses tras un IAMCEST puede predecirse mediante variables clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas fácilmente accesibles antes del alta. En primer lugar, la variable clínica de infarto anterior (en la mayor parte de los casos, por oclusión trombótica aguda de la arteria coronaria descendente anterior) se ha relacionado con la aparición de TVI en estudios similares^{1,2,6}. Esta afectación regional supone una marcada extensión del infarto y habitualmente la implicación del ápex ventricular, lo cual parece tener un papel importante en el desarrollo del TVI⁷. En un estudio con 201 pacientes, se observó que la disfunción apical fue el parámetro que mejor predecía esta complicación, superando incluso a la FEVI por ecocardiografía durante el ingreso⁷. En segundo lugar, la FEVI $\leq 48\%$ fue otro predictor independiente de TVI según nuestros resultados. La función ventricular se ha descrito como predictor de TVI en otros estudios tanto por ecocardiografía como por RMC^{8,9}. En tercer lugar, la presencia de > 2 derivaciones con ondas Q y elevación residual del ST fue el punto de corte más óptimo para predecir el TVI. La presencia de ondas Q se ha relacionado clásicamente con el tamaño del infarto¹⁰⁻¹² y en el contexto del IAMCEST se ha descrito como un predictor independiente de mortalidad¹³. Además, nuestro grupo de investigación mostró previamente que la presencia de ondas Q y elevación de ST residual ≥ 2 derivaciones tras el IAMCEST se asocia con una menor supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), una FEVI más reducida y un mayor tamaño del infarto en la valoración por RMC en fase crónica¹⁴. En nuestro estudio, los pacientes con estas tres variables afectadas de forma concomitante (infarto anterior, FEVI $\leq 48\%$ y Q-eST en > 2 derivaciones) identifica al subgrupo con mayor

riesgo de presentar TVI en los primeros seis meses. En concreto, más de una cuarta parte de los pacientes con estas características presentaron TVI durante el seguimiento. En un ámbito sanitario que tiende cada vez más hacia la medicina de precisión, estos datos permitirían redirigir recursos (en este caso, para la técnica de RMC) a aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar esta grave complicación. El diagnóstico preciso es fundamental debido al impacto pronóstico y la necesidad de terapias específicas.

La presencia de trombo ventricular, especialmente aquellos con mayor movilidad y protrusión, se asocia con embolismos sistémicos¹⁵. Aunque se acepta que el riesgo es máximo en las primeras dos semanas tras el infarto, el TVI puede presentarse en cualquier momento a lo largo del seguimiento¹⁶. La incidencia de embolización sistémica en un estudio reciente fue del 16% a 5 años¹⁷, y se ha observado que los pacientes afectados de TVI presentan cuatro veces más riesgo de embolismo sistémico en comparación con pacientes sin esta complicación¹⁸.

El tratamiento más recomendado para el manejo del trombo ventricular izquierdo es la anticoagulación con fármacos anti-vitamina K (AVK), como el acenocumarol o la warfarina, debido a una mayor experiencia clínica. Sin embargo, la necesidad de un control frecuente de INR, las interacciones con alimentos o medicamentos y la dificultad para alcanzar un rango de anticoagulación adecuado son las principales limitaciones de los AVK. Actualmente, se ha demostrado que el TVI puede resolverse también con el tratamiento con fármacos anticoagulantes orales directos¹⁹⁻²². Estos fármacos han obtenido buenos resultados en casos clínicos²³, y en metaanálisis de series de casos, donde han demostrado ser no inferiores a los AVK en términos de resolución de trombos y no presentar diferencias en el riesgo de accidente cerebrovascular o embolia en el seguimiento²⁴⁻²⁶. No obstante, y dada la falta de evidencia científica sólida derivada de ensayos clínicos aleatorizados, su uso en esta indicación debe considerarse exploratorio y limitarse a casos concretos. Aunque la anticoagulación en el TVI ha demostrado reducir de forma significativa el riesgo de embolismos sistémicos e ictus^{17,27}, el tratamiento individualizado es particularmente importante en estos pacientes dado que la práctica totalidad se encuentra de forma concomitante en tratamiento con fármacos antiplaquetarios, prescritos tras el IAMCEST, con el consecuente riesgo hemorrágico asociado¹⁶. La American Heart Association propone una duración de la anticoagulación de 3 meses²⁸, mientras que las guías europeas proponen una duración de 6 meses²⁹. No obstante, la duración de la anticoagulación podría prolongarse en caso de persistencia del TVI en el control con prueba de imagen.^{28,29}

Respecto al diagnóstico, en la actualidad los datos sobre la incidencia de TVI en la era de la reperfusión se encuentran en un amplio rango entre el 3 y el 15%. Las grandes diferencias en la incidencia de TVI entre los estudios se debe al momento del diagnóstico del TVI y, fundamentalmente, al método diagnóstico empleado. En un meta-análisis reciente con 10.076 pacientes en la era de la reperfusión la tasa de trombo intraventricular fue del 2.7% mediante ecocardiografía (9.1% en pacientes con infarto anterior)³⁰. En otros estudios con ecocardiografía con y sin contraste la incidencia se sitúa en torno al 4%^{7,31}. No obstante, la RMC es la técnica "gold standard" para la detección de trombo intraventricular. Esta técnica tiene una sensibilidad del 88% y una especificidad cercana al 100% cuando se compara con la confirmación patológica o quirúrgica³². Debido a su carácter avascular, el trombo no capta contraste y se puede diferenciar fácilmente de la pared miocárdica y la sangre intraventricular en secuencias de realce tardío de gadolinio potenciadas en T1. En nuestro estudio la incidencia de TVI tras un episodio de IAMCEST por RMC fue del 7,7%, una cifra muy similar a la descrita en otros estudios similares^{9,33}. Se ha demostrado que la sistematización del uso de la RMC podría ayudar a detectar más trombos intraventriculares en pacientes postinfarto. En un metaanálisis de 2.072 pacientes con IAMCEST estudiados con RMC tras el evento agudo, la incidencia de trombo intraventricular fue del 6,3% en toda la cohorte, 12,2% en pacientes con infarto anterior y 19,2% en pacientes con infarto anterior y FEVI <50%⁶. Es más, el riesgo de embolismo es similar para los trombos detectados simultáneamente por ecocardiografía transtorácica y RMC que para los detectados sólo por RMC pero no detectados en la

ecocardiografía¹⁸. Es evidente, por tanto, que con la estrategia rutinaria actual basada únicamente en ecocardiografía transtorácica antes del alta la mayor parte de los trombos intraventriculares no son diagnosticados y pasan desapercibidos.

Con estos datos, podría defenderse una estrategia basada en realizar RMC a todos los pacientes tras un IAMCEST: de esta forma, diagnosticaríamos prácticamente todos los trombos intraventriculares. No obstante, esta estrategia sería inviable en la práctica clínica habitual, dado que el alto coste y la relativamente baja disponibilidad de la RMC impediría su generalización en toda la población con IAMCEST. La alternativa que proponemos, tanto nosotros como otros autores, es seleccionar a aquellos pacientes que presenten un mayor riesgo de presentar esta complicación y realizar la RMC sólo en estos casos. De esta forma se ahorrarían costes y se priorizaría el uso de esta técnica de imagen avanzada en los pacientes de mayor riesgo, y, por lo tanto, que más se beneficiarían de la misma. En este sentido, se dispone de datos sobre modelos predictivos de trombo ventricular izquierdo postinfarto. Con datos previos de nuestro grupo de investigación, los pacientes con infarto anterior y FEVI por RMC inferior al 50% tenían el mayor riesgo de trombo intraventricular postinfarto, hasta un 20%⁹. En un estudio reciente, mediante el uso de un score combinado se obtiene una muy buena capacidad de detección de trombo intraventricular tres días tras el IAMCEST (área bajo la curva: 0,93). Este score incluye como parámetros a determinar el infarto anterior (arteria coronaria descendente anterior como responsable del infarto), una FEVI mediante ecocardiografía inferior al 42%, una troponina T ultrasensible pico superior a 6200 ng/L y una proteína C reactiva ultrasensible superior a 72 mg/L³⁴. Aunque se trata de un buen modelo predictivo para la predicción precoz de TVI, su utilidad clínica estaría limitada en centros que utilicen este subtipo de troponina T ultrasensible, siendo preciso realizar determinaciones seriadas de la misma para obtener la troponina pico. Por otro lado, la proteína C reactiva ultrasensible tras un IAMCEST no es un parámetro que se analice de forma sistemática en todos los centros hospitalarios. En nuestra opinión, un modelo basado en variables rutinarias fácilmente accesibles antes del alta sería el más adecuado. En ese sentido, nuestro modelo propone analizar tres variables sencillas y fácilmente accesibles en práctica clínica habitual (infarto anterior, FEVI por ecocardiografía y Q-eST en el ECG pre-alta realizado sistemáticamente a todos los pacientes) para estratificar el riesgo de TVI y seleccionar a los pacientes que más se benefician de un estudio con RMC para detectar esta complicación.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones que se deben considerar. Por un lado, se trata de un estudio observacional, por lo que no hay grupo de intervención y es más susceptible a diferentes sesgos. Por ejemplo, incluir solamente a los pacientes con dos RMC sucesivas (una RMC a la semana y otra a los 6 meses) podría suponer un sesgo de selección que podría influir en la incidencia de TVI, así como en la capacidad de predicción de nuestro modelo. Puede existir también un sesgo de supervivencia, dado que pudo haber pacientes con infartos extensos con alta probabilidad de desarrollo de TVI que fallecieron precozmente tras el IAMCEST. En tercer lugar, nuestro estudio es unicéntrico, por lo que sería deseable confirmar los resultados en una cohorte externa de validación. No obstante, la incidencia de TVI en nuestro estudio es similar a otros con RMC^{6,7,9}, incluyendo estudios multicéntricos³⁵, lo que respalda la idea de que nuestros hallazgos reflejan adecuadamente la situación real del TVI. A pesar de todo, debido al bajo tamaño muestral y las limitaciones previamente descritas, los hallazgos de nuestra investigación deberían interpretarse con cautela y consideramos que harían falta más estudios relacionados con este tema para confirmar nuestros resultados

CONCLUSIONES

La aparición de TVI mediante RMC en los primeros 6 meses después del IAMCEST puede predecirse mediante variables clínicas (infarto anterior), ecocardiográficas (FEVI) y ECG (Q-eST) fácilmente disponibles antes del alta. Más de la cuarta parte de los pacientes con infarto anterior, FEVI por ecocardiografía $\leq 48\%$ y Q-eST en >2 derivaciones presentó TVI detectado por RMC. Este hallazgo podría ayudar a seleccionar a los pacientes que tras un IAMCEST deberían someterse a una RMC para la detección de TVI.

CONFLICTOS DE INTERÉS

No hay conflictos de interés que declarar

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III y los Fondos Europeos de Desarrollo Regional FEDER (ayudas PI20/00637, CIBERCV16/11/00486, CIBERCV16/11/00420, CIBERCV16/11/00479, y un contrato CM21/00175 a V.M.-G.), por la Conselleria de Educación de la Generalitat Valenciana (PROMETEO/2021/008), por la Sociedad Española de Cardiología (beca SEC/FEC-INV-CLI 21/024) y por una ayuda a Grupos Emergentes (GE 2023) de la Conselleria de Innovación, Universidades, Ciencia y Sociedad Digital de la Generalitat Valenciana (CIGE/2022/26). El Dr. Gavara acredita financiación de la Agencia Estatal de Investigación (beca FJC2020-043981-I/AEI/10.13039/501100011033). El Dr. Moratal ha recibido financiación de la Conselleria d'Educació, Investigació, Cultura i Esport de la Generalitat Valenciana (becas AEST/2019/037, AEST/2020/029).

BIBLIOGRAFÍA

1. Camaj A, Fuster V, Giustino G, et al. Left Ventricular Thrombus Following Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(10):1010-1022.
2. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, et al. Left Ventricular Thrombus After Acute Myocardial Infarction: Screening, Prevention, and Treatment. *JAMA Cardiol*. 2018;3(7):642.
3. Di Odoardo LAF, Stefanini GG, Vicenzi M. Uncertainties about left ventricular thrombus after STEMI. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(6):381-382.
4. Funke Küpper AJ, Verheugt FWA, Peels CH, et al. Left ventricular thrombus incidence and behavior studied by serial two-dimensional echocardiography in acute anterior myocardial infarction: left ventricular wall motion, systemic embolism and oral anticoagulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;13(7):1514-1520.
5. Asinger RW, Mikell FL, Elsperger J, et al. Incidence of Left-Ventricular Thrombosis after Acute Transmural Myocardial Infarction: Serial Evaluation by Two-Dimensional Echocardiography. *N Engl J Med*. 1981;305(6):297-302.
6. Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72.
7. Weinsaft JW, Kim J, Medicherla CB, et al. Echocardiographic Algorithm for Post-Myocardial Infarction LV Thrombus. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(5):505-515.
8. Boivin-Proulx LA, Ieroncig F, Demers SP, et al. Contemporary incidence and predictors of left ventricular thrombus in patients with anterior acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(4):558-565. d
9. Cambronero-Cortinas E, Bonanad C, Monmeneu JV, et al. Incidence, Outcomes, and Predictors of Ventricular Thrombus after Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction by Using Sequential Cardiac MR Imaging. *Radiology*. 2017;284(2):372-380. d
10. Ideker RE, Wagner GS, Ruth WK, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *The American Journal of Cardiology*. 1982;49(7):1604-1614.
11. Ward RM, White RD, Ideker RE, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. *The American Journal of Cardiology*. 1984;53(6):706-714.
12. Roark SF, Ideker RE, Wagner GS, et al. Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. *The American Journal of Cardiology*. 1983;51(3):382-389.
13. Kosmidou I, Redfors B, Crowley A, et al. Prognostic implications of Q waves at presentation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: An analysis of the HORIZONS-AMI study. *Clin Cardiol*. 2017;40(11):982-987.
14. Merenciano-González H, Marcos-Garcés V, Gavara J, et al. Residual ST-segment elevation to predict long-term clinical and CMR-derived outcomes in STEMI. *Sci Rep*. 2022;12(1):21813.
15. Visser CA, Kan G, Meltzer RS, et al. Embolic potential of left ventricular thrombus after myocardial infarction: A two-dimensional echocardiographic study of 119 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;5(6):1276-1280.

