



Revista de la Sociedad Aragonesa de

CARDIOLOGÍA

2025 .Vol 29. Nº2

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Nuevos marcadores no invasivos en el seguimiento post-trasplante cardiaco.

ARTÍCULO ORIGINAL

- Síndrome febril post-implante de válvula aórtica transcatóter en nuestro medio.
- Evaluación del impacto de un programa de rehabilitación cardiaca en la mejoría de la resistencia a la insulina medida por el índice triglicéridos-glucosa.

CASO CLÍNICO

- Cuando las comorbilidades te impiden avanzar.
- Score de calcio cero, ¿bajo riesgo de enfermedad coronaria?
- Una tormenta especial: Síndrome del Purkinje enfadado.
- Taponamiento cardiaco en varón joven como presentación de lupus eritematoso sistémico.

ARTÍCULO DE IMAGEN

- Hipoplasia del tronco común izquierdo coronario.

Sociedad Aragonesa de
CARDIOLOGÍA

PRESIDENTA: DRA. CHARO ORTAS NADAL

SECRETARIA: DRA. MAITE VILLARROEL SALCEDO

VICEPRESIDENTE: DR. JOSÉ RAMÓN RUIZ ARROYO

EDITOR: DR. JAVIER JIMENO SÁNCHEZ

TESORERO: DR. FERNANDO GARZA BENITO

VOCAL: DRA. AINHOA PÉREZ GUERRERO

DRA. ALEJANDRA RUIZ

VOCAL RESIDENTE: DRA. MARTA ANTONIO MARTÍN

LUIS RENÉ PUGLLA SÁNCHEZ

REPRESENTANTE CIRUGÍA CARDIACA: DRA. MARTA MATAMALA ADELL

PRESIDENTA ELECTA: DRA. MARTA ALIACAR MÚÑOZ

SECRETARIA ELECTA: ANA ISABEL LEGAZCUE GOÑI

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR JEFE:

Dr. Javier Jimeno Sánchez

SEDE:

Centro Empresarial Business Center
Eduardo Ibarra 6, 50009 Zaragoza

Comité editorial externo:

Publicación semestral (dos números al año)

ISSN: 1134-8194

Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Copyright 1996 Revista de la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Revisión por pares

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de almacenaje de información sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Revista de distribución gratuita

Edita la Sociedad Aragonesa de Cardiología

Depósito legal: B-166557-96

ARTÍCULO DE REVISIÓN

NUEVOS MARCADORES NO INVASIVOS EN EL SEGUIMIENTO POST-TRASPLANTE CARDIACO.

04

David Gómez Martín, Marta Antonio Martín, Sonia Peribáñez Belanche, Mario Martínez Fleta, Teresa Simón Paracuellos, Ana Marcén Miravete, Ana Portolés Ocampo, Teresa Blasco Peiró.

ARTÍCULO ORIGINAL

SÍNDROME FEBRIL POST-IMPLANTE DE VÁLVULA AÓRTICA TRANSCATÉTER EN NUESTRO MEDIO.

10

David Gómez Martín, Javier Jimeno Sánchez, Teresa Simón Paracuellos, Georgina Fuertes Ferre, Ainhoa Pérez Guerrero, Belén Peiró Aventín, Luis Cerdán Ferreira, Juan Sánchez-Rubio Lezcano, María Cruz Ferrer Gracia, José Antonio Diarte de Miguel, María Rosario Ortas Nadal.

EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDIACA EN LA MEJORA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA MEDIDA POR EL ÍNDICE TRIGLICÉRIDOS-GLUCOSA.

15

María Fumanal Gracia, Elena Alarcia Salas, Carmen Albarrán Martín, Maruan C. Chabbar Boudet, Fernando Garza Benito, Carmen Untoria Agustín, Cristina Álvarez Marco.

CASO CLÍNICO

CUANDO LAS COMORBILIDADES TE IMPIDEN AVANZAR.

20

Marta Antonio Martín, María Prados Arnedo, Sergio Ponce Simal, Irene Montón Blasco, Sonia Peribáñez Belanche, Ana Marcén Miravete.

SCORE DE CALCIO CERO, ¿BAJO RIESGO DE ENFERMEDAD CORONARIA?

00

Elena Alarcia Salas, Cristina Álvarez Marco, María Fumanal Gracia, David Ibáñez Muñoz, Jorge Miguel Briceño Revillo.

UNA TORMENTA ESPECIAL: SÍNDROME DEL PURKINJE ENFADADO.

00

Sonia Peribáñez Belanche, Mario José Recio Ibarz, Irene Montón Blasco, Sergio Ponce Simal, María Prados Arnedo, Beatriz Jáuregui Garrido.

TAPONAMIENTO CARDIACO EN VARÓN JOVEN COMO PRESENTACIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO.

00

Mario José Recio Ibarz, Antonio Miñano Oyarzabal, Flavio Augusto Gasparini Noriega, Iván De María Mier, Pablo Esteban Auquilla Clavijo, Beatriz Ordóñez Rubio.

ARTÍCULO DE IMAGEN

HIPOPLASIA DEL TRONCO COMÚN IZQUIERDO CORONARIO.

00

Flavio Augusto Gasparini Noriega, Luis Cerdán Ferreira, Olivia Alonso Ferrer, Enrique Tatay Sangüesa, Sergio Zueras Serrano, José Gabriel Galache Osuna.

Nuevos marcadores no invasivos en el seguimiento post-trasplante cardiaco.

New non-invasive biomarkers in post-transplant cardiac follow-up.

David Gómez Martín^{1*}, Marta Antonio Martín¹, Sonia Peribáñez Belanche¹, Mario Martínez Fleta¹, Teresa Simón Paracuellos², Ana Marcén Miravete¹, Ana Portolés Ocampo¹, Teresa Blasco Peiró¹.

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

²Hospital Clinic, Barcelona.

Autor para correspondencia: David Gómez Martín. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica 1-3. 50.009, Zaragoza.

Correo electrónico: davidgm1512@gmail.com

No existen conflictos de intereses ni fuentes de financiación que declarar.

Palabras clave: Trasplante cardiaco, insuficiencia cardiaca, seguimiento, rechazo agudo.

Key words: Heart transplantation, heart failure, follow-up, acute rejection.

RESUMEN

El trasplante cardiaco es el tratamiento estándar en los pacientes en insuficiencia cardiaca avanzada. Una de sus limitaciones es el requerimiento actual de seguimiento invasivo con biopsia endomiocárdica (BEM), ya que no está exenta de complicaciones, presenta cierta variabilidad en la interpretación y existen falsos negativos por el carácter parcheado del rechazo. Debido a esto se han explorado métodos no invasivos para valorar el seguimiento de los pacientes, hasta ahora infructuosos.

En los últimos años, los biomarcadores como el ADN libre del injerto (dd-cfDNA) y el análisis de expresión génica (GEP) han ganado relevancia. Estos test tienen un alto valor predictivo negativo, lo que permite detectar la ausencia de rechazo agudo celular y reducir la necesidad de biopsias. Sin embargo, no detectan rechazo humoral y pueden verse afectados por factores como infecciones o tratamientos recientes.

La combinación de dd-cfDNA y GEP mejora la precisión diagnóstica y reduce las biopsias. Pese a ello, la BEM sigue siendo indispensable para confirmar el diagnóstico y en la fase inmediata post-trasplante. Estos biomarcadores podrían reducir el uso de BEM y mejorar la calidad de vida en el seguimiento de los pacientes, sin embargo, aún no están plenamente validados en todas las poblaciones.

ABSTRACT

Heart transplantation is gold standard treatment for patients with advanced heart failure. A limitation in monitoring is the current requirement for invasive follow-up with endomyocardial biopsy, which has certain shortcomings such as interobserver variability and false negatives due to the patchy nature of rejection. As a result, non-invasive methods to assess patient follow-up have been explored but to date have been unsuccessful.

In the last few years, biomarkers such as graft free DNA (dd-cfDNA) and gene expression analysis (GEP) gained relevance. Both tests have a high negative predictive value, allowing to detect the absence of acute cellular rejection reducing the need for biopsies. However, humoral rejection is not detected and may be affected by factors such as infections or recent therapies.

The dd-cfDNA and GEP combination improves diagnostic accuracy and reduces the amount of biopsies required. Nevertheless, EMB remains essential to confirm diagnosis and in the early post-transplant phase. These biomarkers could reduce the use of EMB and improve quality of life in patient follow-up, however, they are not yet fully validated in all populations.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca avanzada es la fase final común de múltiples patologías cardiovasculares con distintas etiologías. Todas ellas presentan una elevada morbi-mortalidad. La terapia gold standard en esta situación, al igual que en patologías que debutan con shock cardiogénico no recuperable, es el trasplante cardiaco¹.

El trasplante cardiaco ha aumentado la supervivencia y calidad de vida con respecto al tratamiento médico convencional. Los resultados son satisfactorios, demostrando una supervivencia del 90% en el primer año y una mediana de supervivencia de 11 años, si bien se ha visto en España que hasta el 25% de los pacientes sobrevive más de 20 años con el mismo injerto².

El seguimiento de estos pacientes, fundamentalmente en los primeros años, es complejo y precisa del manejo de niveles de inmunosupresión óptimos para alcanzar un equilibrio entre prevenir el rechazo del injerto y el desarrollo de infecciones. Niveles elevados de inmunosupresión pueden conllevar un incremento del número de infecciones o desarrollo de fracaso renal agudo y, por el contrario, bajos niveles pueden desarrollar rechazo del injerto.

Uno de los problemas en el seguimiento de los pacientes receptores de un injerto es la monitorización del rechazo del injerto. Actualmente el gold standard para el diagnóstico y seguimiento es la biopsia endomiocárdica (BEM). Pese a ser un procedimiento invasivo, presenta baja tasa de complicaciones en centros con experiencia (0.77%) fundamentalmente con relación al acceso vascular, con una baja tasa de complicaciones fatales (<0.1%) por perforación con la toma de biopsias y desarrollo de

taponamiento cardiaco. Pese a ser el procedimiento de elección para el diagnóstico de rechazo existen algunas limitaciones: 1) la variabilidad interobservador en la interpretación por los patólogos con concordancia entre el 68%-70%; 2) la falta de representación del miocardio en la biopsia; y, 3) el carácter parcheado del rechazo puede dificultar el correcto diagnóstico^{3,4,5}.

Se han intentado utilizar métodos no invasivos alternativos para detectar rechazo (*Tabla1*), pero el problema fundamental de estos es que presentan una sensibilidad y especificidad bajas dependiendo de la técnica, que se producen modificaciones cuando el daño sobre el injerto ya se encuentra establecido o que su disponibilidad es limitada para realizarse con la cadencia necesaria para su seguimiento. Las que mayor utilidad presentan son la combinación de SLG y de pared libre de VD⁶; así como las técnicas de mapeo en RMN para aquellos casos en los que la biopsia presenta resultados dudosos⁹.

PRUEBA	HALLAZGOS
Electrocardiograma (ECG) ⁶	Taquicardias supraventriculares. Taquicardia sinusal Alargamiento de los tiempos de conducción. Disminución de los voltajes.
Ecocardiograma (ETT) ^{7,8}	Engrosamiento del septo interventricular. Derrame pericárdico. Disminución de FEVI >5% Disfunción diastólica. Valvulopatías de nueva aparición. Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo (VI) Strain pared libre del ventrículo derecho (VD)
Resonancia magnética cardiaca (RMN) ⁹	Aumento del volumen extracelular (VEC) Edema Mapping T1 Mapping T2 Realce tardío de gadolinio (RTG)
Analítica sanguínea ^{10,11,12}	NT-proBNP Proteína C reactiva Troponina T, C
Medicina nuclear ¹³	SPECT PET-TAC (¹⁸ FDG, ¹³ NH3)

Tabla 1. Métodos no invasivos para detectar rechazo de trasplante cardiaco.

Asimismo, los marcadores no invasivos que mayor relevancia presentan en los últimos años son: 1) cuantificación de la fracción de ADN libre del injerto (dd-cfD-

NA) y 2) análisis de expresión génica “gene expression profiling” (GEP).

ADN libre del injerto (dd-cfDNA)

La cuantificación de ADN libre del injerto [Allosure (CareDx), Prospera (Natera), Allonext (Eurofins)] se basa en la liberación constante de ADN que se produce durante el recambio celular. En los receptores de un trasplante, el aloinjerto libera ADN que puede ser diferenciado del receptor debido a la presencia de pequeños polimorfismos¹³⁻¹⁴.

Los niveles de ADN libre del injerto se estabilizan a partir del catorceavo día post trasplante, previamente se encuentran elevados en relación a la isquemia y la cirugía. Las casas comerciales recomiendan su utilización a partir del 28 día post-trasplante.

Los test se basan en la detección de ADN libre del injerto y proporcionan un resultado en porcentaje con respecto al ADN del receptor. Elevaciones de este se han correlacionado con la presencia de rechazo, tanto celular como humoral, y con la gravedad del mismo. Aparecen semanas, o incluso meses en el caso de rechazo humoral, antes de la aparición a nivel anatomopatológico¹³. Se han descrito pequeñas diferencias en los pacientes que presentan rechazo humoral que permitirían discernir entre ambos tipos de rechazo. En el caso del humoral se produce una elevación mayor de la fracción libre de ADN y estos fragmentos son de menor longitud y con mayor contenido de bases guanosina-citosina, sin embargo, esto no se ha validado¹⁵.

El uso de estos test se basa en 3 estudios de cohortes prospectivas (D-OAR¹⁵, DEDUCE¹⁶ y GRAFT¹⁷) demostrando un elevado valor predictivo negativo (VPN) del 97% con los siguientes puntos de corte según el test utilizado Allosure (CareDx) $\geq 0.2\%$, Prospera (Natera) $\geq 0.15\%$, Alloxnext (Eurofins) $> 0.15\%$.

La liberación de ADN por parte del receptor suele permanecer estable; situaciones como la sepsis y los carcinomas activos pueden aumentar el ADN total y, por tanto, reducir erróneamente el porcentaje¹⁴. La elevación de la fracción de ADN del injerto no es específica de rechazo ya que se puede producir en otras situaciones como en un trauma a nivel del injerto (realización de BEM las 24h previas) o en isquemia (enfermedad vascular del injerto)¹⁵.

Por tanto, hay que tener en cuenta en su interpretación que no es específico de rechazo agudo, no se ha validado en pacientes que han recibido donación de varios órganos; ni pacientes embarazadas; ni pacientes con un carcinoma activo subyacente.

Análisis de expresión génica “gene expression profiling” (GEP).

El GEP consiste en analizar la expresión génica de las células mononucleares en sangre periférica que, a través

de expresión de una combinación de 20 genes, refleja la respuesta inmunitaria del huésped frente al aloinjerto pudiendo servir como biomarcador para la vigilancia de rechazo¹⁸.