16. Massussi M, Scotti A, Lip GYH, et al. Left ventricular thrombosis: new perspectives on an old problem. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(2):158-167.
17. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, et al. Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2018;39(3):201-208.
18. Velangi PS, Choo C, Chen KHA, et al. Long-Term Embolic Outcomes After Detection of Left Ventricular Thrombus by Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging: A Matched Cohort Study. *Circ: Cardiovascular Imaging*. 2019;12(11):e009723.
19. Mano Y, Koide K, Sukegawa H, et al. Successful resolution of a left ventricular thrombus with apixaban treatment following acute myocardial infarction. *Heart Vessels*. 2016;31(1):118-123.
20. Seecheran R, Seecheran V, Persad S, et al. Rivaroxaban as an Antithrombotic Agent in a Patient With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Left Ventricular Thrombus: A Case Report. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*. 2017;5(1):232470961769799.
21. Makrides CA. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Reports*. Published online October 26, 2016:bcr2016217843. d
22. Nagamoto Y, Shiomi T, Matsuura T, et al. Resolution of a left ventricular thrombus by the thrombolytic action of dabigatran. *Heart Vessels*. 2014;29(4):560-562.
23. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, et al. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(12):1590-1592.
24. Fang S, Zhu BZ, Yang F, et al. Direct Oral Anticoagulants Compared with Vitamin K Antagonists for Left Ventricular-Thrombus: A Systematic Review and Meta-analysis. *CPD*. 2022;28(23):1902-1910.
25. Kitano T, Nabeshima Y, Kataoka M, et al. Therapeutic efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: Systematic review and meta-analysis. Van Rein N, ed. *PLoS ONE*. 2021;16(7):e0255280.
26. Da Silva Ferreira H, Lima Lopes J, Augusto J, et al. Effect of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists or warfarin in patients with left ventricular thrombus outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2023;42(1):63-70.
27. Low CJ, Leow AST, Syn NLX, et al. Outcomes of left ventricular thrombosis in post-acute myocardial infarction patients stratified by antithrombotic strategies: A meta-analysis with meta-regression. *International Journal of Cardiology*. 2021;329:36-45.
28. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, et al. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(15).
29. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39(2):119-177.
30. Robinson AA, Jain A, Gentry M, et al. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:554-559.
31. Rehan A, Kanwar M, Rosman H, et al. Incidence of post myocardial infarction left ventricular thrombus formation in the era of primary percutaneous intervention and glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. A prospective observational study. *Cardio-vasc Ultrasound*. 2006;4(1):20.
32. Srichai MB, Junor C, Rodriguez LL, et al. Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: A comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation. *American Heart Journal*. 2006;152(1):75-84.
33. Phan J, Nguyen T, French J, et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus formation following acute ST-segment elevation myocardial infarction: A serial cardiac MRI study. *IJC Heart & Vasculature*. 2019;24:100395.
34. Holzknrecht M, Reindl M, Tiller C, et al. Clinical Risk Score to Predict Early Left Ventricular Thrombus After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2021;14(1):308-310. d
35. Delewi R, Nijveldt R, Hirsch A, et al. Left ventricular thrombus formation after acute myocardial infarction as assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology*. 2012;81(12):3900-3904.

PREMIO SVC

A la mejor:

**COMUNICACIÓN
SOBRE
ECOCARDIOGRAFÍA Y
OTRAS TÉCNICAS DE
IMAGEN**

Con el título:

**IMPACTO DE LA SOSPECHA DE
ENDOCARDITIS INFECCIOSA
EN EL LABORATORIO DE
ECOCARDIOGRAFÍA EN UN
HOSPITAL TERCIARIO.**

Impacto de la sospecha de endocarditis infecciosa en el laboratorio de ecocardiografía en un hospital terciario

Autores:

Alberto Carrión Cavero¹, José Leandro Pérez Boscá¹, Ana Payá Chaume¹, Andrés Cubillos Arango¹, Sonia Cardona Mulet¹, Adrián Valverde Tavira¹, Mykola Harvat¹, Josep Gradolí Palmero¹, Josep Melero Ferrer¹, Rafel Payá Serrano¹.

¹Hospital General Universitario de Valencia, Valencia. España.

Autor para Correspondencia:

Alberto Carrión Cavero. Avenida de la cruz 11-10. Museros 46136, Valencia. España. acarrioncavero@gmail.com

RESUMEN

Introducción y objetivos: La ecocardiografía transtorácica (ETT) juega un papel fundamental en la identificación de la endocarditis infecciosa (EI). Se pretendió valorar el impacto de la sospecha EI en un laboratorio de ecocardiografía de un hospital terciario, así como valorar la aplicabilidad de los criterios Duke modificados (CDM) para guiar la necesidad de un estudio de imagen.

Métodos: Se recogieron manualmente las peticiones enviadas al laboratorio de imagen para excluir EI. Se clasificaron las solicitudes en función de la presencia de los CDM hasta el momento de la petición de la ETT. Los criterios se clasificaron en mayores (M): hemocultivos (HC) positivos para microorganismo típicos, HC positivos de repetición o HC o serología positivos de *Coxiella Burnetii*); y menores (m): (fiebre sin foco, fenómenos embólicos, fenómenos inmunitarios, evidencia microbiológica, condición predisponente), clasificándose así en 4 grupos: EI definida (2M, 1M + 3m ó 5m), EI posible (1M+ 1-2m, o 3-4m), sospecha intermedia (1M + 0m o 0M + 2m) y sospecha baja (0M + 0-1m).

Resultados: Se recogieron 186 peticiones de ETT con sospecha de EI en un seguimiento de 365 días. Se estableció el diagnóstico de EI definitiva en 14 casos con una ratio de 13,28 ETT/caso positivo. El número de estudios positivos según las categorías pretest fue del: 100% en EI definida, 21,28% en EI posible, 4,35% en sospecha intermedia y 0% en sospecha caso baja.

Conclusiones: Los CDM tienen rentabilidad no sólo diagnóstica, sino también para guiar la necesidad de un estudio de ETT, permitiendo su uso en la probabilidad pretest disminuir el volumen de técnicas de imagen innecesarias.

Palabras clave: Endocarditis infecciosa, imagen cardiaca, criterios de Duke modificados, ecocardiografía.

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa (EI) se define como una infección del tejido endocárdico. Constituye actualmente una enfermedad con un gran impacto en la morbimortalidad del paciente. Datos del 2019 muestran una incidencia estimada de 13,8 casos por cada 100000 habitantes, con unas muertes atribuibles a nivel mundial de 663000, centrándose la mayor incidencia, prevalencia y mortalidad en la población mayor a 75 años¹. En este contexto, un diagnóstico precoz se hace necesario de cara a aumentar las posibilidades de un pronóstico favorable.

La ecocardiografía transtorácica (ETT) juega un papel fundamental en la identificación de la EI. Su amplia disponibilidad e inocuidad han extendido ampliamente su uso en el cribado de la EI. La sensibilidad de esta técnica de imagen para la detección de vegetaciones está en torno al 70%, reduciéndose al 50% cuando se trata de la evaluación de válvulas protésicas o dispositivos electrónicos intracardiacos². El estudio ecocardiográfico debe realizarse con precocidad una vez la sospecha clínica de EI está establecida, pues el retraso diagnóstico está en relación con una mayor desestructuración de la anatomía valvular, la probabilidad de eventos embólicos, así como el requerimiento de una cirugía cardíaca³. Ahora bien, una sospecha clínica baja a la hora de solicitar esta prueba de imagen puede llevar a un uso indebido de los recursos sanitarios, disminuyendo su rentabilidad diagnóstica y originando una serie de costos innecesarios. Recientemente, han sido publicadas las nuevas guías europeas de endocarditis infecciosa⁴, incidiendo en la necesidad de un manejo multidisciplinar de estos pacientes con la creación de un “Endocarditis Team”. De hecho, no solo se recomienda (IB) la derivación de pacientes con de casos complicados a centros que cuenten con este grupo de trabajo multidisciplinar (disponibilidad de cirugía cardíaca), sino que incluso en aquellos casos no complicados también se recomendaría una comunicación entre el centro de origen y el centro con Endocarditis Team para valorar conjuntamente los casos y mejorar el pronóstico de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivos

En este trabajo, se pretende analizar el impacto que tiene la sospecha de un diagnóstico de EI en un laboratorio de imagen y el grado de sospecha clínica con la que están fundamentadas las peticiones del estudio de imagen utilizando los CDM.

Objetivos principales:

1. Analizar el volumen de peticiones de ETT generadas durante el periodo de seguimiento para descartar el diagnóstico de EI.
2. Clasificar las peticiones en función del grado de sospecha utilizando los CMD para establecer 4 categorías de probabilidad pretest, valorando posteriormente su correlación con el diagnóstico de EI.

Objetivos secundarios:

1. Analizar la demora entre la petición de un estudio ecocardiográfico y su realización en nuestro laboratorio de imagen.
2. Estudiar las características demográficas de la población a estudio, así como los principales servicios generadores de petición.
3. Estudiar la necesidad de un estudio de ecocardiografía transesofágica (ETE) por presencia de hallazgos inconcluyentes en el estudio ETT.
4. Valorar el uso de la ETE en nuestro centro en pacientes portadores de prótesis valvular o dispositivos electrónicos intracardiacos.

Se trata de un estudio prospectivo y de carácter descriptivo. Se recogieron desde abril de 2022 hasta abril de 2023 las peticiones enviadas al laboratorio de imagen para excluir EI. Se revisaron las evoluciones hospitalarias para recoger datos clínicos, microbiológicos y de imagen a cerca del curso clínicos de los pacientes. Se clasificaron las solicitudes en función de la presencia de los criterios de Duke modificados hasta el momento de la petición de la ETT.

Criterios mayores:

1. HC positivos separados para microorganismo típicos: Estreptococos orales, Streptococo galloyticus (bovis), Staphylococo aureus, Enterococo faecalis, grupo HACEK.
2. Microorganismos compatibles con EI continuamente positivos en los HC: ≥ 2 cultivos positivos en muestras separadas $> 12h / \geq 4$ cultivos separados por al menos 1h entre el primer y último.
3. HC o serología positivos de Coxiella Burnetii

Criterios menores (m):

1. Fiebre sin foco
2. Fenómenos embólicos
3. Fenómenos inmunitarios
4. Evidencia microbiológica que no cumpla con los requisitos de criterio mayor
5. Condición predisponente: prótesis valvular, dispositivo electrónico intracardiaco (DEI) o uso de drogas por vía parenteral.

Con el uso de los anteriores criterios, se establecieron 4 categorías de probabilidad pretest antes del diagnóstico por imagen para el diagnóstico de EI:

1. EI definida: 2M, 1M + 3m, 5m)
2. EI posible (1M+ 1-2m, 3-4m)
3. Sospecha intermedia (1M + 0m, 0M + 2m)
4. Sospecha baja (0M + 0-1m).

RESULTADOS

Se recogieron 186 peticiones de ETT con sospecha de EI en un periodo prospectivo de seguimiento de 365 días, de los cuales 250 fueron laborales. Ello supuso un volumen de 0,76 peticiones por día laborable, con una demora media desde su petición hasta su realización 1,29 días. Esta demora se redujo a 0,83 días al descartar 16 peticiones realizadas un viernes (no se realizan ecocardiografías regladas durante el fin de semana en nuestro hospital) y 2 casos con aislamiento SARS-COV2 + en los que se tuvo que postponer la realización del estudio. En lo que respecta a las características basales, la población a estudio se caracterizó por una edad media de 67 años y ser predominantemente varones (69,8%). Los servicios con mayor volumen de peticiones generadas están representados en la **Figura 1**, siendo los más frecuentes Medicina Interna-Enfermedades infecciosas con un 43% y UCI con un 15,4%. La **tabla 1** recoge la frecuencia con la que los diferentes criterios de Duke fueron indicados para la realización de

Figura 1: Distribución gráfica de las peticiones generadas para descartar el diagnóstico de endocarditis infecciosa en función del servicio médico solicitante.

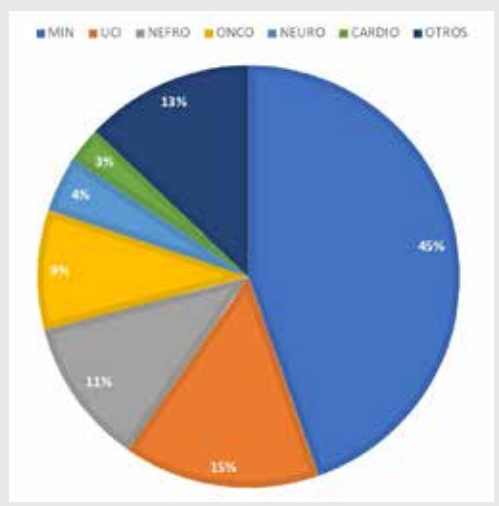


Tabla 1. Frecuencia absoluta de los criterios de Duke Modificados reflejados en las peticiones de ecocardiografía.

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
HC positivos separados para microorganismo típicos	Evidencia microbiológica que no cumple con los criterios mayores N= 69
HC continuamente positivos para microorganismos compatibles	
HC o serología positivos para Coxiella Burnetii N= 48	
	Fiebre sin foco N= 132
	Fenómenos vasculares N= 26
	Fenómenos inmunitarios N= 1
	Factor predisponente (prótesis valvulares, DEI, uso drogas vía parenteral) N= 27

HC: hemocultivos; DEI: dispositivo de estimulación intracardiaco.