Dentro de los 20 genes analizados se encuentran nueve para validación del test y otros once implicados en distintas fases de la respuesta inmunitaria: activación linfocitaria (SEM7A); migración celular (RHOU); cebado células T (PDCD1 e ITGA4); proliferación hematopoyética (MARCH8 y WDR40A); activación plaquetaria (PF4 y C6orf25); y, sensibilidad esteroidea (IL1R2, FLT3, ITGAM). En función de la expresión de estos genes se elabora un score con una puntuación que varía entre 0-40 puntos.

La aprobación y validación de este test se llevó a cabo en cinco estudios (CARGO¹⁹, IMAGE²⁰, eIMAGE²¹ CARGO II²² y OAR²³). En el primero de ellos¹⁹, se analizó la validez del test en la detección de rechazo agudo celular en grado moderado o superior y se establecieron los puntos de corte para el seguimiento de los pacientes. En los estudios IMAGE²⁰ y eIMAGE²¹, se aleatorizó a los pacientes 1:1 a control con estrategia de seguimiento convencional con BEM o no invasiva con GEP, demostrando la no inferioridad de una estrategia no invasiva para la realización de seguimiento, aunque cabe destacar que los pacientes incluidos en ambos estudios presentaron una baja tasa de rechazo. El estudio CARGO II²², estableció los puntos de corte óptimos para el seguimiento en función del mes tras el trasplante, demostrando un elevado valor predictivo negativo de un 98.4%. Y, finalmente, en el estudio OAR²³, se validó la evidencia obtenida en todos los ensayos previos comprobando el alto valor predictivo negativo del test.

Este test se ha validado para rechazo celular, por tanto, no permite detectar al subgrupo de pacientes con rechazo humoral. Se puede utilizar a partir del 55 día post trasplante, y los puntos de corte establecidos son ≥ 30 para los primeros seis meses y ≥ 34 a partir de los seis meses.

Debido a los genes implicados en el análisis, se requiere una dosis de corticoide inferior a 20mg de prednisona y que no se hayan administrado progenitores hematopoyéticos o transfusiones en el mes previo, ya que puede falsear el resultado del test. Uno de los factores a tener en cuenta en el momento de la interpretación del mismo es que, en caso de infecciones víricas con tropismo vascular como el citomegalovirus (CMV), debido a la respuesta inmune del huésped, el análisis GEP puede dar resultados falsamente positivos.

dd-cfDNA/GEP

Debido a todo lo previamente expuesto, ambos test presentan elevado valor predictivo negativo que permite descartar de forma segura la presencia de rechazo agudo

celular. Ambos test presentan ciertas limitaciones en poblaciones específicas y resultados falsamente positivos en situaciones comunes en los primeros años post trasplante. Para ello se han diseñado test combinados que vienen a suplir dichas limitaciones y aumentan la sensibilidad diagnóstica permitiendo mejorar la interpretación de los resultados.

Existen test en el mercado (HealtCare) que combinan la

realización de ambas pruebas con el objetivo de aumentar la precisión diagnóstica y disminuir el porcentaje de falsos positivos al interpretarlo de forma conjunta (Tabla 1). Usar de forma combinada el dd-cfDNA y GEP no se correlaciona con un aumento en la mortalidad, no es inferior con respecto al seguimiento habitual con protocolo de biopsias endomiocárdicas periódicas y parece reducir significativamente la realización de las mismas²⁴.

GEP	Normal	≥30 entre el 2-6 mes ≥34 en >6 mes	Normal	≥30 entre el 2-6 mes ≥34 en >6 mes
dd-cfDNA	Normal	Normal	Allosure (CareDx) ≥0.2%. Prospera (Natera) ≥0.15%, Allonext (Eurofins) > 0.15%.	Allosure (CareDx) ≥0.2%. Prospera (Natera) ≥0.15%, Allonext (Eurofins) > 0.15%.
Interpretación	Baja posibilidad de rechazo agudo celular y/o humoral	Considerar falso positivo (dosis de prednisona, transfusiones, infección CMV)	Considerar otras etiologías de daño en el injerto (rechazo agudo humoral, enfermedad vascular del injerto, trauma torácico)	Elevada posibilidad de rechazo agudo celular al menos moderado.

Tabla 2. Posible interpretación test. Adaptado de Holzhauser L, et al. The End of Endomyocardial Biopsy?: A Practical Guide for Noninvasive Heart Transplant Rejection Surveillance. JACC Heart Fail. 2023 Mar;11(3):263-276.

La monitorización recomendada por la empresa que comercializa dicho test es la realización mensual durante los primeros 12 meses del trasplante, posteriormente, durante los siguientes dos años del trasplante de forma trimestral; y, finalmente, bianual del cuarto año en adelante.

DISCUSIÓN

El diagnóstico del rechazo agudo del injerto sigue siendo un reto, ya que, a menudo se produce en pacientes asintomáticos y puede influir en el pronóstico de los pacientes trasplantados. El gold standard para la monitorización continúa siendo la biopsia endomiocárdica en los pacientes sintomáticos o en la fase inicial tras el trasplante. Debido a las características invasivas del procedimiento se ha intentado identificar múltiples procedimientos que eliminen o limiten su utilización, siendo los dos métodos más extendidos y con mayor evidencia

actualmente para su uso la detección de ADN libre y el análisis de expresión génica, basados en determinaciones a partir de muestras de sangre periférica.

El uso de estos test por separado o la combinación de ambos, debido al alto valor predictivo negativo, permite descartar de forma segura la presencia de rechazo moderado celular y/o humoral (en el caso de dd-cfADN), disminuyendo la realización BEM en pacientes con bajo riesgo de rechazo a partir del primer mes post-trasplante y hasta el quinto año post-trasplante. No sustituyen de forma completa la realización de biopsias, siendo éstas necesarias para confirmar el diagnóstico en el caso de resultado positivo de los test; monitorizar la respuesta del tratamiento tras un episodio de rechazo, o en el post-trasplante inmediato.

Existen situaciones clínicas no infrecuentes en el seguimiento de los pacientes trasplantados que limita el uso

como: las transfusiones recientes; haber recibido tratamiento corticoideo en el contexto de rechazo; presentar una infección viral activa por virus con tropismo endotelial como el CMV; o, la presencia de vasculopatía del injerto. Además, existen poblaciones en las cuales el uso de estos no ha sido validado (receptores multiorgánicos, embarazo activo o proceso neoplásico), y en las cuales no se permite su uso.

Pese a los resultados prometedores de la evidencia actualmente publicada, su uso no se encuentra recogido en las guías de práctica clínica. Únicamente se recomienda, en las guías de la sociedad internacional de trasplante cardíaco y pulmonar (ISHLT)²⁵, con un grado de recomendación IIa y nivel de evidencia B, el uso de GEP en pacientes adultos con bajo riesgo de rechazo para el seguimiento entre el segundo mes y el quinto año para disminuir el número de BEM realizadas.

El uso de estos test podría ampliarse en otras indicaciones como guiar la respuesta al tratamiento del rechazo (dd-cfADN) o ajustar las dosis de inmunosupresión (dd-cfADN/GEP). Existen ensayos clínicos en marcha en este aspecto para valorar la utilidad de los mismos.

Aunque su uso no se encuentra actualmente muy extendido a nivel europeo, los resultados de los estudios son prometedores y podría implementarse su uso para disminuir la realización de BEM en el seguimiento, mejorando así la calidad de vida percibida de los pacientes trasplantados.

Actualmente, no existe un test no invasivo que sustituya en su totalidad la realización de BEM. ¿Será posible sustituir la biopsia en un futuro para el seguimiento con combinación de marcadores no invasivos?

BIBLIOGRAFÍA:

1 Beckman, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:e263-e421. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.012.

2 Jaramillo N, Segovia J, Gómez Bueno M, García-Cosido D, Castedo E, et al. Características de los pacientes con supervivencia mayor de 20 años tras un trasplante cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 2013, 66(10): 797-802.

3 Saraiva, et al. Complications of Endomyocardial Biopsy in Heart Transplant Patients: A Retrospective Study of 2117 Consecutive Procedures. *Transplantation Proceedings*. 2011. 43 (5): 1908-1912

4 Wolfson A, Kittleson M, Patel J, et al. Biopsy-Negative Rejection Late after Heart Transplantation: Impact on Long-Term Outcome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 38 (4): 287-288.

5 Crespo-Leiro MG, Zuckermann A, Bara C, Mohacsi P, Schulz U, Boyle A, et al. Concordance among pathologists in the second Cardiac Allograft Rejection Gene Expression Observational Study (CARGO II). *Transplantation*. 2012;94(11):1172-7.

6 Adedinsewo D, Hardway HD, Morales-Lara AC, Wiecek MA, Johnson PW, Douglass EJ, et al. Non-invasive detection of cardiac allograft rejection among heart transplant recipients using an electrocardiogram based deep learning model. *Eur Heart J Digit Health*. 2023 Jan 13;4(2):71-80.

7 Bader FM, Islam N, Mehta NA, Worthen N, Ishihara S, Stehlik J, Gilbert EM, Litwin SE. Noninvasive diagnosis of cardiac allograft rejection using echocardiography indices of systolic and diastolic function. *Transplant Proc*. 2011 Dec;43(10):3877-81.

8 Goirigolzarri J, Mingo S, Larrañaga JM, Osa A, Sutil-Vega M, Ruiz M, et al. Validación de la utilidad de los parámetros de deformación miocárdica para excluir el rechazo agudo tras el trasplante cardíaco: un estudio multicéntrico. *Rev Esp Cardiol*. 2021; 74(4): 337-344.

9 Anthony C, Imran M, Pouliopoulos J, Emmanuel S, Iliff J, Liu Z, Moffat K, Ru Qiu M, McLean CA, Stehning C, Puntmann V, Vassiliou V, Ismail TF, Gulati A, Prasad S, Graham RM, McCrohon J, Holloway C, Kotlyar E, Muthiah K, Keogh AM, Hayward CS, Macdonald PS, Jabbour A. Cardiovascular Magnetic Resonance for Rejection Surveillance After Cardiac Transplantation. *Circulation*. 2022 Jun 21;145(25):1811-1824.

10 Kittleson MM, Skojec DV, Wittstein IS, Champion HC, Judge DP, Barouch LA, et al. The change in B-type natriuretic peptide levels over time predicts significant rejection in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2009 Jul;28(7):704-9.

11 Arora S; Gullestad L; Wergeland R, Simonsen S; Holm T; Hognestad A; et al. Probrain Natriuretic Peptide and C-Reactive Protein as Markers of Acute Rejection, Allograft Vasculopathy, and Mortality in Heart Transplantation. *Transplantation*. 2007; 83(10): 1308-1315.

12 Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K, et al. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 405-412.

13 De Vlaminck I, Valentine HA, Snyder TM, Strehl C, Cohen G, Luikart H, Neff NF, Okamoto J, Bernstein D, Weisshaar D, Quake SR, Khush KK. Circulating cell-free DNA enables noninvasive diagnosis of heart transplant rejection. *Sci Transl Med*. 2014 Jun 18;6(241):241ra77

14 Holzhauser L, DeFilippis EM, Nikolova A, Byku M, Contreras JP, De Marco T, Hall S, Khush KK, Vest AR. The End of Endomyocardial Biopsy?: A Practical Guide for Noninvasive Heart Transplant Rejection Surveillance. *JACC Heart Fail*. 2023 Mar;11(3):263-276.

15 Khush KK, Patel J, Pinney S, et al. Noninvasive detection of graft injury after heart transplant using donor-derived cell-free DNA: a prospective multicenter study. *Am J Transplant.* 2019;19(10): 2889–2899.

16 Kim, PJ, Olymbios, M, Siu, A, Wever Pinzon, O, Adler, E, Liang, N, et al. A Novel Donor-Derived Cell-Free DNA Assay for the Detection of Acute Rejection in Heart Transplantation. *J Heart Lung Transpl* (2022) 41(7):919–27.

17 Agbor-Enoh S, Shah P, Tunc I, Hsu S, Russell S, Feller E, Shah K, Rodrigo ME, Najjar SS, Kong H, Pirooznia M, Fideli U, Bikineyeva A, Marishta A, Bhatti K, Yang Y, Mutebi C, Yu K, Kyoo Jang M, Marboe C, Berry GJ, Valentine HA; GRAFT Investigators. Cell-Free DNA to Detect Heart Allograft Acute Rejection. *Circulation.* 2021 Mar 23;143(12):1184–1197.

18 Nikolova A, Agbor-Enoh S, Bos S, Crespo-Leiro M, Ensinger S, Jimenez-Blanco M, Minervini A, Perch M, Segovia J, Vos R, Khush K, Potena L. European Society for Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement on the Use of Non-invasive Biomarkers for Cardiothoracic Transplant Rejection Surveillance. *Transpl Int.* 2024 Jun 11;37:12445.

19 Deng MC, Eisen HJ, Mehra MR, Billingham M, Marboe CC, Berry G, Kobashigawa J, Johnson FL, Starling RC, Murali S, Pauly DF, Baron H, Wohlgemuth JG, Woodward RN, Klingler TM, Walther D, Lal PG, Rosenberg S, Hunt S; CARGO Investigators. Noninvasive discrimination of rejection in cardiac allograft recipients using gene expression profiling. *Am J Transplant.* 2006 Jan;6(1):150–60.

20 Pham MX, Teuteberg JJ, Kfoury AG, Starling RC, Deng MC, Cappola TP, Kao A, Anderson AS, Cotts WG, Ewald GA, Baran DA, Bogaev RC, Elashoff B, Baron H, Yee J, Valentine HA; IMAGE Study Group. Gene-expression profiling for rejection surveillance after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 2010 May 20;362(20):1890–900.

21 Kobashigawa J, Patel J, Azarbal B, Kittleson M, Chang D, Czer L, Daun T, Luu M, Trento A, Cheng R, Esmailian F. Randomized pilot trial of gene expression profiling versus heart biopsy in the first year after heart transplant: early invasive monitoring attenuation through gene expression trial. *Circ Heart Fail.* 2015 May;8(3):557–64.

22 Crespo-Leiro MG, Stypmann J, Schulz U, Zuckermann A, Mohacsi P, Bara C, Ross H, Parameshwar J, Zakliczyński M, Fiocchi R, Hofer D, Colvin M, Deng MC, Leprince P, Elashoff B, Yee JP, Vanhaecke J. Clinical usefulness of gene-expression profile to rule out acute rejection after heart transplantation: CARGO II. *Eur Heart J.* 2016 Sep 1;37(33):2591–601.

23 Moayedi Y, Foroutan F, Miller RJH, Fan CS, Posada JGD, Alhussein M, Tremblay-Gravel M, Oro G, Luikart HI, Yee J, Shullo MA, Khush KK, Ross HJ, Teuteberg JJ. Risk evaluation using gene expression screening to monitor for acute cellular rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2019 Jan;38(1):51–58.