Tabla 2. Definición de las diferentes categorías de riesgo pretest, así como el volumen de peticiones pertenecientes a cada grupo.

CATEGORÍA PRETEST	COMBINACIÓN DE CRITERIOS	VOLUMEN DE PETICIONES
EI definida	1M+3m; 5m	N= 1 (0,54%)
EI probable	1M+1/2m; 0M + 3/4m	N= 47 (25,26%)
Sospecha intermedia	1M; 0M + 2m	N= 69 (37,1%)
Sospecha baja	0M + 0/1m	N= 69 (37,1%)

EI: endocarditis infecciosa; M: criterio mayor; m: criterio menor.

Tabla 3. Distribución de los casos confirmados de endocarditis infecciosa durante el seguimiento en función de la categoría de riesgo pretest.

GRUPO DE RIESGO	CASOS EI
EI definida	N= 1 (100%)
EI probable	N= 10 (21,28%)
Sospecha intermedia	N= 3 (4,35%)
Sospecha baja	N= 0 (0%)

EI: endocarditis infecciosa.

un estudio de imagen, siendo el motivo de solicitud más frecuentemente reportado la fiebre sin foco (reflejado en el 71% de las peticiones). La **tabla 2** recoge las 4 categorías de probabilidad pretest y su definición, indicando el porcentaje de peticiones respecto al total englobadas en cada categoría. Solamente el 25,8% de las peticiones se clasificaron en una probabilidad pretest de EI definida o probable, mientras que el 74,2% pertenecían a las categorías de sospecha intermedia o baja. La **Tabla 3** muestra la distribución de los casos confirmados de endocarditis infecciosa. Se estableció el diagnóstico de EI definitiva en 14 casos con una ratio de 14,9 ETT/paciente positivo. 1 caso correspondió a la categoría de EI definida (100% de las peticiones positivas en esta categoría), 6 casos al grupo de EI probable (36 peticiones, 16,7% positivas) y 3 casos a sospecha intermedia (58 peticiones, 5,15% positivas), mientras que no se identificó ningún caso positivo en la categoría de sospecha baja (54 peticiones) que supusieron un 36,2% del total de estudios realizados. La ETT en nuestro centro tuvo una buena sensibilidad diagnóstica de la ETT. Los casos confirmados de EI fueron informados inicialmente como positivos en el 78,6%, como inconcluyentes en el 14,3% y negativa en el 7,1% (único caso de ETT y ETE negativos con necesidad de PET-TAC). Se realizaron un total de 43 ETE. 11 exploraciones se realizaron en los casos con diagnóstico final de EI con la intención de descartar complicaciones locales, valorar la competencia valvular y planificar el abordaje quirúrgico), 10 exploraciones para completar estudios no concluyentes en la ETT y hasta 22 casos en casos con un estudio previo de ETT informado como sin hallazgos compatibles con EI. Entre las peticiones de pacientes con prótesis valvulares, DEI y prótesis + DEI, el estudio de ETE fue realizado en un 66%, 55% y 66% de los casos respectivamente. Finalmente, ningún paciente con ETT negativa resultó ser un falso negativo, a excepción de un 1 caso cuyo diagnóstico se confirmó con PET-TAC.

DISCUSIÓN

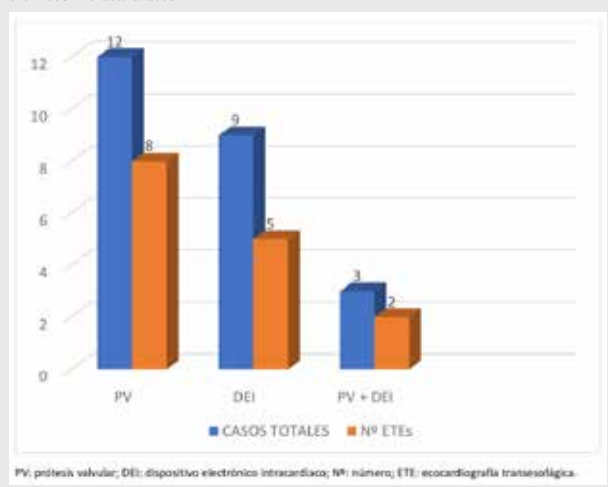
Con la realización del presente trabajo hemos evidenciado como los CMD, además de su uso en establecer el diagnóstico de la EI, pueden ser útiles a la hora de seleccionar el paciente al que se debe solicitar un examen de ecocardiografía. En nuestro estudio, ningún paciente a los que se le solicitó una ETT cumpliendo antes de la misma solamente uno o ningún criterio menor resultó ser diagnosticado finalmente de EI. En la línea de este dato, el 37,1% de las peticiones generadas durante el año de seguimiento podrían haberse evitado, con el consiguiente impacto en la optimización de los recursos sanitarios que ello tendría. La ratio de ETT solicitadas y EI diagnosticadas fue menor en los subgrupos de EI definitiva (1 ETT/caso positivo) y EI probable (4,7 ETT/caso positivo), respecto a los subgrupos de Sospecha Intermedia (23 ETT/caso positivo) y Sospecha Baja (69 ETT para ningún caso positivo), demostrando pues que, aunque la ecocardiografía sea la técnica de imagen de elección en el cribado de esta enfermedad, la sospecha clínica es fundamental para optimizar su rendimiento.

En el Registro Europeo de Endocarditis Infecciosa (EURO-ENDO)⁵, la forma de presentación más frecuente de un cuadro de endocarditis infecciosa fue la fiebre de origen desconocido (FOD). En nuestro estudio, el criterio más reportado (hasta en el 71% de las peticiones) para descartar EI con ecocardiografía

grafía fue también la FOD. La microbiología es el único criterio diagnóstico mayor disponible de EI previo a la imagen cardiaca. Destaca que solamente un 26% de las peticiones se acompañaban de hemocultivos positivos para microorganismos típicos o de repetición (criterio mayor), mientras que el 37% tenían hemocultivos positivos que cumplían características de criterio menor y el 37% restante de peticiones tenía hemocultivos negativos. Las peticiones con mayor grado de rentabilidad fueron aquellas que además de presentar FOD, presentaban microbiología positiva con datos de criterio mayor.

Las recientes guías europeas de EI⁴ establecen la ETT como primera técnica de imagen (recomendación I grado de evidencia B) ante la sospecha de EI. No obstante, el término “sospecha de EI” no queda definido por el cumplimiento de unos ítems determinados en dichas guías de práctica clínica, quedando su definición a cargo del facultativo. En la actualidad, con el objetivo de optimizar el uso de las técnicas de imagen para el diagnóstico de EI, se encuentran disponibles diferentes scores clínicos que ayudan a establecer si la sospecha clínica justifica la realización de un ETT. En el caso de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se han desarrollado los scores VIRSTA, PREDICT y POSITIVE, con una sensibilidad de 78% (IC 95%, 66-87%), 85% (IC 95%, 76-92%), y 99% (IC 95%, 96-100%), respectivamente, con un valor predictivo negativo del 93% (IC 95%, 83-96%), 95% (IC 95% 91-97%), y 99% (IC 95%, 95-100%), respectivamente⁶. Otro score validado disponible es el HANDCOC⁷ para la bacteriemia por *Streptococcus spp.* La implementación de este tipo de scores podría ayudar a optimizar el rendimiento de las técnicas de imagen, especialmente en hospitales con un gran volumen de peticiones.

Figura 2: Representación gráfica del número de ecocardiografías transesofágicas realizadas en los grupos de pacientes con prótesis valvulares y/o dispositivos electrónicos intracardiacos.



En lo que respecta a la ETE, nuevamente las actuales guías europeas⁴ dan una recomendación clase I (grado de evidencia B) a su realización en aquellos pacientes con sospecha clínica de EI cuando sean portadores de válvulas protésicas o DEI. También se han desarrollado scores para guiar la necesidad de un estudio transesofágico. El score DENOVA⁸, validado para la bacteriemia por *Enterococcus faecalis*, establece un punto de corte ≥ 3 para indicar una ETE. Analizando en nuestro trabajo el volumen de ecografía transesofágica realizada, ésta se llevó en el 66% de los pacientes con prótesis cardiacas, 55% de los pacientes con DEI y 66% de los pacientes con DEI y prótesis (figura 1). Como limitación del estudio, no se valoró en que grupo de sospecha se realizaron estas exploraciones, por lo que, aunque el porcentaje de pacientes con prótesis valvulares no alcance el 100% (recomendación de las guías), pensamos que seguramente los pacientes a los que no se les realizó serían aquellos

con un grado de sospecha bajo y un estudio de ETT normal. Muestra de ello sería que, a lo largo del seguimiento del estudio solo se confirmó un caso de falso negativo con la ETT, caso que requirió de un estudio PET-TAC para su diagnóstico pues también resultó negativo la exploración transesofágica.

Es sabido que el retraso en el diagnóstico aumenta las probabilidades de complicaciones locales y mala evolución³. El tiempo medio ajustado de demora en nuestro hospital desde que se generó la petición de imagen hasta que se realizó fue de 0,83 días para un volumen de 0,76 peticiones/día laborable, intentando favorecer de este modo al diagnóstico precoz y contribuyendo a un mejor pronóstico de nuestros pacientes.

Como principales limitaciones del estudio, pese a su carácter prospectivo es un estudio descriptivo. Las actuales guías clínicas⁴ recogen una serie de scores para guiar la solicitud de una prueba de imagen en función del tipo de microorganismo positivo en el hemocultivo. Sería interesante a raíz de los datos arrojados por el presente trabajo, plantear la realización de un score de riesgo utilizando los criterios modificados de Duke para guiar la indicación de una ETT en el cribado de EI, y estudio su sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de la misma.

CONCLUSIONES:

La imagen cardiaca supone un pilar fundamental para el despistaje de la EI. La probabilidad de un estudio positivo para EI se relacionó con las categorías de riesgo pretest, siendo útiles pues los criterios de Duke para seleccionar aquellas peticiones de imagen con un mayor rendimiento diagnóstico. Los CMD permitieron clasificar una categoría de probabilidad baja en la que no se identificó ningún caso, pudiéndose haber ahorrado el 37,1% de las peticiones generadas para descartar EI, con el consiguiente impacto que hubiera tenido en la optimización de los recursos sanitarios. La ETT tuvo una buena sensibilidad diagnóstica en nuestro centro, reafirmando como la técnica de imagen de elección en el cribado de EI. La ETE tuvo un papel fundamental en completar el estudio de casos no concluyentes, así como en la valoración de pacientes con prótesis valvulares o DEI.

BIBLIOGRAFÍA

1. Momtazmanesh S, Saeedi Moghaddam S, Malakan Rad E, et al. Global, regional, and national burden and quality of care index of endocarditis: the global burden of disease study 1990–2019. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29: 1287–1297.
2. Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: A contemporary update. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jan;20(1):31–35.
3. Chambers J, Sandoe J, Ray S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014;100:524–527.
4. Victoria Delgado, Nina Ajmone Marsan, Suzanne de Waha, et al. ESC Scientific Document Group , 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis: Developed by the task force on the management of endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Nuclear Medicine (EANM), *European Heart Journal*, 2023;., ehad193.
5. Habib G, Erba PA, Iung B, et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222–3232.
6. Van der Vaart TW, Prins JM, Soetekouw R, et al. Prediction rules for ruling out endocarditis in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2022;74:1442–1449.
7. Berge A, Krantz A, Ostlund H, et al. The DENOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial *Enterococcus faecalis* bacteremia where echocardiography is not necessary. *Infection* 2019;47:45–50. <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1208-3>
8. Chamat-Hedemand S, Bruun NE, Ostergaard L, et al. Proposal for the use of echocardiography in bloodstream infections due to different streptococcal species. *BMC Infect Dis* 2021;21:689.

PREMIO SVC

A la mejor:

**COMUNICACIÓN
SOBRE
HEMODINÁMICA
Y CARDIOLOGÍA
INTERVENCIONISTA**

Con el título:

**REVASCULARIZACIÓN
COMPLETA AL INGRESO
VERSUS AL ALTA EN
PACIENTES CON INFARTO DE
MIOCARDIO CON ELEVACIÓN
DEL SEGMENTO ST Y
ENFERMEDAD MULTIVASO.
ENSAYO REVIVA ST.**

Revascularización completa al ingreso versus al alta en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y enfermedad multivaso. Ensayo REVIVA ST.

Autores:

Alberto Carrión Caveró¹, Carmen Fernández Díaz², Verónica Vidal Urrutia¹, Ernesto Valero Picher³, Juan Vicente Vilar Herrero¹, Andrés Mauricio Cubillos Arango¹, Alberto Berenguer Jofresa¹, Lorenzo Fácila Rubio¹, Rafael Payá Serrano¹, Julio Núñez Villota⁴ y Eva Rúmiz González¹.

Afiliación:

¹Consortio Hospital General Universitario, Valencia - España.

²Hospital Marina Salud, Dénia (Alicante) - España.

³Clínica Quirón, Valencia - España

⁴Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia - España.

Autor para Correspondencia:

Alberto Carrión Caveró. Avenida de la cruz 11-10. Museros 46136, Valencia. España. acarrioncavero@gmail.com

RESUMEN

Introducción y objetivos: La revascularización completa (RC) en pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) y enfermedad multivaso (EM) se asocia con una reducción de los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), existiendo incertidumbre sobre el momento idóneo para la revascularización de la lesión no culpable. El objetivo principal fue evaluar la estancia hospitalaria en función de una revascularización de la lesión no culpable durante el ingreso inicial versus programada tras el alta. El objetivo secundario fue el compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o revascularización motivada por isquemia a los 12 meses.

Métodos: Ensayo clínico unicéntrico. Se asignaron aleatoriamente los pacientes con IAMCEST y EM que habían sido sometidos con éxito a un intervencionismo coronario percutáneo (ICP) de la lesión culpable a una estrategia de RC durante el ingreso hospitalario (RCIH) o RC tardía tras el alta (RCTA).

Resultados: Se incluyeron 258 pacientes desde enero de 2018 hasta diciembre de 2022; 131 fueron asignados a RCIH y 127 fueron asignados a RCTA. Se observó una reducción significativa de la estancia hospitalaria en los pacientes sometidos a una estrategia de RCTA, 7 días (5-9) frente a 4 días (3-5); $p > 0,001$. Tras 12 meses de seguimiento, no se observaron diferencias significativas en la aparición del endpoint combinado; 7 eventos (5,34%) en RCIH y 4 (3,15%) en RCTA; (Hazard ratio, 0,59; 95% IC, 0,17 a 2,02; $p = 0,4$).

Conclusiones: En pacientes con IAMCEST y EM, una estrategia de RCTA reduce la duración de la hospitalización sin un mayor riesgo de MACE tras 12 meses de seguimiento.

Palabras clave: Enfermedad Multivaso; Infarto agudo de miocardio con elevación del ST; Revascularización completa; Estancia hospitalaria

INTRODUCCIÓN

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) está considerado como el tratamiento de elección para pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST), pues ha demostrado reducir el riesgo de muerte cardiovascular o infarto de miocardio¹. La enfermedad multivaso (EM) es muy prevalente en los pacientes que se presentan con IAMCEST, apareciendo hasta en el 50% de los casos, hecho que implica un peor pronóstico en comparación con los pacientes con enfermedad de un solo vaso^{2,3}. Al valorarse este escenario en particular, se ha visto que una estrategia de revascularización completa (RC) de las lesiones no culpables se asocia con una reducción de los eventos cardiovasculares mayores⁴⁻⁸. Hasta la reciente publicación de las nuevas guías de 2023 de Síndrome Coronario Agudo (SCA) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁹, las antiguas directrices del 2017 en sus guías sobre IAMCEST¹⁰ recomendaban llevar a cabo una revascularización completa durante el ingreso hospitalario, pudiendo estar esta estrategia asociada a diversos riesgos como la nefropatía por contraste, estrés psicosocial para el paciente o limitaciones logísticas como posible incremento de la estancia hospitalaria. Las actuales guías europeas de SCA otorgan un nivel de evidencia 1A a la revascularización completa en el IAMCEST con EM dentro de los primeros 45 días tras el evento⁹. El ensayo sobre el cual se basa esta recomendación es el ensayo COMPLETE, que demostró una reducción de 3 años en el criterio de valoración combinado de muerte o infarto de miocardio con ICP por etapas (realizada dentro de los 45 días posteriores al IAMCEST) de la arteria sin infarto en comparación con ICP del vaso culpable únicamente⁸. Estos beneficios fueron consistentes, independientemente del momento de la ICP de la arteria no culpable, realizándose durante el ingreso o después del alta. En esta línea de pensamiento, especulamos que una ICP retrasada de las lesiones no culpables podría traducirse en una reducción de la estancia hospitalaria sin una mayor tasa de eventos clínicos adversos. Por lo tanto, en este estudio, nuestro objetivo fue examinar el efecto de ambas estrategias de RC sobre la duración de la estancia hospitalaria en pacientes con IAMCEST y EM.

MATERIAL Y MÉTODOS

El ensayo REVIVA-ST es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) abierto y unicéntrico que evalúa una estrategia de RC durante el ingreso hospitalario (RCIH) en comparación con una estrategia de RC tardía tras el alta (RCTA) en pacientes con IAMCEST y EM. Se realizó este ensayo en un hospital universitario de tercer nivel con la participación de dos hospitales de segundo nivel sin laboratorio de cateterismo cardíaco, pero con salas de hospitalización de cardiología. Los pacientes seleccionados firmaron un consentimiento informado antes de ser aleatorizados en una proporción de 1:1. Se utilizó un sistema automatizado centralizado para asignar aleatoriamente a los pacientes a ambas estrategias. La investigación se ajusta a los principios descritos en la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia y quedó registrado en <http://clinicaltrials.gov> (NCT03398681).

Población de estudio

Todos los pacientes adultos (≥ 18 años) con IAMCEST que se sometieron a una ICP primaria exitosa y evidencia angiográfica de EM fueron candidatos para la inscripción. El ICP exitosa de la lesión culpable se definió como una puntuación de trombólisis en infarto de miocardio (TIMI) de al menos 2 y una medida de estenosis residual inferior al 30 % para la lesión culpable. La EM se definió como la presencia de al menos una lesión significativa en una arteria coronaria no culpable, que fuera susceptible de

tratamiento exitoso con ICP y ubicada en un vaso con un diámetro de al menos 2,0 mm. Se consideraron lesiones angiográficamente significativas cuando los diámetros de los vasos presentaban al menos una estenosis del 70% o entre $\geq 50\%$ y $< 70\%$ en los segmentos proximales, en la estimación visual. A la lesión no culpable nunca se le colocó un stent como parte de la ICP índice de la lesión culpable. Los principales criterios de exclusión fueron pacientes con shock cardiogénico al ingreso, enfermedad del tronco coronario izquierdo (estenosis $\geq 50\%$ del diámetro), injerto de derivación de arteria coronaria (CABG) previo, presencia de una oclusión total crónica y derivación para CABG. La aleatorización se realizó durante la hospitalización temprana (a más tardar 48 horas) después de la ICP índice. Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a RCIH fueron asignados para recibir una ICP durante el ingreso al menos 24 horas después de la ICP índice, de todas las lesiones no culpables. A los pacientes que fueron asignados aleatoriamente a RCTA se les aseguró que se les realizaría una ICP por etapas de todas las lesiones no culpables adecuadas después del alta a más tardar 6 semanas. En estenosis menores del 70% se fomentó la revascularización guiada por reserva fraccionaria de flujo (FFR), mediante un PressueWire® (Abbott medical, Bélgica). Se consideró clínicamente significativo un valor de FFR igual o inferior a 0,80, recomendándose realizar ICP en la lesión correspondiente. Los datos clínicos y de laboratorio se registraron a partir de las historias clínicas. Todos los pacientes fueron dados de alta con tratamiento médico óptimo según las recomendaciones vigentes para la práctica clínica¹⁰.

OBJETIVOS

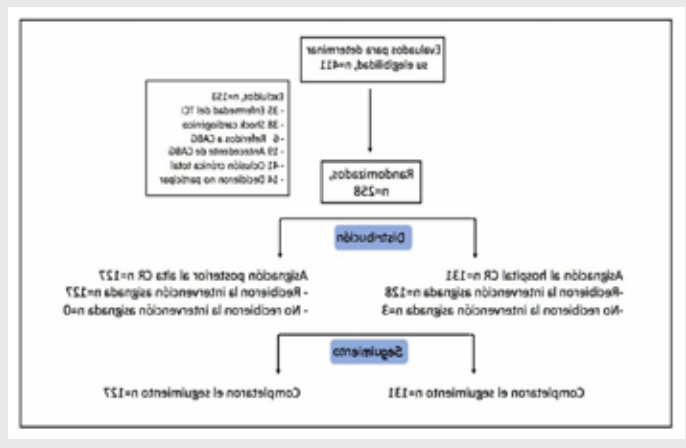
- Criterio de valoración principal: diferencias entre tratamientos en la duración de la estancia hospitalaria.
- Criterios de valoración secundarios: 1) Combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o revascularización provocada por isquemia a los 12 meses. 2) La influencia del momento de la revascularización en las mediciones de la reserva fraccionaria de flujo (FFR) de lesiones intermedias no culpables ubicadas en los segmentos coronarios proximales.

La duración de la estancia hospitalaria se registró desde el día del ingreso hasta el día del alta hospitalaria. La necesidad de ingreso hospitalario mayor a 24 horas después del ICP electivo también se registró como estancia hospitalaria en el grupo de pacientes asignados a la estrategia de RCTA. El infarto de miocardio se definió según la cuarta definición universal y se subclasificaba según el tipo¹¹. Para definir la revascularización motivada por isquemia, incluimos todas las ICP o CABG que se produjeron después del procedimiento inicial y se justificaron por síntomas recurrentes o evidencia objetiva de isquemia significativa en las pruebas de provocación. El seguimiento se realizó durante visitas ambulatorias programadas a los 30 días, 6 meses y 12 meses después de la revascularización primaria. Todos los eventos fueron identificados y determinados por consenso de dos cardiólogos independientes que estaban cegados a la asignación del tratamiento y al historial médico de los participantes. El impacto del momento de la revascularización en la evaluación de la FFR se evaluó mediante el análisis de la FFR media y el porcentaje de revascularización guiada por FFR entre ambos grupos.

Análisis estadístico

Todos los pacientes que fueron aleatorizados fueron incluidos en el análisis según el grupo de tratamiento al que fueron asignados, independientemente de la estrategia de RC que realmente recibieron (principio de intención de tratar). El criterio de valoración principal se analizó mediante la prueba t de Student. El resultado secundario (tiempo hasta MACE de 12 meses) se analizó mediante análisis de Kaplan Meier y las diferencias se cuantificaron mediante la prueba de rangos logarítmicos. Las estimaciones de riesgo también se evaluaron mediante el análisis de regresión de Cox y las diferencias se expresaron como índices de riesgo (HR) e intervalo de confianza (IC) del 95 %. Un valor de p bilateral de 0,005 se consideró significativo para todos los análisis. Todos los análisis se realizaron utilizando STATA 17 (Stata Statistical Software, College Station, TX). Calculamos que un tamaño de muestra de 250 pacientes (125 pacientes por grupo) le daría al ensayo un poder de al menos el 90% (con un alfa bilateral del 5%) para detectar una reducción en dos días de hospitalización. El software utilizado para el cálculo del tamaño de la muestra fue “xsampsi” de Stata 15.1.

Figura 1. Diagrama de flujo sobre el proceso de selección y randomización de los pacientes participantes.



RESULTADOS

Desde enero de 2018 hasta diciembre de 2021, se inscribieron y aleatorizaron un total de 258 pacientes, 131 fueron asignados a RCIH y 127 fueron asignados a una RCTA. En la **Figura 1** se proporciona un diagrama de flujo detallado de los pacientes. Hubo 3 cruces durante la prueba. Tres pacientes del grupo de RCIH pasaron al grupo de RCTA, 1 paciente por trombocitopenia grave inducida por heparina y 2 por insuficiencia renal aguda. Las características iniciales fueron similares en los dos grupos de tratamiento (**Tabla 1**). La mediana de edad de la población de estudio fue de 61,5 años (rango intercuartílico, 55-71) y el 89,9% eran

hombres. Las características del procedimiento también estuvieron bien equilibradas (**Tabla 2**). La arteria coronaria derecha fue el vaso culpable en el 46,5% de los pacientes, y la mayoría (93,4%) se encontraban en clase Killip I al ingreso. El número medio de vasos enfermos residuales pendientes de revascularización fue de $1,3 \pm 0,5$, en ambos grupos. La puntuación Syntax Score residual también fue similar entre las dos estrategias. La arteria coronaria descendente anterior izquierda fue el vaso no culpable más afectado en ambos grupos. La mediana del tiempo hasta la RC fue de 2 (1-3) y 22 días (18-26), para las estrategias de RCIH y RHTA, respectivamente. Los principales resultados quedan recogidos en la **tabla 2**.

Objetivo primario

La duración de la estancia hospitalaria fue significativamente mayor en la estrategia de RCIH, en comparación con el grupo de RCTA [7 días (5-9) versus 4 días (3-5); $p > 0,001$]. No hubo diferencias entre ambas estrategias en cuanto a la duración de la estancia en la unidad de cuidados coronarios (UCC) [2 días (2-3) versus 2 días (2-3), $p = 0,99$], respectivamente (**tabla 3**). La duración de la estancia hospitalaria tras un procedimiento de revascularización no culpable en la estrategia RCTA fue inferior a 24 horas en todos los pacientes [0,38 días (0,25-0,81)].

Objetivo secundario

A los 12 meses de seguimiento, el endpoint secundario se produjo en 7 de 131 pacientes (5,34%) en la estrategia de RCIH y en 4 de 127 (3,15%) en la estrategia de RCTA. Las curvas de Kaplan-Meier no mostraron diferencias significativas a lo largo de todo el seguimiento. El análisis de regresión de Cox también reveló un efecto neutral del retraso en la revascularización sobre el riesgo de MACE a los 12 meses (HR, 0,59; IC del 95%: $< 0,17-2,02$; $p = 0,3979$ (**tabla 3**). No se produjeron eventos clínicos adversos

Tabla 1. Características basales de los pacientes según brazo de randomización.

	RC en el ingreso (n=131)	RC tras el alta (n=127)	p-valor
Edad (años)	62 (54-71)	61 (55-72)	0.975
Sexo masculino, n (%)	118 (90.1)	114 (89.8)	0.934
Hipertensión, n (%)	76 (58)	82 (64.6)	0.280
Diabetes, n (%)	42 (32.1)	36 (28.3)	0.516
Dislipidemia, n (%)	79 (60.3)	68 (53.5)	0.273
Enfermedad renal crónica, n (%)	9 (6.9)	7 (5.5)	0.651
Obesidad, n (%)	17 (13)	13 (10.2)	0.492
Fumador activo, n (%)	71 (54.2)	60 (47.2)	0.053
Cardiopatía isquémica previa, n (%)	13 (9.9)	6 (4.7)	0.110
Ictus previo, n (%)	7 (5.3)	3 (2.4)	0.215
IAMCEST anterior, n (%)	47 (35.9)	50 (39.4)	0.504
Clase Killip I, n (%)	119 (90.8)	122 (96.1)	0.154

RC: revascularización completa; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. Filtrado glomerular estimado $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ según la ecuación de Cockcroft-Gault.