24 Henriksen EJ, Moayedi Y, Purewal S, Twigg JV, Waddell K, Luikart H, Han J, Feng K, Wayda B, Lee R, Shudo Y, Jimenez S, Khush KK, Teuteberg JJ. Combining donor derived cell free DNA and gene expression profiling for non-invasive surveillance after heart transplantation. *Clin Transplant.* 2023 Mar;37(3):e14699.

25 Velleca A, Shullo MA, Dhital K, Azeka E, Colvin M, DePasquale E, Farrero M, García-Guereta L, Jamero G, Khush K, Lavee J, Pouch S, Patel J, Michaud CJ, Shullo MA, Schubert S, Angelini A, Carlos L, Mirabet S, Patel J, Pham M, Urschel S, Kim KH, Miyamoto S, Chih S, Daly K, Grossi P, Jennings DL, Kim IC, Lim HS, Miller T, Potena L, Velleca A, Eisen H, Bellumkonda L, Danziger-Isakov L, Dobbels F, Harkess M, Kim D, Lyster H, Peled Y, Reinhardt Z. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 2023 May;42(5):e1–e141.

Síndrome febril post-implante de válvula aórtica transcatheter en nuestro medio.

Post-transcatheter aortic valve implantation fever syndrome in our cohort.

David Gómez Martín^{1*}, Javier Jimeno Sánchez¹, Teresa Simón Paracuellos², Georgina Fuertes Ferre¹, Ainhoa Pérez Guerrero³, Belén Peiró Aventín¹, Luis Cerdán Ferreira¹, Juan Sánchez-Rubio Lezcano¹, María Cruz Ferrer Gracia¹, José Antonio Diarte de Miguel¹, María Rosario Ortas Nadal¹.

¹Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

²Hospital Clinic, Barcelona.

³Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Autor para correspondencia: David Gómez Martín. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica 1-3. 50.009, Zaragoza.

Correo electrónico: davidgm1512@gmail.com

No existen conflictos de intereses ni fuentes de financiación que declarar.

Palabras clave: Fiebre, Implante de válvula aórtica transcatheter, TAVI, SIRS, estenosis aórtica.

Key words: Fever, Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVR, SIRS, aortic stenosis.

RESUMEN

Introducción: La fiebre tras implante percutáneo de prótesis aórtica (TAVI) es un fenómeno relativamente frecuente que incrementa el uso de recursos sanitarios. Se ha descrito que su origen puede estar relacionado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Objetivo: Evaluar la incidencia, pronóstico y factores asociados al síndrome febril post-TAVI.

Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes sometidos a TAVI entre 2012 y 2020. Se analizó la aparición de febrícula (T^o 37-38°C) o fiebre (T^o >38°C) durante la hospitalización y se compararon con pacientes sin distermia (febrícula o fiebre).

Resultados: Un total de 52 de 276 pacientes (18,8%) presentó distermia durante el ingreso, siendo febrícula en más de un 80% de estos casos. La febrícula fue más temprana (2,4 vs 5,4 días post TAVI), más breve (71 vs 31% <24 horas de duración) y con menor probabilidad de foco infeccioso (52 vs 87%) comparada con la fiebre. Los focos infecciosos más comunes fueron urinario (45%), respiratorio (22%) y flebitis (9,7%). Con una mediana de seguimiento de 21,3 (8,52-38,94) meses, no hubo diferencias estadísticamente significativas para mortalidad por

todas las causas. La incidencia de distermia disminuyó a lo largo de los años.

Conclusión: La distermia post-TAVI es relativamente común, aunque su incidencia ha disminuido. La febrícula es más frecuente y en aproximadamente un 50% de origen no infeccioso, mientras que la fiebre se asocia a infecciones. Estos hallazgos sugieren la necesidad de protocolos específicos para el manejo de la distermia post-TAVI.

ABSTRACT

Introduction: Post-transcatheter aortic valve implantation (TAVI) fever is a relatively common occurrence that increases the utilization of healthcare resources. Its etiology has been linked to the systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Objective: To evaluate the incidence, prognosis, and associated factors of post-TAVI febrile syndrome.

Methods: A retrospective study of patients undergoing TAVI between 2012 and 2020 was conducted. The occurrence of low-grade fever (temperature 37-38°C) or fever (temperature >38°C) during hospitalization was analyzed and compared to patients without fever or low-grade fever.

Results: A total of 52 out of 276 patients (18.8%) presented with fever or low-grade fever during hospitalization, with low-grade fever being more common in over 80% of cases. Low-grade fever had an earlier onset (2.4 vs 5.4 days post-TAVI), shorter duration (71% vs 31% <24 hours), and a lower probability of an identified infectious focus (52% vs 87%) compared to fever. The most common infectious foci were urinary (45%), respiratory (22%), and phlebitis (9.7%). With a median follow-up of 21.3 months (8.52-38.94), there were no statistically significant differences in all-cause mortality. The incidence of fever or low-grade fever decreased over time.

Conclusion: Post-TAVI fever or low-grade fever is a re-

latively common occurrence, although its incidence has decreased. Low-grade fever is more frequent and approximately 50% are of non-infectious origin, whereas fever is associated with infections. These findings suggest the need for specific protocols for the management of post-TAVI fever.

INTRODUCCIÓN

El implante de válvula aórtica transcáteter (TAVI) es un procedimiento que ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con estenosis aórtica grave. Es tratamiento de elección en pacientes mayores o con riesgo quirúrgico alto, extendiéndose su uso en los últimos años también a pacientes de riesgo intermedio o incluso bajo¹. A pesar de sus ventajas, con la mejora en supervivencia y calidad de vida que brinda a muchos pacientes, no está exento de complicaciones.

La fiebre tras el TAVI se objetiva en un porcentaje no subestimable de los pacientes. Su aparición es un fenómeno bien conocido durante las primeras 72 horas tras el implante, pudiendo deberse a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) más que a una causa infecciosa en un importante porcentaje de pacientes. El SRIS es de etiología multifactorial, si bien los mecanismos fisiopatológicos más plausibles son la hipoperfusión orgánica transitoria derivada de la técnica de implante (hipotensión tras estimulación) y otros posibles factores como la necesidad de realización de dilatación con balón previa o posterior al implante valvular, la presencia de complicaciones en el punto de punción o hemorragias, etc^{2,3,4}. Su incidencia ha disminuido en las últimas series probablemente debido a una mejora en la técnica del implante con menor incidencia de complicaciones, así como a un refinamiento de los protocolos del proceso TAVI. Se han relacionado como factores predisponentes al desarrollo de SIRS la presencia de complicaciones vasculares, enfermedad renal crónica, sexo femenino y el uso de accesos alternativos al femoral^{3,4}.

El hecho de presentar fiebre post TAVI se ha relacionado con un incremento en el uso de recursos sanitarios, tanto pruebas complementarias diagnósticas (estudios microbiológicos, de laboratorio e imagen) como medios terapéuticos (uso profiláctico de antibioterapia de amplio espectro), suponiendo en conjunto un claro incremento de la estancia media hospitalaria en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de describir la incidencia, el pronóstico y los factores relacionados con el síndrome febril en aquellos pacientes sometidos a TAVI, realizamos un análisis retrospectivo del periodo entre enero de 2012 y diciembre de 2020, basado en el registro TAVI de nuestro centro, donde se incluyeron de forma consecutiva todos los

pacientes con estenosis aórtica severa sometidos a TAVI. La estenosis aórtica se definió ecocardiográficamente como severa (gradiente medio ≥ 40 mm Hg y/o velocidad máxima $> 4,0$ m/s), además de aquellas severas con bajo flujo-bajo gradiente (volumen sistólico indexado al área de superficie corporal ≤ 35 mL/m² y gradiente medio ≤ 40 mmHg).

El acceso transfemoral fue el abordaje de elección a menos que presentara contraindicaciones anatómicas que justificaran la selección de un abordaje alternativo. Los pacientes se sometieron al implante de un dispositivo autoexpandible CoreValve de Medtronic (Medtronic, Minneapolis, MN, USA), Acurate Neo de Boston (Symetis S.A.; Lausana, Suiza); o a dispositivos balón expandible de Edwards (Edwards LifeSciences, Irvine, CA, USA). Se definió éxito del procedimiento como la supervivencia tras éste, implante de una sola prótesis en su posición anatómica correcta y normofunción de la prótesis (ausencia de mismatch, gradiente medio < 20 mmHg o velocidad pico < 3 m/s y ausencia de IA moderada o grave).

Se analizó la aparición durante el ingreso tras el implante de TAVI de febrícula (temperatura periférica entre 37 y 38°C) o fiebre (temperatura periférica $> 38^\circ\text{C}$), y se compararon con aquellos pacientes que no presentaron febrícula/fiebre (distermia). Se definió la etiología infecciosa como la presencia de distermia acompañada de clínica compatible con foco infeccioso y/o aislamiento microbiológico y/o diagnóstico por imagen. Se analizó si la presencia de febrícula/fiebre influía en la mortalidad o el número de reingresos por insuficiencia cardíaca (IC).

El objetivo secundario fue comparar la evolución de la incidencia de distermia a lo largo de los años del programa TAVI en nuestro centro. Para ello se dividió la serie en dos franjas temporales (desde 2012-2017 y 2018-2020).

En el análisis estadístico se expresaron las variables categóricas como frecuencias, y las variables continuas como su media y desviación estándar. Se evaluó la normalidad con el test de Kolmogorow-Smirnov y Fisher según correspondiera. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 276 pacientes consecutivos sometidos a TAVI. La edad media de los pacientes era 80,99 años, 7,2 años de edad, con un 51,7% varones. Un total de 52 pacientes (18,84%) presentó distermia durante el ingreso hospitalario, siendo febrícula en más de un 80% de estos casos (45 pacientes febrícula y 7 fiebre); (Tabla 1). Los pacientes que presentaron fiebre tenían un mayor riesgo quirúrgico según la escala EUROscore II. En la mayoría de los pacientes se usaron dispositivos autoexpandibles (81,5%) y el acceso fue transfemoral (98,7%), sin di-

ferencias entre grupos. El éxito del procedimiento global fue del 95,3%, sin diferencias entre grupos. Tampoco se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de complicaciones post-procedimiento.

La media hasta la aparición de febrícula fue 2,4 días y hasta la aparición de fiebre de 5.4 días. La duración de la distermia en la mayoría de los casos fue inferior a 24h (62,5%), si bien aquellos que presentaron una duración mayor tenían con más frecuencia aislamiento microbiológico de forma estadísticamente significativa (83% vs 40%, $p=0.03$). Igualmente, un porcentaje superior de los pacientes que presentaban fiebre, lo hacía de forma mantenida durante más de 24h a diferencia de los pacientes con febrícula (71.5% vs 31.7%, $p=0.045$).

Se diagnosticó etiología infecciosa en 29 (56,9%) de los pacientes que presentaron distermia. Los focos más frecuentemente identificados fueron urinario (45.2%), respiratorio (22.6%) y por último flebitis (9.7%). Los patógenos más frecuentemente identificados fueron Enterococo, E.coli, S epidermidis, Proteus mirabilis, Klebsiella y Pseudomona aeruginosa (*Ilustración 1*). Se asoció aislamiento microbiológico en un mayor porcentaje de pacientes del grupo de fiebre 85,7% con respecto a aquellos que presentaron febrícula 32.3% ($p=0.009$). La duración del tratamiento antibiótico fue superior en el grupo de fiebre, con una duración media de 9 ± 8 días (*Ilustración 2*).

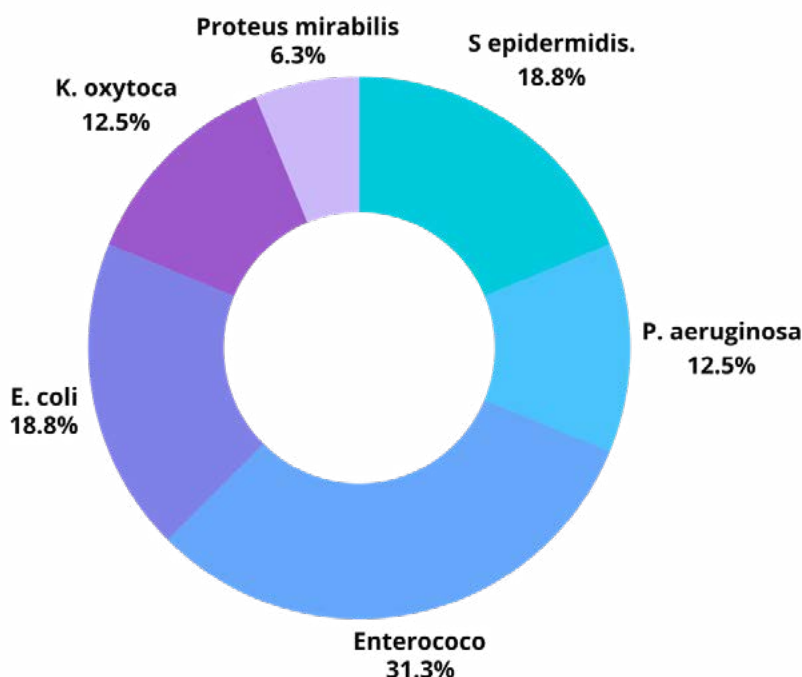


Ilustración 1. Patógenos aislados en estudios microbiológicos.

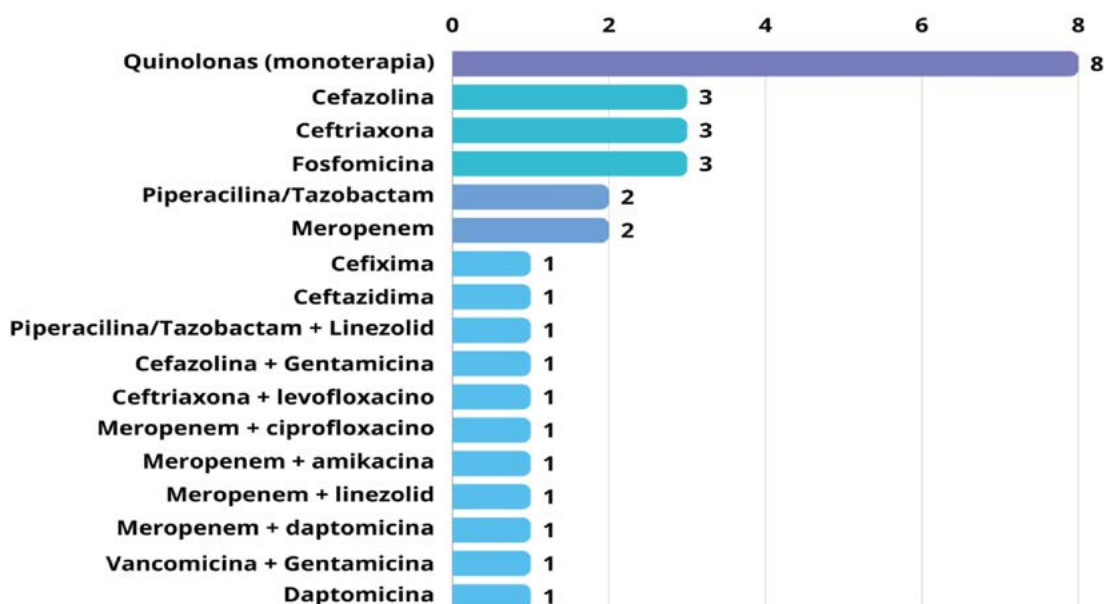


Ilustración 2. Esquemas de tratamiento antibiótico establecidos.

En el análisis secundario se objetivo que en el segundo periodo de tiempo analizado (2018-2020 vs 2012-2017) presentaban menor incidencia de distermia (16% vs 24.3%, $p=0.02$) con menor aislamiento microbiano y sin cambios significativos en los microorganismos identificados ni en los focos de infección.

Con una mediana de seguimiento de 21,3 (8,52-38,94) meses, se compararon los grupos sin observarse diferencias estadísticamente significativas para mortalidad por todas las causas ni reingreso por insuficiencia cardiaca.

	No Distermia N=224	Distermia		p
		Fiebre N=7	Febrícula N=45	
Edad (años)	81.12 [± 7.2]	75.05 [± 7.3]	81.26 [± 7.6]	0.095
Varones (%)	50.9% (n=114)	85.7% (n=6)	46.7% (n=21)	0.156
Función renal (creatinina mg/dl)	1.16 [± 0.56]	1.35 [± 0.29]	1.04 [± 0.33]	0.199
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m²)	58 [± 34]	49 [± 10.8]	68 [± 48]	0.067
EUROScore II	6 [± 4]	12 [± 6]	5 [± 4]	0.01
Días tras implante de TAVI	-	5.4 [± 3]	2.4 [± 2]	0.01
Duración >24h	-	71.5% (n=5)	31.7% (n=13)	0.045
Etiología infecciosa	-	85.7% (n=6)	52.3% (n=23)	0.079
Aislamiento microbiológico	-	85.7% (n=6)	32.2% (n=10)	0.009
Duración tratamiento antibiótico (días)	-	9 [± 8]	2.5 [$\pm 3,4$]	0.033

Tabla 1. Variables categóricas expresadas como frecuencias (n), y variables continuas como media (desviación estándar).

DISCUSIÓN

La presencia de distermia posterior a TAVI en nuestro medio es relativamente habitual (18,84%), si bien con una incidencia ligeramente inferior a lo reportado en otras series^{2,3}. Más del 80% de los pacientes con distermia presentan únicamente febrícula, en la mayoría de los casos de aparición durante los primeros 2-3 días tras el implante y autolimitada en menos de 24 horas. Esta febrícula descrita no se asocia a foco infeccioso manifestado en aproximadamente un 50% de los casos, obteniendo un aislamiento microbiológico en únicamente un tercio de los pacientes. Se ha descrito el fenómeno de SRIS post TAVI como origen de esta fiebre o febrícula sin aislamiento microbiológico. Puede aparecer hasta en el

40-50% de los pacientes⁵. En la literatura consultada no se han observado diferencias entre la fiebre infecciosa y la no infecciosa en cuanto a la temperatura media, duración de la fiebre y signos de respuesta inflamatoria³.

Según Witberg et al³, el SRIS, en ausencia de infección, se define por la presencia de dos o más de los siguientes: 1) Temperatura > 38°C; 2) FC > 90 lpm; 3) Taquipnea; 4) Leucocitosis (> 12.000/dl) o leucopenia (< 4.000/dl). Su desarrollo en el ingreso parece incrementar la mortalidad a corto y largo plazo, teniendo peor pronóstico aquellos pacientes que más criterios presenten^{3,6,7,8}. Además, se asocia con una mayor incidencia de eventos adversos durante la estancia hospitalaria, incluyendo insuficiencia renal aguda, infecciones, accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio y hemorragias⁷.

En nuestra serie, la presencia de fiebre es más frecuente pasadas 72 horas tras el implante, con una duración generalmente de más de 24 horas. Se relaciona en la mayoría de casos con causas infecciosas (aislamiento microbiológico de más del 85% en nuestra serie), encontrándose el origen microbiológico más bien relacionado con procedimientos propios de la hospitalización como la canalización de vías periféricas o el sondaje vesical.

Se observa una menor incidencia de distermia a lo largo de los años, probablemente en relación a una optimización de la técnica de implante con menores complicaciones, y a un refinamiento del proceso TAVI. En este sentido, parece relevante reducir al mínimo necesario los procedimientos invasivos durante el ingreso relacionados con el proceso TAVI (menor número de vías canalizadas, evitar el sondaje vesical sistemático de los pacientes o la realización del procedimiento con sedación profunda sin necesidad de intubación). Es necesario protocolizar este tipo de intervenciones para homogeneizar la atención de los pacientes.

Según los datos observados en nuestra serie, podría ser prudente una actitud inicial expectante en aquellos pacientes que presentan febrícula en las primeras 48-72 horas post TAVI, especialmente con una duración de menos de 24h y sin un claro foco infeccioso asociado. La presencia de fiebre o febrícula de más de 24h de duración o con aparición diferida (>72h tras el implante) tiene que hacer sospechar de una etiología infecciosa. En este caso, sería razonable realizar búsqueda activa de la probable etiología infecciosa con pruebas complementarias específicas e iniciar tratamiento antibiótico empírico.

Pese a presentar distermia durante el ingreso, en nuestra serie no se asoció a una mayor incidencia de mortalidad por todas las causas.

LIMITACIONES

Nuestro estudio está limitado por ser unicéntrico y especialmente por su análisis retrospectivo. Los resultados obtenidos difieren en ciertos aspectos de lo descrito en la literatura. Como posible sesgo, la recogida de datos se realizó en base a lo plasmado en los informes de alta de los pacientes y es posible que la presencia de febrícula sin trascendencia clínica para el paciente no siempre se reflejara.

CONCLUSIONES

En nuestra serie la distermia post-TAVI es relativamente común, si bien su incidencia ha disminuido a lo largo de los años. La febrícula es más frecuente, de inicio más precoz y usualmente autolimitada, siendo de origen no infeccioso en aproximadamente un 50% de los casos. La fiebre, más tardía y de mayor duración, generalmente se asocia a infección. Estos hallazgos sugieren la necesidad

de diseñar protocolos específicos para optimizar el manejo de la distermia post TAVI.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632.
- 2 Leshem-Rubinow E, Amit S, Steinvil A, Ben-Assa E, Abramowitz Y, Keren G, Ben-Ami R, Banai S, Finkelstein A. Frequency, pattern, and cause of fever following transfemoral transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2014 Mar 15;113(6):1001-5.
- 3 Witberg G, Kornowski R, Vaknin-Assa H, Codner P, Bental T, Yahav D, Goldberg E, Perl L, Schwartzberg S, Sagie A, Orvin K. Temporary Trends in Fever following Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Cardiology*. 2021;146(3):359-367.
- 4 Rettig TC, Rigter S, Nijenhuis VJ, van Kuijk JP, ten Berg JM, Heijmen RH, et al. The systemic inflammatory response syndrome predicts short-term outcome after transapical transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015; 29(2): 283-7.
- 5 Gorla R, Erbel R, Eagle KA, Bossone E, et al. Systemic Inflammatory Response Syndromes in the Era of Interventional Cardiology. *Vascular Pharmacology*. 2018: 1537-1891.
- 6 Sinning JM, Scheer AC, Adenauer V, Ghanem A, Hammerstingl C, Schueler R, Müller C, Vasa-Nicotera M, Grube E, Nickenig G, Werner N. Systemic inflammatory response syndrome predicts increased mortality in patients after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1459-68.
- 7 Rettig TC, Rigter S, Nijenhuis VJ, van Kuijk JP, ten Berg JM, Heijmen RH, van de Garde EM, Noordzij PG. The systemic inflammatory response syndrome predicts short-term outcome after transapical transcatheter aortic valve implantation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015 Apr;29(2):283-7.
- 8 Monosilio S, Filomena D, Cimino S, Birtolo L, Tocci M, Mancone M, Agati L. Prognostic value of systemic inflammatory response syndrome after transcatheter aortic valve implantation. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 23(6), 394-398.

Evaluación del impacto de un programa de rehabilitación cardiaca en la mejoría de la resistencia a la insulina medida por el índice triglicéridos-glucosa.

Evaluation of the impact of a cardiac rehabilitation program on the improvement of insulin resistance as measured by the triglyceride-glucose index.

María Fumanal Gracia^{1*}, Elena Alarcia Salas¹, Carmen Albarrán Martín^{1,2}, Maruan C. Chabbar Boudet², Fernando Garza Benito², Carmen Untoria Agustin², Cristina Álvarez Marco¹.

¹Servicio de cardiología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

²Unidad de rehabilitación cardiaca y prevención cardiovascular, Hospital Nuestra Señora de Gracia, Zaragoza.

Autora para correspondencia: María Fumanal Gracia. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Avda. San Juan Bosco, 15. 50.009, Zaragoza.

Correo electrónico: mariafugra@gmail.com

No existen conflictos de intereses ni fuentes de financiación que declarar.

Palabras clave: Rehabilitación cardiaca; resistencia a la insulina; índice Triglicéridos-Glucosa; síndrome coronario agudo.

Abreviaturas: RC= Rehabilitación cardiaca; SCA= Síndrome coronario agudo; TyG= Índice Triglicéridos-Glucosa; IMC= Índice de masa corporal; HbA1c= Hemoglobina glicosilada; RI= Resistencia a la insulina.

Key words: Cardiac rehabilitation; insulin resistance; triglyceride-glucose index; acute coronary syndrome.

RESUMEN

Introducción: El aumento de la grasa visceral está vinculada a la resistencia a la insulina y al riesgo de complicaciones vasculares. El índice Triglicéridos-Glucosa (TyG) es un marcador validado de resistencia a la insulina, aunque se conoce poco sobre su comportamiento durante un programa de rehabilitación cardiaca (RC) tras un síndrome coronario agudo (SCA). Este estudio analiza la evolución del índice TyG durante el programa de RC y su relación con el índice de masa corporal (IMC), la grasa visceral y la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo en pacientes con SCA que completaron un programa de RC entre enero de 2021 y marzo de 2022. Se recopilaron datos clínicos, antropométricos y analíticos al inicio, al finalizar la Fase II del programa y en la revisión anual. Se

excluyeron pacientes con datos incompletos o sin seguimiento completo. Se evaluaron los cambios en el índice TyG y su asociación con IMC, grasa visceral y HbA1c.

Resultados: Participaron 154 pacientes (85,1 % varones; edad media 56,5 años). El índice TyG disminuyó significativamente al finalizar la Fase II y se mantuvo estable al año. Su reducción se correlacionó con disminuciones en IMC, HbA1c y, en menor medida, sobre la grasa visceral. Estas correlaciones fueron más marcadas al analizar el período completo de seguimiento.

Conclusiones: El programa de RC reduce significativamente el índice TyG, especialmente tras finalizar la Fase II, y su descenso se asocia con mejoras en el perfil metabólico, apoyando su utilidad en la gestión de la resistencia a la insulina tras un SCA.

ABSTRACT

Introduction: Increased visceral fat is linked to insulin resistance and a higher risk of vascular complications. The Triglyceride-Glucose (TyG) index is a validated marker of insulin resistance, although little is known about its behavior during a cardiac rehabilitation (CR) program following an acute coronary syndrome (ACS). This study analyzes the evolution of the TyG index during a CR program and its relationship with body mass index (BMI), visceral fat, and glycated hemoglobin (HbA1c).

Methods: A retrospective observational study was conducted in patients with ACS who completed a CR program between January 2021 and March 2022. Clinical, anthropometric, and laboratory data were collected at baseline, at the end of Phase II of the program, and at the one-year follow-up. Patients with incomplete data or without full follow-up were excluded. Changes in the TyG index and its association with BMI, visceral fat, and HbA1c were evaluated.

Results: A total of 154 patients participated (85.1% male; mean age 56.5 years). The TyG index decreased significantly at the end of Phase II and remained stable at one year. Its reduction correlated with decreases in BMI, HbA1c, and, to a lesser extent, visceral fat. These correlations were more pronounced when analyzing the entire follow-up period.

Conclusions: The CR program significantly reduces the TyG index, particularly after the completion of Phase II, and its decline is associated with improvements in metabolic profile, supporting its utility in the management of insulin resistance following an ACS

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo (SCA) constituye una de las principales causas de morbilidad cardiovascular a nivel mundial. A pesar de los avances terapéuticos, una proporción considerable de pacientes continúa presentando un riesgo residual elevado, condicionado en gran parte por factores metabólicos no controlados adecuadamente, como la resistencia a la insulina (RI)¹.

La RI representa una alteración fisiopatológica central en el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas, incluyendo la aterosclerosis, diabetes tipo 2 y disfunción endotelial². Se asocia con inflamación crónica de bajo grado, estrés oxidativo y acumulación de grasa visceral³, contribuyendo al deterioro vascular progresivo. Su detección precoz y seguimiento clínico, sin embargo, se ven limitados por la complejidad de las técnicas estándar de medición, como el clamp hiperinsulinémico-euglicémico o el modelo HOMA-IR⁴.

En este contexto, el índice Triglicéridos-Glucosa (TyG), calculado mediante una fórmula que combina los niveles de triglicéridos y glucosa en sangre, ha surgido como una alternativa validada, económica y accesible para estimar la RI en diversos entornos clínicos⁵. El índice TyG ha demostrado correlaciones robustas con los métodos de referencia y se ha vinculado con desenlaces adversos en pacientes con enfermedades cardiovasculares, incluyendo la severidad y pronóstico de la enfermedad coronaria⁶.

La rehabilitación cardíaca (RC), por su parte, constituye una estrategia multidisciplinaria esencial en el tratamiento post-SCA. Sus beneficios sobre la capacidad funcional, el control de factores de riesgo y la reducción de eventos cardiovasculares están ampliamente documentados⁷. No obstante, el impacto específico de la RC sobre la RI y, en particular, sobre el índice TyG, ha sido poco explorado hasta la fecha.

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo evaluar la evolución del índice TyG en pacientes que completaron un programa estructurado de rehabilitación cardíaca tras un SCA. Asimismo, se analiza su relación con

marcadores metabólicos como el índice de masa corporal (IMC), la grasa visceral y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), con el fin de determinar si el índice TyG puede emplearse como indicador sensible de mejoría metabólica inducida por la intervención.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, que incluyó a pacientes con diagnóstico reciente de síndrome coronario agudo (SCA) que completaron un programa estructurado de rehabilitación cardíaca (RC) en la unidad de referencia de nuestra comunidad autónoma entre enero de 2021 y marzo de 2022.

Se establecieron como criterios de inclusión: ingreso reciente por SCA (infarto de miocardio con o sin elevación del ST) y haber completado un programa de RC. Se excluyeron pacientes con datos clínicos incompletos o aquellos que no realizaron el programa íntegro, incluyendo la visita anual.