Tabla 2. Características del procedimiento según brazo de randomización

	RC en el ingreso (n=131)	RC tras el alta (n=127)	P-valor
Acceso radial, n (%)	123 (93.9)	115 (91.3)	0.133
No. Stents	1.28 ± 0.61	1.27 ± 0.52	0.572
Predilatación, n (%)	114 (87)	107 (84.2)	0.505
Localización lesión culpable, n (%)			0.650
Descendente anterior	49 (37.4)	50 (39.4)	
Circunfleja	24 (18.3)	15 (11.8)	
Coronaria derecha	58 (44.3)	62 (48.8)	
Segmento de la lesión culpable, n (%)			0.147
Proximal	59 (45)	51 (40.2)	
Media	46 (35.1)	54 (42.5)	
Distal	24 (18.3)	22 (17.3)	
Vasos residuales enfermos, n (%)			0.543
1	99 (75.6)	91 (71.6)	
≥ 2	32 (24.4)	36 (28.3)	
Nº vasos residuales con enfermedad	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5	0.991
Localización lesión no culpable, n (%)			
Arteria descendente anterior			
Proximal	23 (17.7)	14 (11)	0.234
Media	44 (33.6)	46 (36.2)	0.657
Arteria circunfleja			
Proximal	22 (16.8)	27 (21.2)	0.354
Distal	29 (22.1)	33 (26)	0.470
Arteria coronaria derecha			
Proximal	11 (8.4)	20 (15.9)	0.066
Media	29 (22.1)	23 (18.1)	0.420
Syntax score residual	5 (2-9)	4 (2-8)	0.379
FEVI (%)	55 (46-60)	55 (45-60)	0.516
Inhibidor P2Y ₁₂ al alta, n (%)			0.544
Clopidogrel	50 (43.1)	43 (39.1)	
Prasugrel	32 (27.6)	38 (34.5)	
Ticagrelor	34 (29.3)	29 (26.4)	
Estancia hospitalaria (días)			
UCO	2 (2-3)	2 (2-3)	0.990
Total	7 (5-9)	4 (3-5)	< 0.001

UCO: unidad coronaria; RC: revascularización completa; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Tabla 3, Resultado objetivo primario y secundario ensayo REVIVA-ST

	RC en el ingreso (n=131)	RC tras el alta (n=127)	Hazard ratio (IC 95%)	P-valor
Objetivo primario Estancia hospitalaria (días)	7 (5-9)	4 (3-5)		<0,001
Objetivo secundario Muerte por cualquier causa, infarto de miocardio o revascularización guiada por isquemia a los 12 meses, n (%)	10 (7,63)	6 (4,72)	0,59 (0,17-2,02)	0,397
Muerte por cualquier causa	4 (3,05)	2 (1,57)		0,431
∞ Muerte por cualquier causa	3 (2,3)	2 (1,57)		0,677
∞ Infarto de miocardio	3 (2,3)	2 (1,57)		0,677
∞ Revascularización n guiada por isquemia				

en ninguna de las diferentes estrategias hasta que se realizó la revascularización de la lesión no culpable. La revascularización guiada por FFR se realizó en 65 lesiones, 32 en el grupo de RCIH y 33 en la estrategia de RCTA. No se observaron diferencias en la FFR media entre ambos grupos, $0,91 \pm 0,12$ y $0,88 \pm 0,10$; ($p=0,724$), respectivamente. Se obtuvo RFF hemodinámicamente significativa (definida como $\leq 0,8$) en 10 lesiones (31,2%) del grupo hospitalario y 12 (36%) de la estrategia post-alta ($p=0,610$).

DISCUSIÓN

El principal hallazgo del ensayo actual es que en pacientes con IAMCEST y EM, una estrategia de RCTA de las lesiones no culpables (con una mediana de 22 días después del STEMI) se traduce en una reducción significativa de la duración de la estancia hospitalaria sin un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores a 12 meses.

Estrategias de revascularización completa y estancia hospitalaria

Múltiples estudios han evaluado la eficacia de una RC en pacientes con IAMCEST y EVM, sin embargo, aún hoy se sabe poco sobre cuál es el momento óptimo para realizarla. Entre los beneficios de un alta hospitalaria temprana estaría una mayor eficiencia en el uso de los recursos de atención médica y la reducción de los gastos hospitalarios. Además, esta estrategia es bien recibida por los pacientes por razones obvias, ya que acorta la estancia hospitalaria y podría disminuir el estrés psicosocial. Las actuales guías clínicas europeas de SCA⁹ otorgan un grado de recomendación 1A a la revascularización completa en el paciente EM con IAMCEST bien durante el ingreso inicial o hasta los primeros 45 días. No obstante, este ensayo clínico fue llevado a cabo antes de la publicación de dichas guías, por lo que la recomendación vigente hasta el momento era la revascularización sistemática de las lesiones no culpables en pacientes con IAMCEST y EM antes del alta hospitalaria. Sin embargo, nuestros resultados muestran que este enfoque de revascularización conlleva un aumento en la duración del hospital. Aunque no se ha explorado una estrategia inmediata, durante la ICP primaria, para la ICP no culpable, creemos que no conduciría a una mayor reducción de la duración de la estancia hospitalaria. Politi et al, no observaron diferencias en este contexto entre pacientes con IAMCEST revascularizados durante una ICP primaria o en un procedimiento diferido¹². Recientemente, el ensayo BIOVASC mostró una reducción de la estancia hospitalaria en pacientes con SCA sometidos a una RC inmediata en comparación con pacientes con un abordaje de RC por etapas¹³. Sin embargo, en este estudio sólo el 40% de los pacientes presentaron IAMCEST y la ICP por etapas pudo realizarse dentro de las 6 semanas posteriores a la ICP índice, tanto durante la hospitalización como después del alta. Además, en realidad no sabemos si el aumento de la estancia hospitalaria es consecuencia de un ingreso índice más prolongado o secundario al procedimiento diferido. Por otro lado, no observamos diferencias en cuanto a la estancia en la UCC entre ambas estrategias. La mediana de estancia fue de 2 días (RIQ 2-3), lo que concuerda con las guías de la ESC que recomiendan al menos 24 horas en la UCC después de una terapia de reperfusión exitosa en un IAMCEST no complicado⁹.

Estrategias de revascularización completa y riesgo de MACE

La gran mayoría de los ECA sobre EM en pacientes con IAMCEST muestran una reducción en términos de MACE, observando un beneficio significativo de un enfoque de RC en comparación con una estrategia de ICP solo del vaso culpable⁴⁻⁸. El momento en que se realizó la ICP de lesiones no culpables en estos ECA fue mayormente durante el ingreso índice. El ensayo BIOVASC¹³ demostró que una RCIH

era no inferior a una RCTA para el endpoint combinado de mortalidad por todas las causas, IM, revascularización no planificada por isquemia o evento cerebrovascular a los 12 meses de seguimiento. Sin embargo, este ensayo se realizó en una cohorte de pacientes con SCA, donde el 60% no eran pacientes con STEMI. En nuestro estudio, no observamos ninguna relación significativa entre el momento de la revascularización y las tasas de MACE a los 12 meses. Es importante resaltar que no ocurrieron eventos en ninguna estrategia hasta que se realizó la RC. Por el contrario, el ensayo BIOVASC observó un exceso de IM en la estrategia diferida al alta impulsado principalmente por eventos ocurridos hasta que se realizó la RC¹³. En este sentido, nuestros hallazgos están en línea con el ensayo COMPLETE publicado recientemente, que evaluó la tasa de muerte cardíaca o IM en una ICP del vaso culpable versus una ICP por etapas de lesiones no culpables. Los autores realizaron una aleatorización estratificada según el momento previsto para la ICP de la lesión no culpable. Este es, hasta la fecha, el único ECA que demuestra un claro beneficio de la RC, independientemente de si la ICP de la lesión no culpable se realizó durante la hospitalización inicial o se retrasó varias semanas después del alta⁸. Finalmente, también exploramos la posible influencia del momento de la revascularización en la evaluación funcional de las lesiones no culpables mediante el análisis FFR. Van der Hoeven et al, mostraron un aumento de los valores de FFR no culpable en el contexto agudo del IAMCEST en comparación con los valores de FFR de 1 mes¹⁵. Estos hallazgos podrían explicarse por una menor capacidad de respuesta de la adenosina debido a una disminución de la sensibilidad de los receptores incluso en el miocardio remoto en el momento agudo. Aunque se trataba de un número pequeño de pacientes y en un entorno subagudo, no observamos diferencias en la tasa de revascularización guiada por FFR entre los dos grupos.

Limitaciones del estudio

Es necesario reconocer algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un ECA de un solo centro en el que todas las ICP estaban centralizadas, por lo que podría estar operando un sesgo oculto. En segundo lugar, no se evaluaron otras estrategias de RC inmediatas, durante la estrategia de revascularización de la ICP primaria de las lesiones no culpables.

CONCLUSIONES

En pacientes con STEMI y MVD, una estrategia de RC después del alta reduce la duración de la hospitalización sin un mayor riesgo de muerte cardiovascular, IM o revascularización provocada por isquemia a los 12 meses de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361:13–20.
2. Rasoul S, Ottervanger JP, de Boer M-J, et al; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Predictors of 30-day and 1-year mortality after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*. 2009;20:415–421.
3. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:1709–1716.
4. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369:1115–23.
5. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:963–72.
6. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376:1234–44.

7. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:665-71.
8. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:1411-21.
9. Byrne RA, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, 2023;, ehad191, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
10. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39:119–177.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) *Eur Heart J*.2019; 40:237-269.
12. Ijsselmuiden AJJ, Ezechiels JP, Westendorp ICD, et al. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: A randomized comparison. *Am Heart J* 2004;148:467-74.
13. Politi L, Sgura F, Rossi R, et al. A randomised trial of target-vessel versus multivessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart* 2010; 96:662-667.
14. Diletti R, Den Dekker WK, Bennett J, et al. Immediate versus staged complete revascularisation in patients presenting with acute coronary syndrome and multivessel disease (BIOVASC): a prospective, open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 2023;401:1172-82.
15. van der Hoeven NW, Janssens GN, de Waard GA, et al. Temporal Changes in Coronary Hyperemic and Resting Hemodynamic Indices in Nonculprit Vessels of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 2019;4(8):736-744.

PREMIO SVC

A la mejor:

**COMUNICACIÓN
SOBRE ENFERMERÍA**

Con el título:

**VALIDACIÓN DE LA
APLICACIÓN 6WT PARA LA
MONITORIZACIÓN DEL ESTADO
FUNCIONAL DE LOS PACIENTES
CARDIOLÓGICOS**

Validación de la aplicación 6WT para la monitorización del estado funcional de los pacientes cardiológicos

Autores:

Miriam Ribera, Victoria Sánchez, Rosa Revert, Belén Juan, Amparo Gómez, Carlos Israel Chamorro, Ruth María Sánchez

Instituciones:

Departamento de salud de Alcoy. Unidad de Cardiología. Hospital Virgen de los Lirios

Autor para Correspondencia:

Miriam Ribera Soler. e-mail: mriberasoler@hotmail.com. Domicilio: C/ Polígono Caramanxel s/n. Alcoy (Alicante) España

RESUMEN

La telemedicina es el futuro al que nos enfrentamos. Desde el servicio de Cardiología de Alcoy queremos poder ofrecer los mejores cuidados a nuestros pacientes, por ello, se nos ocurrió promover el uso de la aplicación para Smartphone 6WT para poder monitorizar de manera ambulatoria su capacidad funcional. El test de los 6 minutos es una herramienta de reconocido valor que permite conocer la capacidad funcional en escenarios de insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar, con un indudable valor para estratificación pronóstica y modificación terapéutica de los que sufren estas patologías. En la actualidad, esta prueba se realiza en el ambiente hospitalario en la mayoría de centros. La aplicación 6WT es una herramienta informática que el usuario puede instalar en su teléfono móvil con la finalidad de realizar de forma autónoma y ambulatoria el test de los 6 minutos, lo que supone una optimización de los recursos sanitarios e implica una mayor comodidad para el paciente.

A nuestros pacientes se les proporcionaron instrucciones en el funcionamiento de la aplicación para que fueran ellos mismos los que se gestionaran el momento y lugar. Para validar la utilidad de la aplicación comparamos los resultados del test de la marcha "clásico", realizado en el medio hospitalario, con el registrado por el paciente mediante el uso de la aplicación a nivel ambulatorio.

Una vez analizados los datos, podemos concluir que la aplicación móvil es una herramienta eficiente para la valoración de la capacidad funcional de nuestros pacientes.

Palabras claves: Test 6 minutos. 6WT. Paciente

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, asistimos al despertar y surgimiento de nuevas tecnologías en el campo de las ciencias de la salud. Dentro de ellas, cobra especial interés las herramientas que permiten monitorizar de manera ambulatoria a los pacientes, lo que supone una optimización de los recursos socio-sanitarios. Las situaciones a

las que nos hemos visto abocados, a raíz de la pandemia Covid, han servido de estímulo para buscar soluciones creativas a las limitaciones de movilidad a la que se han visto expuestos nuestros pacientes.

La monitorización de la capacidad funcional es un dato de gran valor pronóstico en nuestros pacientes. La técnica realizada es el test de los 6 minutos, durante el cual, medimos en el ámbito hospitalario, la distancia en metros que es capaz de recorrer nuestro paciente durante este tiempo, caminando sobre un plano horizontal sin obstáculos ni interferencias, y la comparábamos, con los datos que nos ofrece la aplicación de Smartphone 6WT. Dicha aplicación, media los metros realizados por el paciente gracias al uso del GPS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestros pacientes con patología cardíaca acudían al hospital a la consulta de enfermería para la realización del test de la marcha “convencional”, durante la misma el cardiópata camina, en llano, por el pasillo del hospital, donde no se esperan interrupciones, de un pivote a otro, durante 6 minutos, a su ritmo y con un pulsioxímetro. La enfermera camina a su lado, acompañando y visionando el resultado de la pulsioximetría y contabilizando el tiempo. Una vez, transcurridos los 6 minutos el paciente se detiene y se contabilizan los metros recorridos. Anterior o posterior a esta prueba, realizaban en las mismas condiciones, el test de la marcha con el uso de la aplicación 6WT. Para ello, se valoraba la capacidad del paciente para desenvolverse con las nuevas tecnologías y la disponibilidad de un Smartphone. Además, se les ofrecía en formato papel las instrucciones del funcionamiento y normas básicas para una correcta realización, además de una breve explicación por parte de la enfermera de cardiología en el transcurso de la consulta.