El programa de RC se estructuró en tres fases:

- Evaluación inicial: valoración clínica y antropométrica mediante bioimpedancia, completada con analítica basal.
- Fase II (intervención activa): intervención multidisciplinar con educación sanitaria y entrenamiento físico supervisado durante aproximadamente 8 semanas.
- Revisión anual: reevaluación clínica, analítica y antropométrica al año de seguimiento.

Durante cada etapa se recogieron datos antropométricos (peso, talla, IMC), bioquímicos (glucosa en ayunas, triglicéridos, HbA1c) y parámetros de composición corporal mediante bioimpedancia (modelo SECA mBCA (Medical Body Composition Analyzer) modelo 515, prestando especial atención a la medición de grasa visceral).

El índice Triglicéridos-Glucosa (TyG) se calculó según la fórmula validada:

$$\text{TyG} = \ln \left[\left(\text{Triglicéridos mg/dL} \times \text{Glucosa mg/dL} \right) / 2 \right]$$

Las variables continuas se expresaron como media $\pm$ desviación estándar. La normalidad de la distribución se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk, que confirmó una distribución no normal de los datos. En consecuencia, se emplearon pruebas no paramétricas para la comparación entre fases (test de Friedman).

Las correlaciones entre el índice TyG y otros parámetros metabólicos (IMC, grasa visceral, HbA1c) se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Spearman (ρ). Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software Jamovi (versión 2.3; The Jamovi Project, 2022).

RESULTADOS

Características basales de la muestra: Se incluyeron un total de 154 pacientes que completaron las fases principales del programa de rehabilitación cardiaca. La media de edad fue de $56,5 \pm 7,41$ años, con predominio de varones (85,1%). La mayoría de los pacientes presentó al menos una comorbilidad metabólica como hipertensión arterial, dislipemia o diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 1). El valor medio inicial del índice TyG fue de $8,53 \pm 0,51$.

	TOTAL (n=154)
Varones, n (%)	131 (85,1%)
Edad ($\pm$ DS)	56,5 ($\pm$ 7,41)
Tabaquismo, n (%)	84 (54,5%)
Hipertensión arterial, n (%)	81 (53,0%)
Diabetes Mellitus, n (%)	32 (20,8%)
SAHS, n (%)	34 (24,4%)
IAMCEST como diagnóstico principal, n (%)	78 (50,6%)
Enfermedad de ≥ 2 vasos, n (%)	50 (33,1%)
Revascularización coronaria completa, n (%)	123 (81,5%)
IMC, kg/m ² ($\pm$ DS)	29,3 ($\pm$ 4,35)
Grasa visceral, litros ($\pm$ DS)	3,74 ($\pm$ 1,72)
Perímetro abdominal, cm ($\pm$ DS)	101 ($\pm$ 17,0)
Glucosa, mg/dL ($\pm$ DS)	104 ($\pm$ 19,9)
HbA1c, % ($\pm$ DS)	5,85 ($\pm$ 1,05)
Colesterol total, mg/dL ($\pm$ DS)	124 ($\pm$ 31,0)
Colesterol LDL, mg/dL ($\pm$ DS)	62,7 ($\pm$ 24,0)
Colesterol HDL, mg/dL ($\pm$ DS)	42,5 ($\pm$ 12,6)
Triglicéridos, mg/dL $\pm$ DS	109 ($\pm$ 53,7)

Tabla 1. Características basales de la muestra en el momento de inclusión al programa.

Evolución del índice TyG: El índice TyG mostró una disminución significativa a lo largo del programa de rehabilitación cardiaca (Figura 1). En la comparación entre la fase inicial y la Fase II, el valor medio se redujo de $8,53 \pm 0,51$ a $8,45 \pm 0,48$ ($p = 0,004$). Esta tendencia se mantuvo al año de seguimiento, con un valor medio de $8,44 \pm 0,52$ ($p = 0,003$ frente al valor basal). No se observaron diferencias significativas entre Fase II y revisión anual ($p = 0,648$), lo que sugiere una estabilización del beneficio metabólico alcanzado.

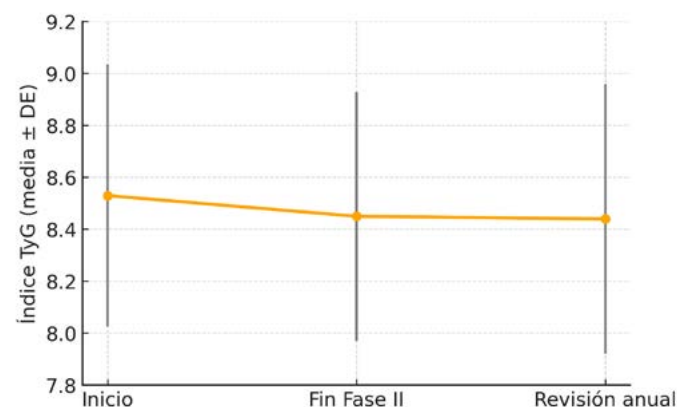


Figura 1. Evolución del índice TyG a lo largo del seguimiento.

Correlaciones entre TyG y parámetros metabólicos: Se observó una correlación positiva entre la reducción del índice TyG y la disminución del IMC en todos los periodos analizados. Entre la inclusión y el final de la Fase II, la correlación fue significativa ($\rho = 0,206$; $p = 0,010$). Esta relación se mantuvo entre la Fase II y la revisión anual ($\rho = 0,251$; $p = 0,002$) y fue aún más evidente cuando se analizó todo el periodo de seguimiento en conjunto ($\rho = 0,309$; $p = 0,0001$) (Tabla 2).

Periodo	Coefficiente de correlación (ρ)	Valor p
Inclusión - Fase II	0.206	0.01
Fase II - Revisión anual	0.251	0.002
Global	0.309	0.0001

Tabla 2. Correlación entre índice TyG e IMC.

En cuanto a la grasa visceral, no se encontró una correlación significativa al finalizar la Fase II ($\rho = 0,126$; $p = 0,120$). Sin embargo, entre la Fase II y la revisión anual se observó una correlación marginalmente significativa ($\rho = 0,158$; $p = 0,053$), y el análisis global del periodo sí mostró una correlación significativa ($\rho = 0,212$; $p = 0,009$) (Tabla 3).

Periodo	Coefficiente de correlación (ρ)	Valor p
Inclusión - Fase II	0.126	0.12
Fase II - Revisión anual	0.158	0.053
Global	0.212	0.009

Tabla 3. Correlación entre índice TyG y grasa visceral.

Respecto a la HbA1c, se identificó una correlación significativa entre la inclusión y el final de la Fase II ($\rho = 0,189$; $p = 0,019$). No se encontró correlación entre la Fase II y la revisión anual ($p = 0,883$). No obstante, al considerar el periodo completo, la correlación fue nuevamente significativa ($\rho = 0,197$; $p = 0,014$) (Tabla 4).

Periodo	Coefficiente de correlación (ρ)	Valor p
Inclusión - Fase II	0.189	0.019
Fase II - Revisión anual	-0.012	0.883
Global	0.197	0.014

Tabla 4. Correlación entre índice TyG y hemoglobina glicosilada (HbA1c).

RESULTADOS

Los resultados del presente estudio evidencian una disminución significativa del índice TyG en pacientes que completaron un programa estructurado de RC tras un SCA. Esta mejora metabólica es consistente con la creciente evidencia que posiciona al índice TyG como un marcador confiable y accesible de RI en contextos clínicos y poblacionales^{4,5}.

Asimismo, si bien la reducción absoluta del índice TyG observada en nuestra cohorte fue modesta (de 8,53 a 8,44), su relevancia clínica no debe subestimarse. En un metaanálisis reciente, Liang et al. demostraron que in-

crementos incluso discretos en el TyG se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores, especialmente en poblaciones con enfermedad coronaria establecida⁶. En este contexto, algunos autores han propuesto valores de corte tentativos en torno a 8,8–9,0 para identificar a pacientes con riesgo cardiometabólico elevado^{3,4}. En comparación con estos umbrales, los valores medios de nuestra cohorte se sitúan por debajo del nivel de alto riesgo, lo cual puede reflejar tanto un perfil de riesgo metabólico moderado como la influencia de tratamientos farmacológicos y del manejo intensivo post-SCA. No obstante, el hecho de que existan subgrupos con valores individuales cercanos o por encima de dichos umbrales refuerza la importancia de su monitorización individualizada. Aunque el índice TyG carece actualmente de objetivos terapéuticos establecidos —a diferencia de otros parámetros como el colesterol LDL, la HbA1c o la presión arterial sistólica—, su reducción sostenida puede interpretarse como un indicio de mejora en la sensibilidad a la insulina y, potencialmente, de descenso del riesgo residual. Particularmente, estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Torremocha et al., quienes también observaron una reducción significativa del índice TyG al finalizar un programa de RC, sugiriendo una mejora de la sensibilidad a la insulina en este tipo de pacientes⁷.

Además, la correlación positiva entre la reducción del índice TyG y la disminución del IMC y la HbA1c observada en nuestro análisis es coherente con estudios que describen la interrelación de estos parámetros dentro del espectro de enfermedades metabólicas^{1,3}. Tal como se expone en la revisión de Kosmas et al., la RI se vincula estrechamente con obesidad visceral, disfunción endotelial e inflamación crónica de bajo grado, procesos que pueden verse revertidos parcialmente mediante intervención estructurada en programas de RC¹.

En relación con la grasa visceral, aunque no se observó una correlación significativa en la fase inicial del programa, el análisis global del periodo sí mostró una asociación positiva. Este hallazgo coincide con lo descrito por Yang et al., quienes demostraron que el índice TyG se correlaciona significativamente con el volumen y la distribución del tejido adiposo visceral, sobre todo en pacientes con diabetes tipo 2⁸.

Finalmente, cabe destacar que el mantenimiento de los beneficios metabólicos al año de seguimiento sugiere que las modificaciones inducidas por la RC pueden tener un efecto prolongado sobre la resistencia a la insulina. Esta estabilidad metabólica postintervención refuerza el potencial del TyG como herramienta de seguimiento clínico a largo plazo, en línea con lo señalado por Gounden et al., quienes subrayan su valor predictivo en enfermedades cardiometabólicas incluso en estudios prospectivos².

LIMITACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados. El diseño retrospectivo y observacional impide establecer relaciones causales firmes. La ausencia de un grupo control externo limita la posibilidad de atribuir los cambios observados exclusivamente a la intervención. Aunque el índice TyG está validado como marcador indirecto de resistencia a la insulina, no sustituye a métodos de referencia como el clamp hiperinsulinémico-euglicémico. Además, la población incluida estuvo conformada mayoritariamente por varones de mediana edad, lo que podría restringir la extrapolación de los hallazgos a otras poblaciones. Tampoco se controló específicamente el posible efecto de fármacos concomitantes, como estatinas, metformina, agonistas del receptor GLP-1 o inhibidores SGLT2, que pueden modificar el perfil lipídico y glucémico y, por tanto, influir en el índice TyG.

En futuras investigaciones, sería deseable emplear diseños prospectivos aleatorizados que permitan controlar variables de confusión como el tratamiento farmacológico. También sería relevante incluir poblaciones más diversas en cuanto a edad, sexo y comorbilidades, así como explorar el valor del índice TyG como predictor de eventos cardiovasculares mayores. La incorporación de biomarcadores inflamatorios y técnicas de imagen avanzada podría enriquecer la caracterización del riesgo residual y contribuir a validar el uso del TyG como herramienta de estratificación metabólica en el seguimiento post-SCA.

CONCLUSIONES

En nuestro entorno, la participación en un programa estructurado de rehabilitación cardíaca tras un síndrome coronario agudo se asocia con una mejoría significativa en el perfil metabólico de los pacientes, reflejada en la reducción del índice TyG. Este descenso se correlaciona con mejoras en parámetros clave como el IMC, la grasa visceral y la HbA1c.

El índice TyG se presenta como una herramienta útil y accesible para monitorizar la respuesta metabólica y detectar precozmente resistencia a la insulina en pacientes post-SCA.

No obstante, son necesarios estudios prospectivos controlados que validen estos hallazgos y evalúen el valor predictivo del TyG sobre eventos clínicos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA:

1 Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Int Med Res.* 2023;51(3):3000605231164548.

- 2 Gounden V, Devaraj S, Jialal I. The role of the triglyceride-glucose index as a biomarker of cardio-metabolic syndromes. *Lipids Health Dis.* 2024;23:416.
- 3 Sun Y, Ji H, Sun W, et al. Triglyceride-glucose (TyG) index: A promising biomarker for diagnosis and treatment of different diseases. *Eur J Intern Med.* 2025;131:3-14.
- 4 Kurniawan LB. Triglyceride-glucose index as a biomarker of insulin resistance, diabetes mellitus, metabolic syndrome, and cardiovascular disease: a review. *EJIFCC.* 2024;35(1):44-51.
- 5 Ye Y, Huang S, Wang R, et al. Global trends and emerging topics related to triglyceride-glucose index: a bibliometric analysis and visualization from 2000 to 2024. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(13):e39916.
- 6 Liang S, Wang C, Zhang J, et al. Triglyceride-glucose index and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of risk, severity, and prognosis. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:170.
- 7 Torremocha López A, Castro Conde A, Saldaña García J, et al. Evaluación del impacto de un programa de rehabilitación cardíaca en la mejoría de la resistencia a la insulina medida por el índice Triglicéridos y Glucosa (índice TyG). *Rev Esp Cardiol.* 2024;77(Supl 1):968.
- 8 Yang Q, Xu H, Zhang H, et al. Serum triglyceride-glucose index is a valuable predictor for visceral obesity in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22:98.

Marta Antonio Martín*, María Prados Arnedo, Sergio Ponce Simal, Irene Montón Blasco, Sonia Peribáñez Belanche, Ana Marcén Miravete.

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Autor para correspondencia: Marta Antonio Martín. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica 1-3. 50.009, Zaragoza.

Correo electrónico: martaamartin96@gmail.com

No existen conflictos de intereses ni fuentes de financiación que declarar.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Varón de 64 años con antecedente de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución con retinopatía diabética leve, obesidad tipo 2 y exfumador. Además, tiene enfermedad renal crónica 3bA1 secundaria.

En seguimiento en consultas externas de cardiología desde 2011 cuando tenía 51 años. Se diagnosticó de miocardiopatía dilatada idiopática con afectación biventricular con una disfunción sistólica moderadamente deprimida (fracción de eyección del ventrículo izquierdo- FEVI- por Simpson biplano del 32%) y una insuficiencia mitral (IM) severa de etiología funcional (Figura 1).

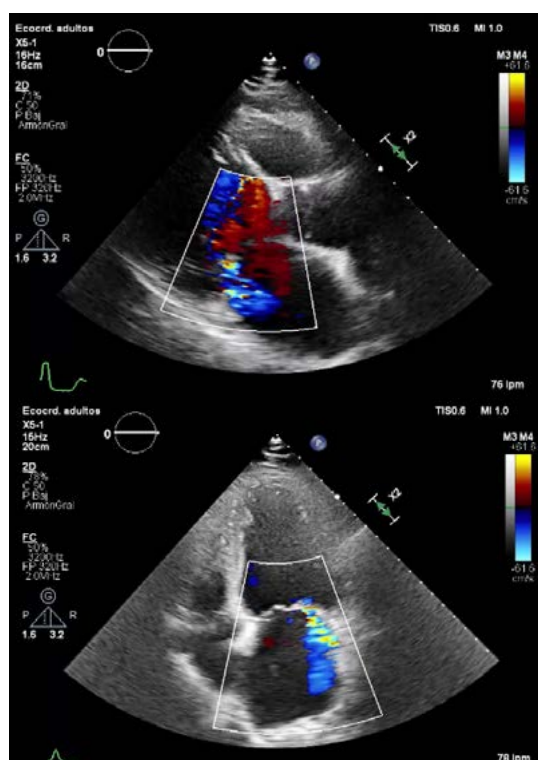


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico: plano paraesternal eje largo y apical 4C. VI dilatado con FEVI moderadamente deprimida. IM severa funcional.

Se completó estudio con resonancia magnética cardíaca que muestra en la secuencia de realce tardío de gadolinio una línea mesocárdica septal “estría” en ventrículo izquierdo (Figura 2).

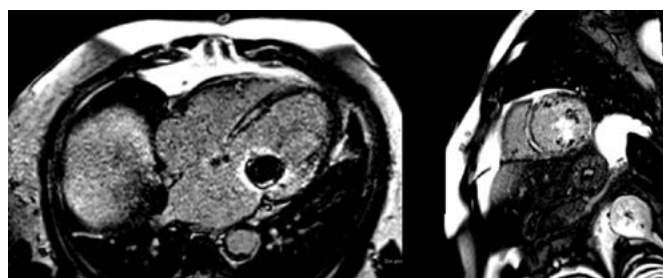


Figura 2. Resonancia magnética cardíaca. Realce tardío de gadolinio mesocárdico septal en ventrículo izquierdo.

Asimismo, se realizó coronariografía, siendo la última de 2022, donde se describe presencia de estenosis moderada-límite en arteria descendente anterior con estudio funcional invasivo negativo, sin otras lesiones significativas en el resto del árbol coronario. Se realizó una ergometría posteriormente que fue negativa para inducción de isquemia. En cuanto al estudio genético, revisado en octubre 2024, no se detectó presencia de variantes patogénicas. A nivel arritmico, fibrilación auricular considerada en un primer momento como permanente.

Hasta 2020 no presenta ingresos por insuficiencia cardíaca, bajo tratamiento neurohormonal optimizado a dosis máximas toleradas (bisoprolol 2,5 mg; empagliflozina 10 mg; eplerenona 50 mg; sacubitril-valsartan 24/26 mg) y mantenimiento de euvolemia con furosemida 40 mg al día. Anticoagulado con edoxaban 30 mg y para el control de sus factores de riesgo, que incluye su obesidad-DM2 (HbA1c 9,4% y un índice de masa corporal –IMC- 36 kg/m²), en tratamiento con metformina, empagliflozina e insulino terapia (Lantus 15 UI). Se inicia un análogo de GLP1 con semaglutida 0,25 mg subcutáneo semanal.

Presenta un deterioro de clase funcional (NYHA III) desde finales de 2020, habiendo experimentado una sutil mejoría de su fracción de eyección (FEVI Simpson biplano 38%) aunque con una IM severa pese a estar en euvolemia. Se realiza estudio de valvulopatía con enfoque dirigido a tratamiento percutáneo, siendo un caso óptimo para MitraClip. En mayo de 2021 se lleva a cabo implante

de un dispositivo Mitraclip quedando con una insuficiencia residual moderada (Figura 3).

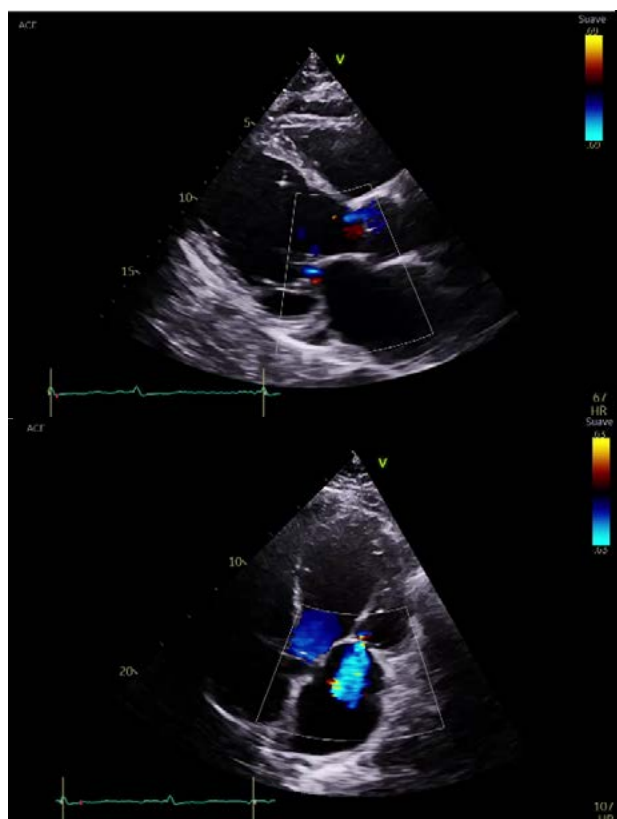


Figura 3. Insuficiencia mitral residual moderada tras el implante de un dispositivo MitraClip.

En 2022 presenta un ingreso por insuficiencia cardíaca con predominio de datos congestivos y se objetiva empeoramiento de fracción de eyección (FEVI Simpson biplano 25%). Se lleva a cabo implante de desfibrilador automático implantable (DAI) monocameral en prevención primaria. Se revalora la cronicidad de su fibrilación auricular y se decide cardioversión eléctrica facilitada con previa impregnación con amiodarona vía oral, consiguiendo reversión a ritmo sinusal. Se deja con amiodarona 200 mg.

Estabilidad clínica y arrítmica hasta principios de 2024 donde presenta nuevo ingreso por insuficiencia cardíaca tras caída en fibrilación auricular. Se realiza CVE con paso a ritmo sinusal y se incluye en lista de espera para ablación. En enero de 2025 se realiza ablación de venas pulmonares y pared posterior con campos electromagnéticos pulsados.

Siguientes meses mantenimiento de ritmo sinusal, pero con clínica de bajo gasto cardíaco y semiología congestiva con requerimiento de ingresos programados para tratamiento inotrópico con levosimendán y furosemida intravenosa. A destacar abundante carga de extrasistolia ventricular politópica y descarga efectiva de DAI en marzo 2025.

El paciente se encuentra en insuficiencia cardíaca avanzada INTERMACS III por lo que se decide iniciar estudio hacia terapias más avanzadas y/o trasplante cardíaco. Se le explican opciones terapéuticas rechazando el paciente implante de asistencia ventricular de larga duración. Se plantea para trasplante cardíaco, pero presenta contraindicación relativa por obesidad, con un IMC en ese momento de 38 kg/m².

Se reevalúa el tratamiento para su obesidad. En 2021, con una HbA1c 9,4% y un IMC 36 kg/m², se había iniciado semaglutida 0,25 mg sc semanal. Durante los siguientes años se había subido dosis de semaglutida hasta 2 mg sc semanal consiguiendo una reducción de HbA1c 6% pero con un IMC muy variable 32-38 kg/m². Se suspende dicho fármaco y se inicia en marzo 2025 tirzepatida 2,5 mg semanal escalando dosis hasta 7,5 mg semanal consiguiendo en el momento actual que el paciente tenga una HbA1c 5,5% y un IMC 30 kg/m² (Figura 4). Con estos datos actuales y sin ninguna otra contraindicación, se ha podido incluir en lista de espera de trasplante cardíaco.

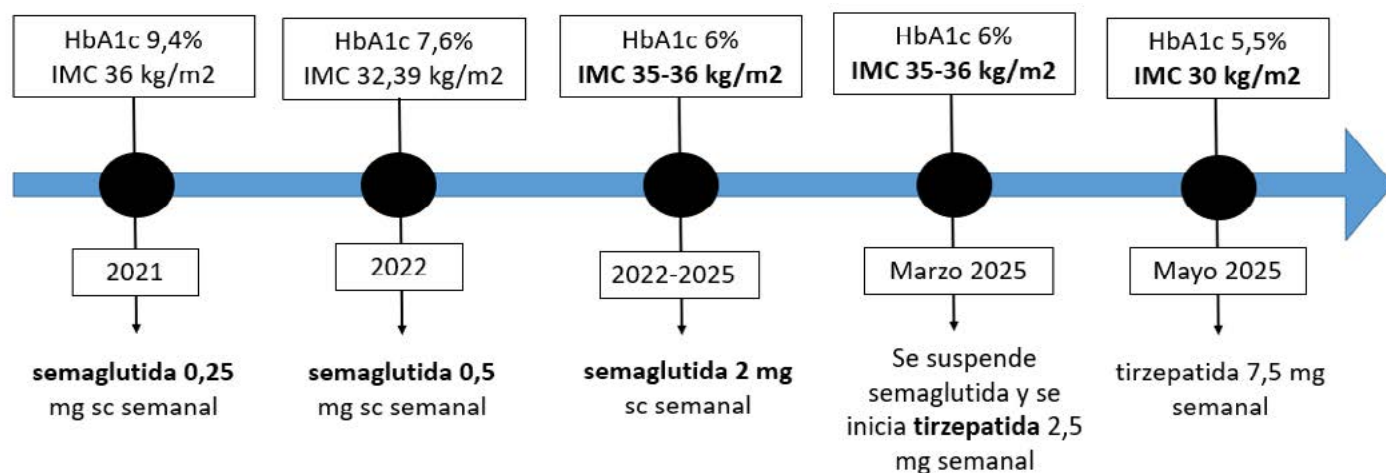


Figura 4. Línea cronológica influencia tratamiento sobre DM2-obesidad.

DISCUSIÓN

La obesidad se considera una contraindicación relativa para el trasplante cardíaco, especialmente en grados avanzados ($\text{IMC} \geq 35\text{--}40 \text{ kg/m}^2$), debido al aumento de la morbilidad postrasplante^{1,2,3,4}. En este paciente, se había ensayado el tratamiento con semaglutida (agonista del receptor GLP-1) hasta la dosis de 2 mg sc semanal, consiguiendo una mejora significativa del control glucémico, pero con efecto limitado y variable sobre el peso.

Ante la necesidad crítica de alcanzar un $\text{IMC} < 35 \text{ kg/m}^2$ para ser candidato a trasplante cardíaco, se decidió la sustitución a tirzepatida, un agonista dual GLP-1/GIP que ha demostrado disminuir de forma más significativa y sostenida el peso (reducción del IMC un 10-20% con tirzepatida frente a un 6-8% con semaglutida, con similares efectos secundarios), consiguiendo el objetivo en pocos meses^{5,6,7}.

BIBLIOGRAFÍA:

1 Chrysakis N, Magouliotis DE, Spiliopoulos K, Athanasiou T, Briasoulis A, Triposkiadis F, et al. Heart Transplantation. *J Clin Med* [Internet]. 1 de enero de 2024;13(2).

2 Guglin M, Zucker MJ, Borlaug BA, Breen E, Cleveland J, Johnson MR, et al. Evaluation for Heart Transplantation and LVAD Implantation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 31 de marzo de 2020;75(12):1471-87.

3 Bhandari K, Sama V, Shorbaji K, Witer L, Houston BA, Tedford RJ, et al. Risk Factors for 1-Year Mortality After Heart Transplant in Obese Patients Bridged With an LVAD. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1 de febrero de 2024;117(2):404-11.

4 Jaiswal A, Truby LK, Chichra A, Jain R, Myers L, Patel N, et al. Impact of Obesity on Ventricular Assist Device Outcomes: Obesity and VAD Outcomes. *J Card Fail* [Internet]. 1 de abril de 2020;26(4):287-97.

5 Wen J, Syed B, Nadora D, How-Volkman C, Bernstein E, Truong A, et al. Tirzepatide versus semaglutide on weight loss in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis of direct comparative studies. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2025 Apr 4;8(3):e70045. doi:10.1002/edm2.70045.

6 Vest AR, Schauer PR, Rodgers JE, Sanderson E, LaChute CL, Seltz J, et al. Obesity and weight loss strategies for patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2024 Sep;12(9):1509–27.

7 Khera R, Pandey A, Ayers CR, Turer AT, Levine D, Berry JD, et al. Performance of the Pooled Cohort Equations to Estimate Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk by Body Mass Index. *JAMA Cardiol*. 2017 Apr 1;2(4):452–60.

Elena Alarcia Salas^{1*}, Cristina Álvarez Marco¹, María Fumanal Gracia¹, David Ibáñez Muñoz², Jorge Miguel Briceño Revillo¹.

¹Servicio de cardiología, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.

²Servicio de radiodiagnóstico, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza.

Autor para correspondencia: Elena Alarcia Salas. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Avda. San Juan Bosco, 15. 50.009, Zaragoza.

Correo electrónico: elealsa15@gmail.com

No existen conflictos de intereses ni fuentes de financiación que declarar.

RESUMEN

El dolor torácico representa un reto diagnóstico frecuente, especialmente en mujeres con presentaciones atípicas de enfermedad coronaria. Presentamos el caso de una mujer de 49 años con factores de riesgo cardiovascular y score de calcio cero, en quien el TC coronario detectó una estenosis significativa por placa blanda, luego clasificada como moderada mediante coronariografía con IVUS. Este caso resalta la utilidad del TC coronario en la estratificación del riesgo, su alto valor predictivo negativo y la importancia de completar el estudio angiográfico incluso ante un calcio score de cero.

ABSTRACT

Chest pain remains a common diagnostic challenge, particularly in women with atypical presentations of coronary artery disease. We present the case of a 49-year-old woman with cardiovascular risk factors and a zero calcium score, in whom coronary CT angiography (CCTA) revealed a significant non-calcified plaque causing stenosis, later classified as moderate by invasive coronary angiography with intravascular ultrasound (IVUS). This case highlights the value of CCTA in risk stratification, its high negative predictive value, and the importance of completing the angiographic assessment even in the presence of a zero calcium score.

INTRODUCCIÓN

El dolor torácico constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias. Este representa un desafío diagnóstico particularmente en las mujeres, quienes frecuentemente presentan otros síntomas en relación con la enfermedad coronaria obstructiva subyacente, lo que puede llevar a un infradiagnóstico de la misma en este grupo poblacional. La evaluación precisa de los pacientes con sospecha de enfermedad coro-

naria requiere un enfoque sistemático que integre la historia clínica, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y las pruebas complementarias apropiadas.