Para la realización del test de la marcha mediante la aplicación 6WT se recomendaba realizar las mediciones en un lugar donde no se esperaran bloqueos del GPS, en un terreno relativamente plano y sin posibilidad de interrumpir la prueba (semáforos, pasos de peatones, etc...). El paciente abría la aplicación en su móvil, le daba al botón del play e iniciaba la marcha, debía ir mirando la pantalla donde se muestra el reloj con el transcurso de los minutos, si presentaba algún síntoma existe la posibilidad de notificarlo pulsando el símbolo del relámpago. Una vez finalizada la prueba, nos enviaban por correo electrónico el total de metros realizados con el uso de la aplicación 6WT.

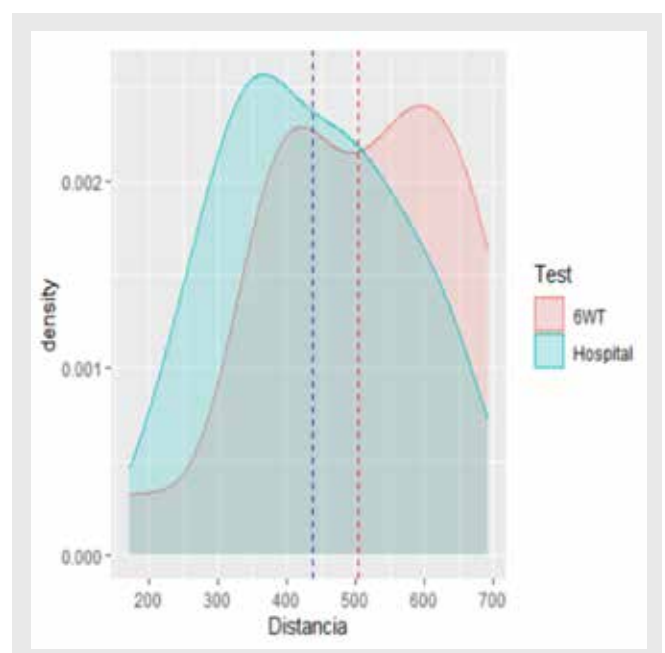
Se realizó una tabla comparativa con un total de 7 pacientes, de los cuales, 18 muestras eran del test de la marcha en el ámbito hospitalario y 19, mediante el uso de la aplicación.

Se ha elaborado un estudio estadístico en el que se han analizado el registro de las muestras tomadas por nuestros pacientes y por la enfermera especializada a lo largo de dos años. A través de un modelo lineal de efectos mixtos se intenta ver si existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos entre uno y otro test.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 37 muestras, de las cuales, 19 se realizaron en el ámbito que habían elegido los pacientes y en el momento más adecuado para ellos, a través, del uso del móvil, y se caminaron de media 503 metros. Durante esta prueba el paciente no contaba con la vigilancia de la enfermera ni la monitorización de la saturación de oxígeno. En ningún momento nuestros pacientes suspendieron la prueba, presentaron efectos secundarios relevantes, tales como síncope, angina..., o modificaron las pautas seguidas durante la prueba hospitalaria.

Se ejecutaron 18 test de la marcha en el hospital, con una duración media de 20 minutos por prueba y con la presencia de una enfermera durante tal procedimiento, con monitorización continua. Durante el cual, se recorrieron de media 437 metros.



En el análisis estadístico de un total de 37 muestras se obtuvo un p-valor de 0,0511, teniendo en cuenta que valores de $p > 0,05$ indican que no hay diferencias, podríamos confirmar la validación de la aplicación 6WT para la realización del test de la marcha.

DISCUSIÓN

Nuestra hipótesis surgió en plena pandemia del Covid debido a la restricciones que sufríamos y la necesidad de seguir atendiendo a nuestros paciente como lo merecían, por lo tanto, decidimos buscar una alternativa al tradicional test de la marcha, para evitar la exposición hospitalaria. Recurrimos al uso del Smartphone, con la aplicación 6WT y la intentamos validar acoplando estudios presenciales con los realizados por los pacientes en los mismos días para poder evaluar y probar la aplicación. La aplicación 6WT es una herramienta que ofrecemos a nuestros pacientes para la realización del test de la marcha en el ámbito domiciliario, se trata de una herramienta que nuestros pacientes se descargan y es fácil e intuitiva, deben abrirla en su Smartphone e iniciar el recorrido a la misma vez que pulsan el icono de play, caminaran por un terreno llano y sin interrupciones durante los 6 minutos que dura la prueba, al finalizar el tiempo establecido podemos ver en la pantalla del móvil los metros recorridos durante el tiempo que se establece para dicho estudio. Se registraron 37 muestras y llevamos a cabo el análisis estadístico de nuestros datos con un modelo lineal de efectos mixtos y hemos obtenido un valor estadístico que nos ofrece la tranquilidad necesaria para recomendar el uso de la aplicación en nuestros pacientes, ahora bien, debemos aceptar que tenemos ciertas limitaciones, debido a que perdemos cierta información en el transcurso de la prueba, realizada fuera del hospital, como la monitorización de constantes, el ver la cara de la persona o la seguridad que ofrece el ámbito hospitalario. Ganamos, la disponibilidad y libertad de realización, así como, poder usarla cuando nuestro paciente refiere empeoramiento de síntomas y obtener un dato claro de deterioro de la capacidad funcional.

La aplicación móvil que proponemos es un recurso útil que se puede combinar con el test de la marcha convencional que se realiza en el ámbito hospitalario, tal es así, que existen publicaciones extranjeras realizadas en el 2022 a través de la Sociedad Europea de Cardiología² en la cual se realizaron estudios semejantes que ofrecían resultados parecidos y concordancia del 95% y $p < 0,001$ que abalan que la aplicación móvil es factible, confiable y válida.

CONCLUSIONES

El uso de la aplicación 6WT es un recurso valioso, con el cual, el paciente no debe desplazarse al hospital y nos puede ofrecer información objetiva sobre el estadio funcional y la capacidad de esfuerzo de nuestro paciente cardiópata.

AGRADECIMIENTOS

Mis más sincera gratitud a mis compañeras de neumología por la colaboración y realización del test de la marcha. Y, a la unidad de cardiología de Alcoy por esforzarse cada día en ofrecer unos cuidados de excelencia a sus pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Guías ESC/ERS 2015 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 177.e1-e62.

Klompstra L, Lans C, Mercke E, et al. Comparison of the 6-minute walk distance measured on a 30 m track with guidance of a healthcare professional and those measured with a mobile application outdoors by participants themselves: a validation study. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2023; 22: 544-546.

PREMIO SVC

A la mejor:

**COMUNICACIÓN
SOBRE CARDIOLOGÍA
BÁSICA Y
EXPERIMENTAL**

Con el título:

**CARACTERIZACIÓN DE LA
MATRIZ EXTRACELULAR EN
EL MIOCARDIO INFARTADO
CON DAÑO MICROVASCULAR
AISLADO DE UN MODELO
EXPERIMENTAL: UN ESTUDIO
MORFOMÉTRICO**

Caracterización de la matriz extracelular en el miocardio infartado con daño microvascular aislado de un modelo experimental: un estudio morfométrico

Autores:

Tamara Molina-García¹, César Ríos-Navarro^{1,2}, María Ortega¹, Elena de Dios³, José Gavara⁴, Nerea Pérez-Solé¹, Víctor Marcos-Garcés^{1,5}, Francisco J Chorro^{1,3,5,6}, Amparo Ruiz-Sauri^{1,2}, Vicente Bodi^{1,3,5,6}

Instituciones:

¹ Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Valencia, España.

² Departamento de Patología, Universidad de Valencia. Valencia, España.

³ Centro de Investigación Biomédica en Red – Cardiovascular. Madrid, España.

⁴ Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universidad Politécnica de Valencia. Valencia, España.

⁵ Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, España.

⁶ Departamento de Medicina, Universidad de Valencia. Valencia, España.

Autor para Correspondencia:

José Civera. Servicio de Cardiología Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia, España.
C/ Costura, n.º 5, Museros (Valencia) 46136. E-mail: josemanuelciveragomez@gmail.com

RESUMEN

Objetivos: La matriz extracelular (MEC), una red tridimensional encargada de conferir un soporte estructural y biomecánico a los cardiomiocitos, sufre importantes cambios tras un infarto agudo de miocardio (IAM). Después de la completa reapertura de la arteria coronaria ocluida, persisten zonas con hipoperfusión dentro del miocardio infartado, fenómeno conocido como obstrucción microvascular, el cual ejercerá efectos negativos en el remodelado ventricular. Por ello, la finalidad de este estudio es caracterizar histológicamente la composición de la MEC en las zonas infartadas con presencia de OMV.

Métodos: En este estudio, se utilizó un modelo porcino de IAM reperfundido (n=10). El IAM se indujo mediante la oclusión durante 90 minutos de la arteria descendente anterior izquierda, seguido de 7 días de perfusión. Por último, y previamente a la eutanasia, se infundió una solución de tioflavina-S por vía intracoronaria. De este modo, dentro de la zona de infarto se diferenció una zona con presencia de OMV (tioflavina negativa) y otra con ausencia de este fenómeno (tioflavina positiva). Además, ambas regiones se tiñeron mediante diferentes técnicas histológicas (tradicionales e inmunohistoquímicas) para posteriormente comparar la composición de la MEC entre estas dos regiones mediante análisis morfométrico.

Resultados: Las regiones con OMV mostraron una mayor presencia de neutrófilos, linfocitos y glicosaminoglicanos con respecto a la zona completamente perfundida, es decir, sin obstrucción microvascular; mientras que, se observó un descenso significativo de la densidad de capilares, fibras de colágeno tipo I, laminina y fibronectina. Por otra parte, no se observaron diferencias entre estas dos regiones con respecto a la cantidad de macrófagos, miofibroblastos y fibras de colágeno de tipo III.

Conclusiones: La MEC en las zonas de infarto con obstrucción microvascular presenta un mayor infiltrado inflamatorio y glicosaminoglicanos así como una cantidad reducida de capilares y fibras, en comparación con aquellas regiones completamente perfundidas. Estas diferencias morfológicas entre ambas regiones pueden explicar el desarrollo del remodelado ventricular adverso en los pacientes con un área de obstrucción microvascular más extensa.

Palabras clave: Obstrucción microvascular, infarto agudo de miocardio, matriz extracelular.

INTRODUCCIÓN

Tras un infarto agudo de miocardio (IAM), la rápida reapertura de la arteria coronaria ocluida es esencial para favorecer la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, el proceso de isquemia-reperusión provoca una muerte masiva de cardiomiocitos así como alteraciones patológicas en la composición de la matriz extracelular (MEC) cardiaca (Frangogiannis, 2017; Hausenloy and Yellon, 2013; Rios-Navarro et al., 2020; Ortega et al., 2022). La MEC es una red tridimensional compuesta por células, fibras y sustancia fundamental, cuya función es proporcionar soporte a las células musculares cardiacas, así como preservar las propiedades eléctricas y biomecánicas del corazón (Frangogiannis, 2017; Ibañez et al., 2015; Li et al., 2018). Tras un IAM, ocurre una rápida activación de la respuesta inflamatoria y tras ello, se crea la cicatriz fibrótica, formada a partir de la deposición de fibras de colágeno secretadas por los miofibroblastos (Frangogiannis, 2019; Hervas et al., 2016; Ong et al., 2018). Estos procesos deben estar perfectamente controlados dado que, en caso contrario, aumenta la probabilidad de que ocurran eventos cardiovasculares adversos.

Sin embargo, a pesar de la completa reperusión del flujo sanguíneo a nivel epicárdico, entre un 30-50% de los pacientes con un IAM sufren un daño severo a nivel de microcirculación, conocido como obstrucción microvascular (OMV) (Konijnenberg et al., 2020; Orn et al., 2009; Rios-Navarro et al., 2019). Este fenómeno se relaciona con el desarrollo de un remodelado ventricular adverso y la aparición de daños cardiacos, relacionándose, en última instancia, con una peor supervivencia de los pacientes (Bodi et al., 2016; Konijnenberg et al., 2020; Rios-Navarro et al., 2019; van Kranenburg et al., 2014). A pesar de que existen mecanismos que actúan de una manera simultánea y secuencial en su aparición, la fisiopatología de la OMV no está completamente esclarecida; por lo que resulta de gran interés continuar entendiendo este fenómeno (Konijnenberg et al., 2020; Niccoli et al., 2016; Rios-Navarro et al., 2019).

Debido a que los cambios en el intersticio cardiaco juegan un papel fundamental en el remodelado adverso post-infarto, este estudio pretende comparar la composición de la MEC entre la zona de infarto sin OMV y con presencia de OMV utilizando un modelo experimental porcino de IAM reperfundido.

MÉTODOS

Modelo porcino de IAM reperfundido

Para realizar este estudio, se empleó un modelo experimental porcino de IAM experimental. Para ello, se emplearon 10 cerdos domésticos (3 meses de edad, hembras), cuyo peso oscilaba entre los 25kg y 30kg. De acuerdo con el protocolo de la cirugía, los animales fueron ventilados mecánicamente em-

pleando una mezcla de oxígeno/gas al 50%, monitorizando continuamente la frecuencia cardíaca, el ritmo y los cambios del segmento ST. Para realizar la sedación se utilizó ketamina intramuscular (8 mg/kg) y medetomidina (0,1 mg/kg) y para la inducción anestésica una infusión intravenosa continua de 10 mg/kg/h de propofol al 2%. Además, para disminuir las arritmias, los cerdos fueron pretratados por vía intravenosa con amiodarona (300 mg) y lidocaína (30 mg). Se introdujo una vaina de 7 Fr en la arteria femoral derecha para controlar la presión arterial y acceder a la arteria coronaria descendente anterior izquierda (DAI). Se usó un catéter Amplatz Left 0.75 de 7 Fr para enganchar selectivamente la DAI proximal y se avanzó un alambre de angioplastia hidrofílico estándar y se colocó en la porción distal de la DAI. Se infló un balón de angioplastia con alambre de 2,5 mm x 15 mm a 6 atm en la parte media de la DAI. Tras ello, se confirmó la oclusión de la arteria coronaria mediante la inyección de contraste y la elevación electrocardiográfica del segmento ST. Posteriormente se realizó la reperfusión mediante el desinflando del balón de angioplastia 90 minutos después de la oclusión. (Hervás et al., 2016; Rios-Navarro et al., 2018).