Las últimas Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo del síndrome coronario crónico han introducido cambios significativos en el algoritmo diagnóstico, otorgando un papel creciente a la tomografía computarizada coronaria (TC coronario) como herramienta de primera línea en la evaluación no invasiva de la enfermedad coronaria, especialmente en pacientes con probabilidad pretest baja o moderada. El presente artículo analiza la utilidad clínica del TC coronario en la evaluación de una mujer joven con dolor torácico¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer de 49 años con antecedentes de obesidad, hipertensión arterial y tabaquismo activo, que acude al servicio de urgencias por aparición de dolor torácico tras la realización de ejercicio físico de pocos minutos de duración, cediendo de forma espontánea con el reposo.

Durante su estancia en urgencias, se realizan electrocardiogramas (ECG) seriados sin objetivarse alteraciones significativas y se solicita determinación analítica seriada de troponina ultrasensible que resulta negativa. Dado el perfil de FRCV y las características del dolor torácico, se decidió realizar un TC coronario que en primera instancia en la adquisición sin contraste mostró un calcio score de 0 pero que en el estudio angiográfico objetivó una estenosis severa (>80%) por placa blanda con remodelado positivo como signo de alto riesgo en la arteria coronaria derecha (CD) ostioproximal con flujo distal conservado. (*Imagen 1, 2, 3*)

Ante estos resultados, la paciente fue ingresada en el servicio de cardiología para realización de coronariografía preferente. Ésta mostró una lesión moderada en la coronaria derecha ostial con buena área luminal, confirmada mediante el uso de ultrasonido intracoronario (IVUS), sin datos de complicación, por lo que se optó por un manejo conservador inicial. (*Imagen 4*)



Imagen 1. Corte axial del tórax obtenido mediante TC coronaria, donde se observa la arteria CD en su trayecto inicial. Se identifica una área de estrechamiento luminal (estenosis) evidenciada por la reducción del calibre del vaso.

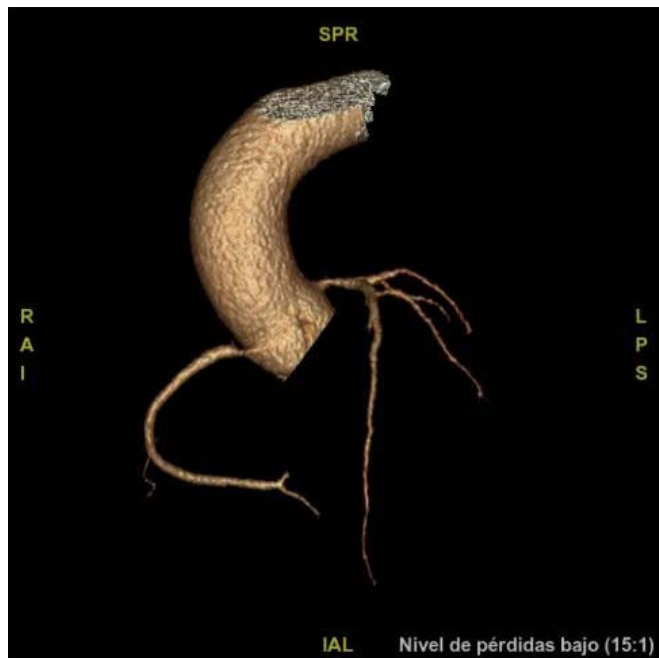


Imagen 2. Reconstrucción tridimensional obtenida a partir de una tomografía computarizada coronaria, en la que se visualiza el árbol coronario. En la arteria coronaria derecha (CD) se identifica estenosis significativa a nivel ostial.

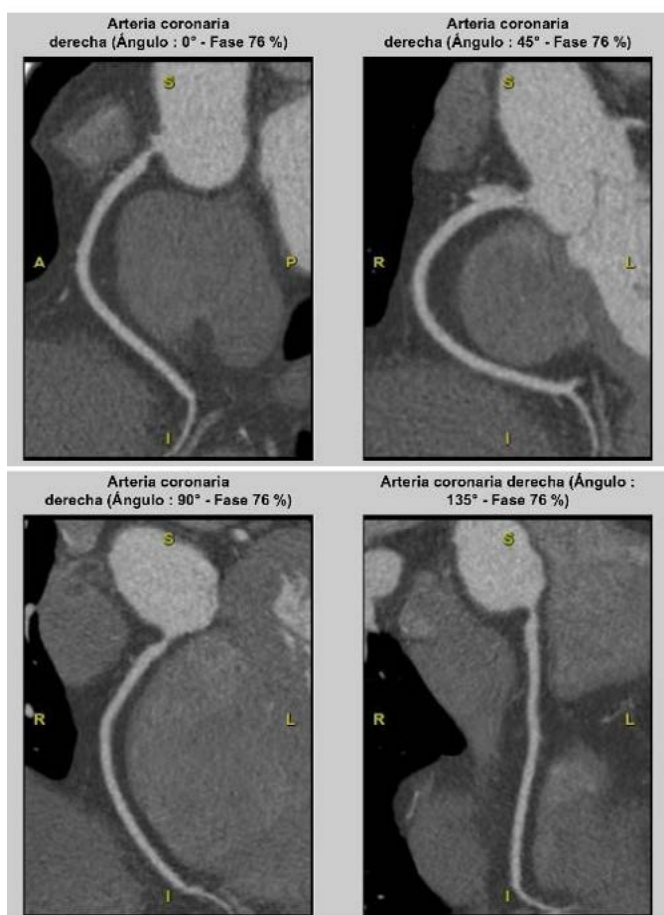


Imagen 3. Reconstrucción obtenida a partir de una tomografía computarizada coronaria, identificándose en la CD estenosis significativa.

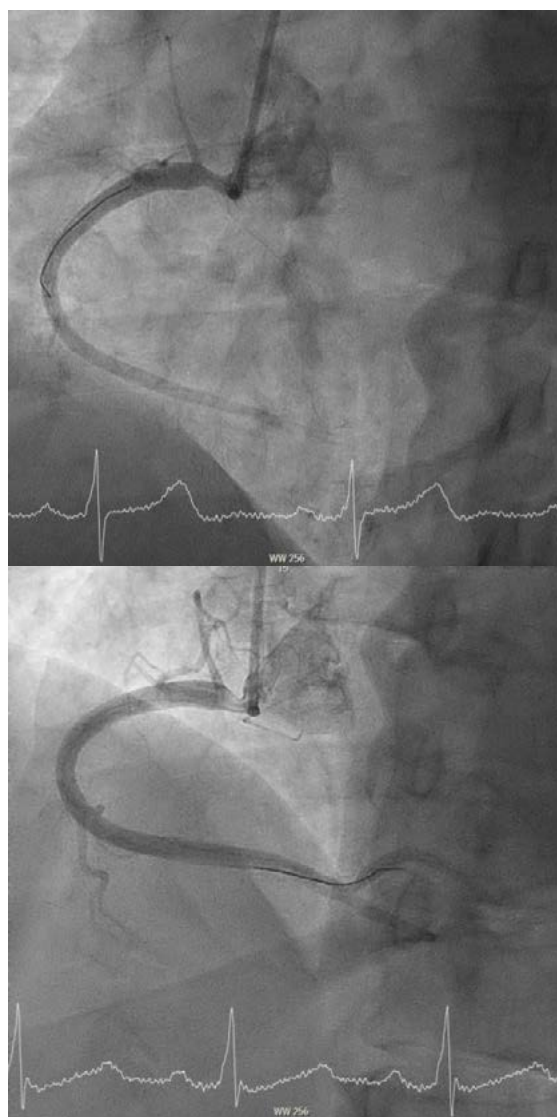


Imagen 4. Estudio angiográfico coronario de la arteria CD, visualizándose estenosis moderada a nivel ostial.

DISCUSIÓN

El presente caso ilustra la utilidad del TC coronario en pacientes con baja probabilidad pretest de enfermedad coronaria de acuerdo con las recomendaciones de las últimas guías de práctica clínica. Se trata de una prueba con un excelente rendimiento diagnóstico para la detección de enfermedad coronaria, con una sensibilidad del 85-95% y una especificidad del 74-93%. Principalmente destaca por su gran valor predictivo negativo (VPN), que alcanza cifras del 89-99% especialmente en pacientes jóvenes con arterias coronarias menos calcificadas, permitiendo así descartar enfermedad coronaria con seguridad evitando procedimientos invasivos innecesarios^{2,3,4}.

Cabe destacar en el paciente expuesto la ausencia de calcificación coronaria (score de calcio 0). Dicho score es un predictor de riesgo cardiovascular refrendado por una sólida evidencia y las principales guías clínicas reconocen su papel como herramienta de reclasificación de riesgo incidiendo en el papel “protector” del Score de Calcio 0 o la ausencia de calcificación coronaria (también denominado “power of 0”). A pesar de ello en pacientes estudiados por dolor torácico no debemos discontinuar un estudio por no apreciar calcio coronario y debemos completar el estudio angiográfico con contraste ya que hasta un 5% de estos enfermos presentan estenosis coronarias no calcificadas^{1,2,3,9}.

En la actualidad, los nuevos equipos de doble fuente han mejorado las limitaciones de los equipos de TC clásicos de 64 cortes incrementando la resolución temporal así como reduciendo de forma significativa la dosis de radiación. Asimismo, ya se han comercializado los primeros TC con tecnología “photon counting” con un gran incremento de la resolución espacial y los TC con tecnología espectral que permiten caracterización tisular y de perfusión miocárdica. Todo parece indicar que estos avances posicionarán al TC coronario como la técnica de diagnóstico de referencia de enfermedad coronaria en el futuro y será clave en el manejo del dolor torácico independientemente de la probabilidad pre-test^{5,6,7}.

En el caso de nuestra paciente, el TC coronario objetivó una lesión de hasta el 80% en la coronaria derecha que posteriormente se categorizaría como moderada en la coronariografía invasiva. Esta discrepancia observada entre los hallazgos del TC y la coronariografía se trata de un fenómeno bien documentado en la literatura médica. Entre las limitaciones del TC coronario destaca la tendencia a sobreestimar el grado de estenosis coronaria, especialmente en presencia de calcificaciones arteriales o artefactos de movimiento. Diversos factores técnicos pueden contribuir a esta sobrestimación, incluyendo el grosor de corte, la resolución temporal del equipo y la presencia de arritmias durante la adquisición. La localización ostial de la lesión en la coronaria derecha es particularmente propensa a artefactos, ya que esta región

anatómica presenta mayor movilidad durante el ciclo cardíaco y las angulaciones de salida pueden apreciarse como pseudoestenosis. Además, la presencia de calcificaciones en el ostium coronario, frecuente en pacientes con FRCV, puede crear artefactos de endurecimiento del haz (“beam hardening”) que magnifican la apariencia angiográfica de la estenosis^{4,5,6}.

No obstante, a pesar de la sobrestimación inicial del grado de estenosis, el TC coronario proporcionó información útil de cara a la estratificación del riesgo cardiovascular de la paciente, justificando así una intensificación del tratamiento médico preventivo y un seguimiento cercano por parte de cardiología.

La decisión final de optar por un manejo médico conservador, basada en los hallazgos invasivos complementados con IVUS, ilustra la importancia de integrar múltiples modalidades diagnósticas para la toma de decisiones terapéuticas óptimas⁷.

CONCLUSIONES

El escenario presentado destaca la utilidad del TC coronario como herramienta diagnóstica de primera línea en la evaluación de pacientes con dolor torácico y baja-moderada probabilidad pre-test de enfermedad coronaria, en concordancia con las Guías ESC 2024. Esta técnica permite identificar la presencia de enfermedad coronaria de una forma no invasiva, modificando así sustancialmente su estratificación de riesgo y manejo clínico. No obstante, presenta limitaciones, como la posible sobrestimación del grado de estenosis. Además, aporta la enseñanza de que en el contexto del estudio de dolor torácico un score de calcio cero no descarta enfermedad coronaria con seguridad. Por ello, se enfatiza en la necesidad de interpretar sus resultados en contexto clínico y recurrir a métodos invasivos cuando haya discrepancias.

En conclusión, el TC coronario debe considerarse como parte integral de la evaluación diagnóstica en pacientes seleccionados con dolor torácico, reconociendo tanto sus ventajas como sus limitaciones.

BIBLIOGRAFÍA:

1 Vrints, C., Andreotti, F., Koskinas, K. C., Rossello, X., Adamo, M., Ainslie, J., et al. [Task Force for the Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology]. (2024). 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 45(36), 3415-3537.

2 Ngam, P. I., Ong, C. C., Chai, P., Wong, S. S., Liang, C. R., & Teo, L. L. S. (2020). *Computed tomography coronary angiography - past, present and future*. *Singapore Medical Journal*, 61(3), 109-115.

3 Caldonazo, T., Kirov, H., Dochev, I., Fischer, J., Runkel, A., Dewey, M., Cardoso, R., Teichgräber, U., Mukharyamov, M., Gräger, S., & Doenst, T. (2025). Invasive coronary angiography versus noninvasive computed tomography coronary angiography as preoperative coronary imaging for valve surgery. *American Journal of Cardiology*, 237, 1-5.

4. Nieman, K., García-García, H. M., Hideo-Kajita, A., Collet, C., Dey, D., Pugliese, F., Weissman, G., Tijssen, J. G. P., Leipsic, J., Opolski, M. P., Ferencik, M., Lu, M. T., Williams, M. C., Bruijning, N., Blanco, P. J., Maurovich-Horvat, P., & Achenbach, S. (2024). Standards for quantitative assessments by coronary computed tomography angiography (CCTA): An expert consensus document of the society of cardiovascular computed tomography (SCCT). *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, 18(5), 429-443.

5. Narula, J., Stuckey, T. D., Nakazawa, G., Ahmadi, A., Matsumura, M., Petersen, K., Mirza, S., Ng, N., Mullen, S., Schaap, M., Leipsic, J., Rogers, C., Taylor, C. A., Yacoub, H., Gupta, H., Matsuo, H., Rinehart, S., & Maehara, A. (2024). Prospective deep learning-based quantitative assessment of coronary plaque by computed tomography angiography compared with intravascular ultrasound: the REVEALPLAQUE study. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 25(9), 1287-1295.

6. He, W., Lu, Y., Yin, J., He, F., Zhang, Y., Qiao, G., Luan, J., Yao, Z., Li, C., Yang, S., Zhao, S., Shen, L., Guo, W., & Zeng, M. (2024). Coronary computed tomography angiography-derived fat attenuation index predict future percutaneous coronary intervention. *British Journal of Radiology*, 97(1163), 1782-1790.

7. Bouisset, F., Ohashi, H., Andreini, D., & Collet, C. (2024). Role of coronary computed tomography angiography to optimise percutaneous coronary intervention outcomes. *Heart*, 110(16), 1056-1062.