Análisis macroscópico de las muestras de miocardio

Previamente al sacrificio se infundió 20mL de una solución de tioflavina-S con el fin de diferenciar y delimitar el área en riesgo y dentro de ésta, las regiones con OMV. Posteriormente, los animales anestesiados fueron sacrificados mediante la administración intravenosa de cloruro de potasio (0,9%, 2 ml) y luego se extirpó el corazón (Hervás et al., 2016; Rios-Navarro et al., 2018).

Después del aislamiento del corazón se realizaron cortes seriados de 5 mm a lo largo del eje mayor del ventrículo izquierdo. Cada corte fue visualizado y fotografiado bajo luz ultravioleta. Tras ello, se determinó la extensión del área infartada incubando los cortes en una solución de cloruro 2,3,5-trifeniltetrazolio al 2% durante 20 minutos a 37°C. Por último, se observarán y fotografiarán estos cortes (Hervás et al., 2016; Rios-Navarro et al., 2018) (**Figura 1**).



De esta manera, podremos identificar dos regiones diferentes en todos los cortes del ventrículo izquierdo:

1. Zona de OMV dentro de la zona de infarto: tioflavina-S- y cloruro de trifeniltetrazolio-.
2. Zona sin OMV dentro de la zona de infarto: tioflavina-S+ y cloruro de trifeniltetrazolio-.

Análisis microscópico e histoquímico de las muestras miocárdicas

Todas las muestras fueron fijadas en paraformaldehído al 4%, embebidas en parafina y seccionadas y montadas en portaobjetos de cristal recubiertos de gelatina. Se realizó la tinción hematoxilina-eosina para realizar un análisis histológico general, tricrómico de Masson para analizar las fibras de colágeno de tipo I, reticulina de Gomori para visualizar las fibras de colágeno de tipo III, y ácido peryódico-Schiff para los glicosaminoglicanos (Rios-Navarro et al., 2020).

Análisis inmunohistoquímico de las muestras miocárdicas:

Para las tinciones inmunohistoquímicas se realizó la inactivación y bloqueo de la peroxidasa presente en el tejido de la muestra y posteriormente las muestras fueron incubadas overnight con el anticuerpo primario adecuado para cada tinción diluido en PBS/BSA al 0,1%. Después, se detectó la unión específica mediante el uso de un anticuerpo secundario de cabra anti-ratón o anti-conejo conjugado con biotina (Tabla 1). (Rios-Navarro et al., 2020).

Tabla 1. Resumen de las condiciones utilizadas para cada anticuerpo primario (concentración, método de desenmascaramiento, referencia y estructura que reconoce).

Marcador	Estructura	Concentración	Desenmascaramiento	Referencia
LAM	Laminina	1:50	Enzimático	Abcam (#ab11575)
FBN	Fibronectina	1:150	Enzimático	Abcam (#ab23751)
CD3	Linfocitos	1:100	pH bajo	Abcam (#ab16669)
MPO	Neutrófilos	1:25	pH bajo	Abcam (#ab9535)
CD14	Macrófagos	1:125	pH bajo	Bio-rad (#MCA1218GA)
CD31	Endotelio	1:25	Enzimático	Abcam (#ab28364)
α -SMA	Miofibroblastos	1:100	pH bajo	Abcam (#ab7817)

α -SMA: α -actina de músculo liso. FBN: fibronectina. LAM: laminina. MPO: mieloperoxidasa.

Cuantificación morfométrica de los componentes de la matriz extracelular:

Para cada portaobjetos se realizaron 8 fotografías con un objetivo 20x de diferentes campos utilizando el microscopio Leica DM3000, que posteriormente fueron analizadas morfométricamente con el software Image ProPlus 7.0. El parámetro seleccionado para llevar a cabo el estudio de la composición de la MEC fue el porcentaje de área ocupada por cada objeto analizado, obteniéndose este parámetro mediante el área total ocupada por los elementos positivos dividida por el área total de la imagen (Marcos-Garces et al., 2022; Rios-Navarro et al., 2020).

Análisis estadístico de los parámetros estudiados de la MEC:

Para cada muestra se realizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba t-Student emparejada para las comparaciones y se consideró la significación estadística para un valor de p inferior a 0,05. El programa utilizado para llevar a cabo estos análisis fue SPSS 27.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

De los 10 animales incluidos en este estudio, el área media de OMV fue del 16% de la masa del ventrículo izquierdo y el tamaño de infarto medio fue del 30% del ventrículo izquierdo.

Estudio de la celularidad en la MEC

En primer lugar, se cuantificó, mediante técnicas inmunohistoquímicas, la presencia de los tres tipos principales de leucocitos que participan en la fisiopatología del IAM; es decir, neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Los resultados apuntan a que las áreas con OMV presentan un aumento de neutrófilos y linfocitos (Figura 2), mientras que no se encuentran diferencias significativas en la cantidad de macrófagos. Por otra parte, se detectó, a través del uso de un anticuerpo específico contra células endoteliales (anti-CD31), un descenso evidente de la densidad microvascular en las zonas infartadas con OMV en comparación con las regiones infartadas completamente perfundidas (Figura 2). En contraposición, no se encontraron diferencias significativas en la cantidad de miofibroblastos, células responsables de la secreción de fibras de colágeno, entre estas dos regiones.

Figura 2. Imágenes representativas (A) y cuantificación de la presencia de neutrófilos (B), linfocitos (C) y vasos (D) en las regiones de infarto con presencia y ausencia de OMV. OMV: obstrucción microvascular. MPO: mieloperoxidasa.

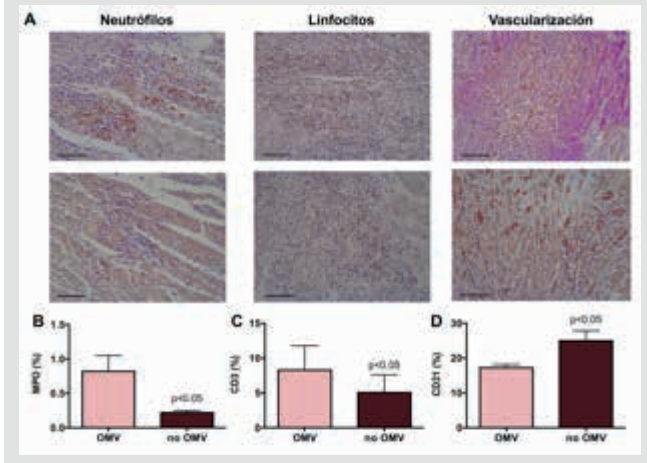


Figura 3. Imágenes representativas (A) y cuantificación de la presencia de colágeno tipo I (B) y colágeno tipo III (D) en las regiones de infarto con presencia y ausencia de OMV. OMV: obstrucción microvascular.

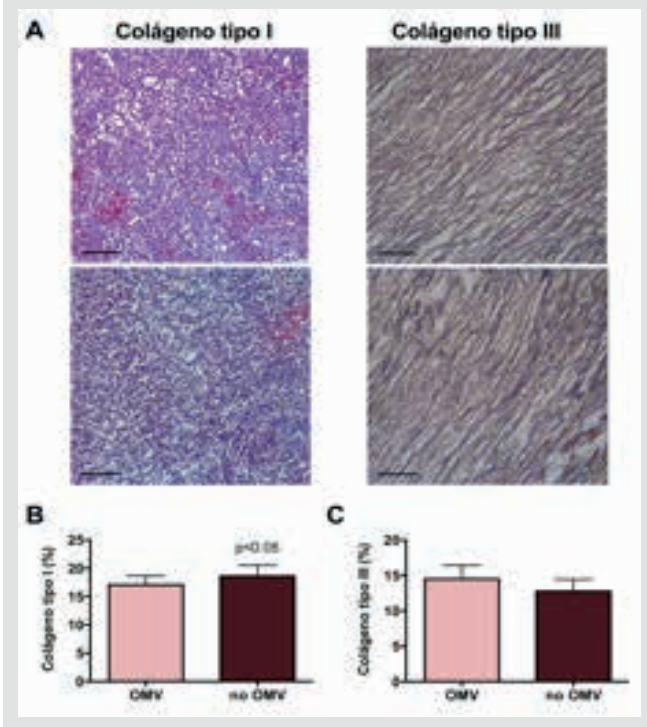
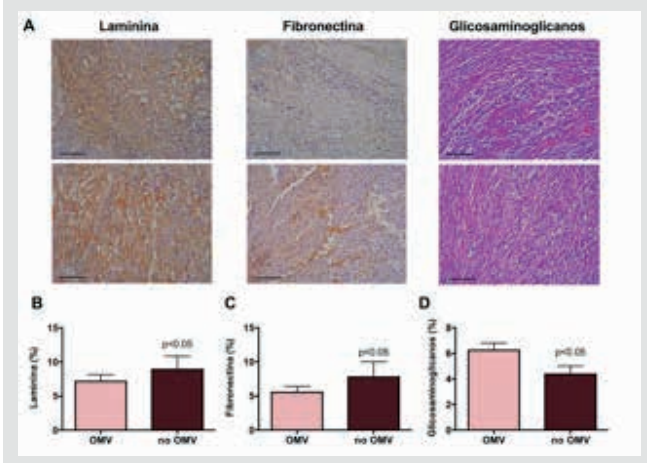


Figura 4. Imágenes representativas (A) y cuantificación de la presencia de laminina (B), fibronectina (C) y glicosaminoglicanos (D) en las regiones de infarto con presencia y ausencia de OMV. OMV: obstrucción microvascular.



Variaciones en el componente fibrilar de la MEC

Para estudiar el componente fibrilar de la MEC, se determinó la cantidad de colágeno tipo I y tipo III en las zonas de hipoperfusión y la zona completamente perfundida. Nuestros resultados apuntan a un descenso significativo de la presencia de fibras de colágeno de tipo I, no observándose variaciones con respecto a la cantidad de fibras de colágeno de tipo III entre estas dos regiones (Figura 3).

Cambios en términos de glicoproteínas de adhesión y glicosaminoglicanos

Para llevar a cabo el estudio de la sustancia fundamental se analizaron las glicoproteínas de adhesión, concretamente la laminina y fibronectina. La extensión de ambas proteínas aparece disminuida en las zonas que presentan OMV con respecto a la zona completamente perfundida (Figura 4A y 4B, respectivamente). Por último, mediante el uso de la tinción ácido peryódico-Schiff, se puso en evidencia un aumento de glicosaminoglicanos en la zona de hipoperfusión en comparación con la zona infartada sin presencia de OMV (Figura 4C).

DISCUSIÓN

Relevancia de la OMV en el escenario del IAM

El IAM está causado principalmente por la oclusión trombótica aguda de una arteria coronaria, representando una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países occidentales. El desarrollo de la reperfusión coronaria por métodos percutáneos supuso un gran avance en el manejo de esta entidad. Sin embargo, entre el 30% y el 50% de estos pacientes sufren un daño severo a nivel de microcirculación, fenómeno conocido como OMV (Hausenloy and Yellon, 2013; Ibañez et al., 2015; Konijnenberg et al., 2020; Orn et al., 2009; Rios-Navarro et al., 2019).

En grandes registros de pacientes y metanálisis, se ha concluido que la OMV se asocia con peor función y estructura cardíaca, participando activamente en la aparición de remodelado ventricular adverso y mayor tasa de eventos cardiovasculares post-infarto (Bodi et al., 2016; de Waha et al. 2017; Konijnenberg et al., 2020; Rios-Navarro et al., 2019; van Kranenburg et al., 2014). Por ello, un mejor entendimiento de la fisiopatología de este fenómeno ayudará a mejorar el manejo y la supervivencia de estos pacientes (Ibañez et al., 2019; Niccoli et al., 2019; Konijnenberg et al., 2020; Rios-Navarro et al., 2019).

Cambios de la MEC tras un IAM

La MEC cardiaca es una estructura dinámica formada por células, fibras y sustancia fundamental, encargada no solo de proporcionar un andamiaje físico a los cardiomiocitos sino también de garantizar las propiedades bioquímicas, eléctricas y biomecánicas propias del corazón (Frangogiannis, 2019; Rios-Navarro et al., 2020; Theocharis et al., 2019). Tras un IAM, tiene lugar una rápida respuesta inflamatoria con el objetivo de limpiar los restos de MEC dañados y los cardiomiocitos necróticos (Frangogiannis, 2017; Ong et al., 2018). A continuación, se forma una cicatriz fibrótica compuesta fundamentalmente por colágeno secretado por los miofibroblastos ante diferentes señales pro-fibróticas (Hervás et al., 2016). Se ha descrito que una inadecuada deposición y entrecruzamiento de los diferentes elementos de la MEC provoca una actividad eléctrica anormal, así como a la alteración de la estructura del ventrículo izquierdo (Kaminski et al., 2020; DeLeon-Pennell et al., 2017).

Como la extensión de la OMV está relacionada con la aparición de un remodelado ventricular adverso (Bodi et al., 2016; Konijnenberg et al., 2020; Rios-Navarro et al., 2019; van Kranenburg et al., 2014), comparar la presencia de los diferentes elementos de la MEC en las zonas de infarto con presencia y ausencia de OMV puede ser crucial para profundizar en el entendimiento de la fisiopatología de este fenómeno.

Participación del componente celular en la composición de las regiones infartadas con OMV

En este estudio se observó un aumento del número de neutrófilos en el miocardio con presencia de OMV, lo cual indica una situación pro-inflamatoria. Según otros estudios, la sobrereactividad de los neutrófilos conlleva una liberación continua de proteínas pro-inflamatorias, resultando en una mayor pérdida de cardiomiocitos (Ma, 2021; Zhou et al., 2021). Además, este estudio demuestra un aumento de linfocitos en regiones con presencia de OMV, lo cual coincide con la disminución de linfocitos circulantes detectado aquellos pacientes con presencia de OMV extensa (de Dios et al., 2020; Bodi et al., 2009).

Por otra parte, el estudio evidenció una disminución significativa de la densidad microvascular, lo cual pone de manifiesto que la inadecuada perfusión observada en las regiones con OMV no solo es provocada por factores externos, como por ejemplo el edema y la hemorragia, sino que también participa el descenso del número de capilares en estas zonas (Konijnenberg et al., 2020; Niccoli et al., 2016; Rios-Navarro et al., 2019). De este modo, promover la activación de la angiogénesis tras la reperfusión puede ser una potencial vía terapéutica para conseguir disminuir la extensión del daño microvascular post-infarto (Badimon and Borrell, 2018; Fracassi and Niccoli, 2018).

Diferencias en el componente fibrilar en las regiones con infarto y presencia de daño microvascular

La cicatriz fibrótica formada tras el IAM está formada principalmente por el colágeno secretado por los miofibroblastos, en concreto se ha descrito que el colágeno tipo I y tipo III son los más abundantes (Frangogiannis et al. 2019; Hervás et al., 2016; Marcos-Garces et al. 2022). Una adecuada regulación de la deposición del colágeno favorece el mantenimiento de la forma ventricular, así como de la correcta función sistólica. Es por ello que, el descenso de cantidad de colágeno de tipo I observado en la zona de hipoperfusión puede explicar tanto el remodelado ventricular adverso como las arritmias ventriculares que presentan los pacientes con OMV extensa (Frangogiannis et al. 2019; Talman and Ruskoaho, 2016).

Implicación de las glicoproteínas de adhesión y los glicosaminoglicanos en la composición del intersticio cardiaco de regiones infartadas con OMV

Los resultados de este estudio también mostraron un descenso de las glicoproteínas de adhesión, concretamente de laminina y fibronectina, así como un aumento de glicosaminoglicanos. En concreto, los glicosaminoglicanos son polisacáridos lineales que están ubicados en el espacio extracelular (Luong et al., 2021), de modo que un aumento en su deposición se traducirá en un mayor espacio extracelular, lo cual se correlaciona con una peor recuperación de la función sistólica (Bulluck et al., 2016; Chen et al., 2023; Ishiyama et al., 2021).

El conjunto de todas estas alteraciones en la MEC en las zonas de OMV pueden ser los responsables del adelgazamiento regional de la pared ventricular así como a la dilatación de la cavidad ventricular izquierda en los pacientes con una OMV extensa.

CONCLUSIÓN

En este estudio llevado a cabo en un modelo porcino de IAM reperfundido, se detectó diferencias significativas en la composición de la MEC dentro del miocardio infartado dependiendo de la presencia de OMV. En particular, las áreas de OMV tienen una mayor presencia de infiltrado inflamatorio (neutrófilos y linfocitos) y glicosanimoglicanos, así como una cantidad reducida de microvasos y colágeno tipo I en comparación con aquellas áreas con completa perfusión microvascular. Estas características podrían ser la base del desarrollo de remodelado ventricular adverso y alteraciones eléctricas en pacientes con IAM y OMV extensa.

FINANCIACIÓN

Este trabajo fue apoyado por subvenciones del “Instituto de Salud Carlos III” y “Fondos Europeos de Desarrollo Regional FEDER” (números de subvención PI20/00637 y CIBERCV16/11/00486, y CM21/00175 a VM-G.) y Conselleria de Educación – Generalitat Valenciana (PROMETEO/2021/008 y CIGE/2022/26). JG reconoce apoyo financiero de la “Agencia Estatal de Investigación” (beca FJC2020-043981-I/AEI/10.13039/501100011033).

DECLARACIÓN DE INTERESES EN CONCURSO

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Badimon, L., Borrell, M., 2018. Microvasculature Recovery by Angiogenesis After Myocardial Infarction. *Curr. Pharm. Des.* 24, 2967–2973.
- Bodi, V., Monmeneu, J.V., Ortiz-Perez, J.T., Lopez-Lereu, M.P., Bonanad, C., Husser, O., Minana, G., Gomez, C., Nunez, J., Forteza, M.J., Hervas, A., de Dios, E., Moratal, D., Bosch, X., Chorro, F. J., 2016. Prediction of Reverse Remodeling at Cardiac MR Imaging Soon after First ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results of a Large Prospective Registry. *Radiology* 278, 54–63.
- Bodí, V., Sanchis, J., Núñez, J., Rumiza, E., Mainar, L., López-Lereu, M.P., Monmeneu, J.V., Oltra, R., Forteza, M.J., Chorro, F.J., Llácer, A., 2009. Post-reperfusion lymphopenia and microvascular obstruction in ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Rev. Esp. Cardiol.* 62, 1109–1117.
- Bulluck, H., Rosmini, S., Abdel-Gadir, A., White, S.K., Bhuvana, A.N., Treibel, T.A., Fontana, M., Gonzalez-Lopez, E., Reant, P., Ramlall, M., Hamarneh, A., Sirker, A., Herrey, A.S., Manisty, C., Yellon, D.M., Kellman, P., Moon, J.C., Hausenloy, D.J., 2016. Automated Extracellular Volume Fraction Mapping Provides Insights Into the Pathophysiology of Left Ventricular Remodeling Post-Reperused ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc.* 5, e003555.
- Chen, B.H., Wu, C.W., An, D.A., Yue, T., Zhu, Y.S., Tang, L.L., Ouchi, T., Ouchi, E., Hu, J., Xu, J. R., Pu, J., Wu, L.M., 2023. Myocardial extracellular volume quantified by cardiac magnetic resonance predicts left ventricular aneurysm following acute myocardial infarction. *Eur. Radiol.* 33, 283–293.
- de Dios, E., Rios-Navarro, C., Perez-Sole, N., Gavara, J., Marcos-Garces, V., Rodríguez, E., Carratalá, A., Forner, M.J., Navarro, J., Blasco, M.L., Bondia, E., Signes-Costa, J., Vila, J.M., Forteza, M.J., Chorro, F.J., Bodi, V., 2020. Similar Clinical Course and Significance of Circulating Innate and Adaptive Immune Cell Counts in STEMI and COVID-19. *J. Clin. Med.* 9, 3484.
- de Waha, S., Patel, M.R., Granger, C.B., Ohman, E.M., Maehara, A., Eitel, I., Ben-Yehuda, O., Jenkins, P., Thiele, H., Stone, G.W., 2017. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur. Heart J.* 38, 3502–3510.
- DeLeon-Pennell, K.Y., Meschiari, C.A., Jung, M., Lindsey, M.L., 2017. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 147, 75–100.
- Fracassi, F., Niccoli, G., 2018. Angiogenesis and Microvascular Obstruction: Still a Research Topic or a New Therapeutic Target?. *Rev. Esp. Cardiol.* 71, 420–422.
- Frangogiannis, N.G., 2017. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J. Clin. Invest.* 127, 1600–1612.
- Frangogiannis N.G., 2019. Cardiac fibrosis: Cell biological mechanisms, molecular pathways and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects Med.* 65, 70–99.
- Hausenloy, D.J., Yellon, D.M., 2013. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J. Clin. Invest.* 123, 92–100.

- Hervas, A., Ruiz-Sauri, A., Gavara, J., Monmeneu, J.V., de Dios, E., Rios-Navarro, C., Perez-Sole, N., Perez, I., Monleon, D., Morales, J.M., Minana, G., Nunez, J., Bonanad, C., Diaz, A., Vila, J.M., Chorro, F.J., Bodi, V., 2016. A Multidisciplinary Assessment of Remote Myocardial Fibrosis After Reperfused Myocardial Infarction in Swine and Patients. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 9, 321–333.
- Ibañez, B., Aletras, A.H., Arai, A.E., Arheden, H., Bax, J., Berry, C., Bucciarelli-Ducci, C., Croisille, P., Dall'Armellina, E., Dharmakumar, R., Eitel, I., Fernández-Jiménez, R., Friedrich, M. G., García-Dorado, D., Hausenloy, D. J., Kim, R.J., Kozerke, S., Kramer, C.M., Salerno, M., Sánchez-González, J., Sanz, J., Fuster, V., 2019. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel. *J. Am. Coll. Cardiol.* 74, 238–256.
- Ibañez, B., Heusch, G., Ovize, M., van de Werf, F., 2015. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65, 1454–1471.
- Ishiyama, M., Kurita, T., Nakamura, S., Omori, T., Nakamori, S., Ishida, M., Fujimoto, N., Kitagawa, K., Sakuma, H., Ito, M., Dohi, K., 2021. Prognostic importance of acute phase extracellular volume evaluated by cardiac magnetic resonance imaging for patients with acute myocardial infarction. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 37, 3285–3297.
- Kaminski, A.R., Moore, E.T., Daseke, M.J., Valerio, F.M., Flynn, E.R., Lindsey, M.L., 2020. The compendium of matrix metalloproteinase expression in the left ventricle of mice following myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 318, H706–H714.
- Konijnenberg, L.S.F., Damman, P., Duncker, D.J., Kloner, R.A., Nijveldt, R., van Geuns, R.M., Berry, C., Rixsen, N.P., Escaned, J., van Royen, N., 2020. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 116, 787–805.
- Li, L., Zhao, Q., Kong, W., 2018. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol.* 68–69, 490–506.
- Luong, H., Singh, S., Patil, M., Krishnamurthy, P., 2021. Cardiac glycosaminoglycans and structural alterations during chronic stress-induced depression-like behavior in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 320, H2044–H2057.
- Ma, Y., 2021. Role of Neutrophils in Cardiac Injury and Repair Following Myocardial Infarction. *Cells*, 10, 1676.
- Marcos-Garcés, V., Rios-Navarro, C., Gómez-Torres, F., Gavara, J., de Dios, E., Diaz, A., Miñana, G., Chorro, F. J., Bodi, V., Ruiz-Sauri, A., 2022. Fourier analysis of collagen bundle orientation in myocardial infarction scars. *Histochem. Cell Biol.* 158, 471–483.
- Niccoli, G., Montone, R.A., Ibanez, B., Thiele, H., Crea, F., Heusch, G., Bulluck, H., Hausenloy, D.J., Berry, C., Stiermaier, T., Camici, P.G., Eitel, I., 2019. Optimized Treatment of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circ. Res.* 125, 245–258.
- Niccoli, G., Scalone, G., Lerman, A., Crea, F., 2016. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 37, 1024–1033.
- Ong, S.B., Hernández-Reséndiz, S., Crespo-Avilan, G.E., Mukhametshina, R.T., Kwek, X.Y., Cabrera-Fuentes, H.A., Hausenloy, D.J., 2018. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol. Ther.* 186, 73–87.
- Orn, S., Manhenke, C., Greve, O.J., Larsen, A.I., Bonarjee, V.V., Edvardsen, T., Dickstein, K., 2009. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodeling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 30, 1978–1985.
- Ortega, M., Rios-Navarro, C., Gavara, J., de Dios, E., Perez-Sole, N., Marcos-Garces, V., Ferrández-Izquierdo, A., Bodi, V., Ruiz-Sauri, A., 2022. Meta-analysis of extracellular matrix dynamics after myocardial infarction using RNA-sequencing transcriptomic database. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 15615.
- Ríos-Navarro, C., Hueso, L., Miñana, G., Núñez, J., Ruiz-Sauri, A., Sanz, M.J., Cánoves, J., Chorro, F.J., Piqueras, L., Bodí, V., 2018. Coronary Serum Obtained After Myocardial Infarction Induces Angiogenesis and Microvascular Obstruction Repair. Role of Hypoxia-inducible Factor-1A. *Rev. Esp. Cardiol.* 71, 440–449.
- Rios-Navarro, C., Marcos-Garces, V., Bayes-Genis, A., Husser, O., Nuñez, J., Bodi, V., 2019. Microvascular Obstruction in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Looking Back to Move Forward. Focus on CMR. *J. Clin. Med.* 8, 1805.
- Rios-Navarro, C., Ortega, M., Marcos-Garces, V., Gavara, J., de Dios, E., Perez-Sole, N., Chorro, F. J., Bodi, V., Ruiz-Sauri, A., 2020. Interstitial changes after reperfused myocardial infarction in swine: morphometric and genetic analysis. *BMC Vet. Res.* 16, 262.
- Talman, V., Ruskoaho, H., 2016. Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration. *Cell Tissue Res.* 365, 563–581.
- Theocharis, A.D., Manou, D., Karamanos, N.K., 2019. The extracellular matrix as a multitasking player in disease. *FEBS J.* 286, 2830–2869.
- van Kranenburg, M., Magro, M., Thiele, H., de Waha, S., Eitel, I., Cochet, A., Cottin, Y., Atar, D., Buser, P., Wu, E., Lee, D., Bodi, V., Klug, G., Metzler, B., Delewi, R., Bernhardt, P., Rottbauer, W., Boersma, E., Zijlstra, F., van Geuns, R.J., 2014. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *J. Am. Coll. Cardiol. Imag.* 7, 930–939.
- Zhou, J., Chen, R., Liu, C., Zhou, P., Li, J., Wang, Y., Zhao, X., Zhao, H., Song, L., Yan, H., 2021. Associations of NETs with inflammatory risk and atherosclerotic severity in ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb. Res.* 203, 5–11.