8. Nick S Nurmohamed, Alexander R van Rosendaal, Ibrahim Danad, Quyen Ngo-Metzger, Pam R Taub, Kausik K Ray, Gemma Figtree, Marc P Bonaca, Judith Hsia, Fatima Rodriguez, Alexander T Sandhu, Koen Nieman, James P Earls, Udo Hoffmann, Jeroen J Bax, James K Min, David J Maron, Deepak L Bhatt,

Atherosclerosis evaluation and cardiovascular risk estimation using coronary computed tomography angiography, *European Heart Journal*, Volume 45, Issue 20, 21 May 2024, Pages 1783–1800.

9. Blaha MJ, Cainzos-Achirica M, Greenland P, et al. Role of Coronary Artery Calcium Score of Zero and Other Negative Risk Markers for Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2016; 133:849.

Sonia Peribáñez Belanche, Mario José Recio Ibarz, Irene Montón Blasco, Sergio Ponce Simal, María Prados Arnedo, Beatriz Jáuregui Garrido.

Servicio de cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Autor para correspondencia: Sonia Peribáñez Belanche. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica 1-3. 50.009, Zaragoza.

Correo electrónico: soniaperibel@gmail.com

No existen conflictos de intereses ni fuentes de financiación que declarar.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años con factores de riesgo cardiovascular, portadora de marcapasos bicameral por bloqueo auriculoventricular de 2º grado Mobitz II, sin cardiopatía estructural.

La paciente ingresó por un infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) de localización anterior, en situación Killip IV. La coronariografía reveló una enfermedad coronaria extensa y severamente calcificada. Se implantaron dos stent farmacoactivos en el tronco coronario izquierdo (TCI) y en la descendente anterior (DA) proximal.

Permaneció ingresada en la UCI durante tres días, evolucionando favorablemente y sin arritmias. El ecocardiograma mostró una aquinesia anterior extensa y de todos

los segmentos apicales incluyendo zona inferior y septal apical, con disfunción ventricular severa, con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) estimada en 25%.

Tras dos días en planta convencional de cardiología y estando la paciente bajo monitorización telemétrica, ésta presentó una parada cardiorrespiratoria en ritmo de fibrilación ventricular (FV), que fue revertida con un choque monofásico a 360 Julios. Se identificó, revisando la telemetría, extrasistolia ventricular (EV) aparentemente monomórfica y de acoplamiento corto, con fenómeno de “R sobre T” precediendo inmediatamente al evento. En las siguientes 24 horas, la paciente presentó tres episodios más de taquicardia ventricular polimórfica (TVP) autolimitada, siempre precedida del citado fenómeno “R sobre T” en relación a la EV de acoplamiento corto.

Se realizaron varios electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones, seriados, objetivando un intervalo QTc basal normal. Se identificaron las EV ya visualizadas en la telemetría, con morfología de bloqueo de rama derecha, eje superior, transición en V3 y un QRS relativamente estrecho (*Figura 1*), sugestivas de origen a nivel del fascículo posterior de la rama izquierda del haz de His.

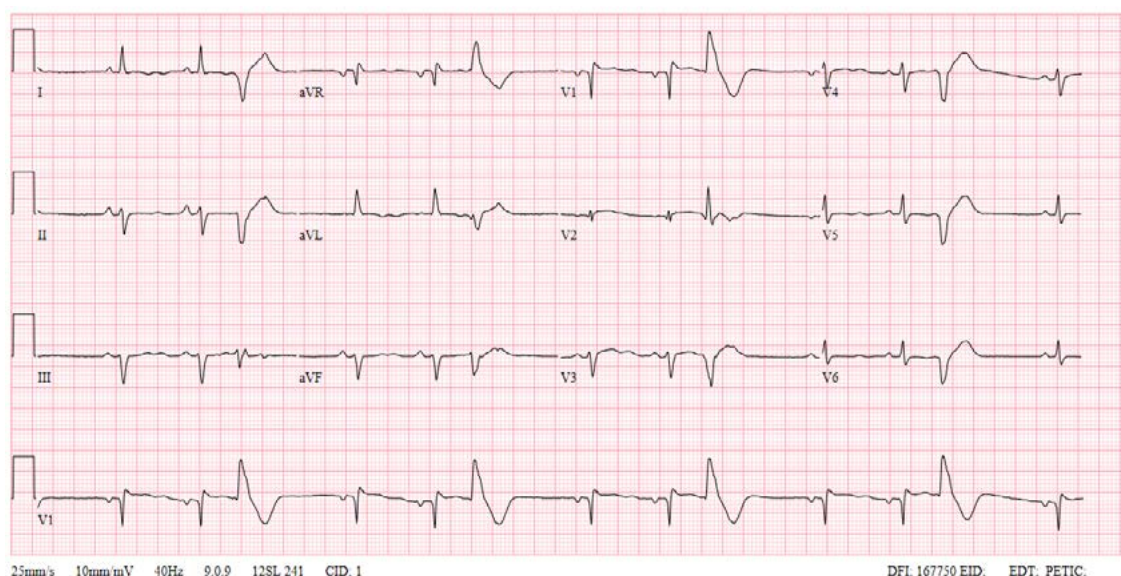


Figura 1. Ritmo trigeminado ventricular, a expensas de EV con morfología de bloqueo de rama derecha, eje superior, transición en V3 y QRS relativamente estrecho, sugestiva de origen en el fascículo posterior de la rama izquierda del haz de His. Periodo de acoplamiento 390 ms. Intervalo QTc basal 399 ms.

A pesar de recibir tratamiento con amiodarona, primero intravenosa y posteriormente a dosis de impregnación oral, continuaron apreciándose episodios de TVP. Se realizó una nueva coronariografía que descartó reestenosis aguda de los stents inicialmente implantados o la presencia de nuevas lesiones coronarias.

Tras consultar el caso con la Unidad de Arritmias, y ante la sospecha de un posible “Síndrome del Purkinje enfadado”, se inició tratamiento con quinidina a dosis inicial de 200 mg cada 6 horas, tras suspender la amiodarona. Desde el inicio del nuevo fármaco, no se registraron más TVP y las EV desaparecieron a las 24 horas del inicio de la nueva medicación. Posteriormente, se realizó un descenso progresivo de la dosis de quinidina hasta su suspensión completa pasados 14 días, sin evidencia de nueva recurrencia arrítmica.

Dada la buena evolución clínica, se decidió alta hospitalaria sin implante de desfibrilador automático implantable (DAI) hasta reevaluar la FEVI ambulatoriamente tras inicio de tratamiento neurohormonal optimizado. En el momento actual la paciente se encuentra en seguimiento por la unidad de insuficiencia cardíaca avanzada, presenta una FEVI del 30-35% y una clase funcional NYHA II. No ha presentado eventos arrítmicos clínicos y, finalmente, se encuentra pendiente de implante (upgrade) a DAI bicameral en prevención primaria.

DISCUSIÓN

El caso presentado presenta las características cronológicas y electrocardiográficas típicas del “Síndrome del Purkinje enfadado”, descrito por primera vez por Friedman et al. en un elegante estudio en modelo animal canino en 1973¹. Resulta imprescindible identificar la causa subyacente a una tormenta arrítmica con TVP/FV documentada, ya que cada etiología requiere un tratamiento específico. Se recomienda a los lectores profundizar en este tema a través de otros artículos, como el de Viskin et al².

Las fibras de Purkinje presentan una mayor resistencia a la isquemia, por lo que es posible identificar fibras subendocárdicas de Purkinje viables en la zona infartada. Además, estas fibras viables tienen un potencial diastólico reducido, así como disminuidas la amplitud del potencial de acción y la velocidad máxima de despolarización. Por lo tanto, las fibras de Purkinje subendocárdicas supervivientes en las regiones infartadas pueden desarrollar potenciales de acción anormales (post-potenciales precoces) y, por lo tanto, participar en la génesis de TVP/FV^{2,5}.

El paciente típico con “Síndrome del Purkinje enfadado” suele presentarse con arritmias ventriculares a partir de los 3 a 5 días después de un IAMCEST adecuadamente revascularizado, incluso con buena evolución inicial. En la monitorización suelen detectarse múltiples EV, habitualmente monomórficas, y con un intervalo de acoplamiento corto^{2,6}.

El 40% de estos pacientes puede presentar un intervalo QT prolongado, ya sea debido a la prolongación del QT en la fase de recuperación del infarto o al tratamiento concomitante con amiodarona, lo que puede llevar a un diagnóstico erróneo de torsades de pointes. En la torsades verdadera, el intervalo QT es más largo (QTc, 565 ± 76 ms frente a 491 ± 25 ms; $P < 0,001$)⁷, aunque existe una considerable superposición entre ambas formas. Sin embargo, el intervalo de acoplamiento en el “Síndrome del Purkinje enfadado” es más corto (360 ± 38 ms frente a 600 ± 173 ms; $P < 0,001$)⁷, por lo que, como norma general, un intervalo de acoplamiento ≤ 400 ms sugiere una TVP inducida por EV de acoplamiento corto (R sobre T), y no por el QT basal en sí, incluso si éste se encuentra ligeramente prolongado^{2,7}.

El “Síndrome del Purkinje enfadado” no suele responder al tratamiento antiarrítmico convencional y, característicamente, presenta una excelente respuesta al tratamiento con quinidina. Sin embargo, la duración óptima del tratamiento no está definida, ni tampoco existen indicaciones acerca de la necesidad de implante de DAI. En caso de no respuesta al tratamiento con quinidina, y habiendo identificado correctamente la EV desencadenante de los episodios de TVP/FV, debe considerarse la ablación con catéter^{2,6}.

A pesar de la falta de evidencia respecto al implante de DAI, la tormenta arrítmica en el contexto del “Síndrome del Purkinje enfadado” representa un fenómeno transitorio, siendo muy raras las recurrencias tardías². En una serie de casos publicada por Viskin S et al.⁹, se incluyeron 37 pacientes que sufrieron al menos una TVP durante la fase subaguda de un infarto o tras una revascularización y sobrevivieron al ingreso. De éstos, 27 fueron dados de alta tras el implante de un DAI, 11 de los cuales continuaron con el tratamiento con quinidina en domicilio. 10 pacientes no recibieron implante de DAI. El seguimiento medio de todos los pacientes fue de $5,6 \pm 6$ años. Hubo sólo 2 pacientes (5%) con eventos en seguimiento: Un paciente con un único episodio de TVP de 5 segundos de duración sin necesidad de terapia a los 2 meses; otro con varias descargas por TVP a lo largo de los años y que, finalmente, presentó tormenta arrítmica por FV a los 5 años de seguimiento.

Por tanto, podemos concluir que es necesario conocer el “Síndrome del Purkinje enfadado”; no sólo su fisiopatología, sino la cronología de aparición y su carácter transitorio. Resulta imprescindible un análisis pormenorizado de las características ECG principales (intervalo QTc, presencia de EV y morfología de la misma), para identificar esta entidad y seleccionar la mejor actitud terapéutica posible.

BIBLIOGRAFÍA:

1 Friedman PL, Stewart JR, Wit AL. Spontaneous and induced cardiac arrhythmias in subendocardial purkinje fibers

surviving extensive myocardial infarction in dogs. *Circ Res* 1973;33:612–626.

2 Viskin S, Chorin E, Viskin D et al. Polymorphic ventricular tachycardia: Terminology, mechanism, diagnosis, and emergency therapy. *Circulation*. 2021;144(10):823–39.

3 What acute cardiac care physicians need to know from the latest 2022 ESC Guidelines for ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2023 Jan 27;12(1):62–68

4 Viskin S, Schwartz AL, Levi Y, Hochstadt A, Rosso R. Ventricular fibrillation after ablation of a benign arrhythmia. Angry purkinje syndrome? *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:937–941.

5 Imnadze G, Zerm T. Prevention of ventricular fibrillation through de-networking of the purkinje system: proof-of-concept paper on the substrate modification of the purkinje network. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019;42:1285–1290.

6 Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur heart J*. 2024;45(36):3314–414.

7 Rosso R, Hochstadt A, Viskin D et al. Polymorphic ventricular tachycardia, ischaemic ventricular fibrillation, and torsade de pointes: importance of the QT and the coupling interval in the differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2021 Oct 7;42(38):3965–3975

8 What are treatment options for this rhythm, when all else fails? [Internet]. Dr Smith's ECG Blog. 2024 [citado el 08 de marzo de 2025]. Disponible en: <http://hqmeded-ecg.blogspot.com/2024/07/what-are-treatment-options-for-this.html?m=1>

9 Viskin S, Chorin E, Viskin D et al. Quinidine-Responsive Polymorphic Ventricular Tachycardia in Patients With Coronary Heart Disease *Circulation*. 2019;139(20):2304–2314

Cardiac tamponade in a young male as a presentation of systemic lupus erythematosus

Mario José Recio Ibarz^{1*}, Antonio Miñano Oyarzabal¹, Flavio Augusto Gasparini Noriega¹, Iván De María Mier¹, Pablo Esteban Auquilla Clavijo², Beatriz Ordóñez Rubio².

¹Servicio de cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

²Servicio de cardiología, Hospital Rojo Villanova, Zaragoza.

Autor para correspondencia: Mario José Recio Ibarz. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica 1-3. 50.009, Zaragoza.

Correo electrónico: mjrecio@salud.aragon.es

No existen conflictos de intereses ni fuentes de financiación que declarar. Se solicitó para su publicación el consentimiento verbal del paciente.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 23 años, con único antecedente de asma eosinofílico. Acude a urgencias por dolor de perfil pericardítico, disnea y varios picos febriles. Las semanas previas a su consulta refería dorsalgia izquierda, etiquetada de contractura muscular, así como un síndrome diarreico tras viajar a Egipto dos meses atrás.

A la exploración física el paciente estaba normotenso y eupneico en reposo, sin desaturación. Presentaba hi-

poventilación de bases pulmonares, sin adenopatías ni edemas en extremidades inferiores, pero sí un sutil exantema malar (*Imagen 1*). La radiografía de tórax muestra cardiomegalia y derrame pleural bilateral. En el electrocardiograma (ECG) presenta taquicardia sinusal, elevación cóncava difusa del segmento ST e infradesnivel del PR en derivaciones laterales. Analíticamente (*Tabla 1*), elevación de reactantes de fase aguda, troponina T ultrasensible en límite alto de la normalidad y función renal, perfil hepático y hemoglobina normales. El Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada (TTPA) estaba ligeramente prolongado.

En la valoración por ecocardiograma transtorácico (ETT) destaca derrame pericárdico severo con datos de progresivo taponamiento ecocardiográfico. A pesar de iniciar tratamiento con Antiinflamatorios-No-Esteroideos (AINEs) y colchicina, presenta empeoramiento clínico consistente en mayor dolor pericardítico y grado de taquicardia sinusal (hasta 120 lpm), por lo que se realiza pericardiocentesis evacuadora de hasta 750 mililitros de

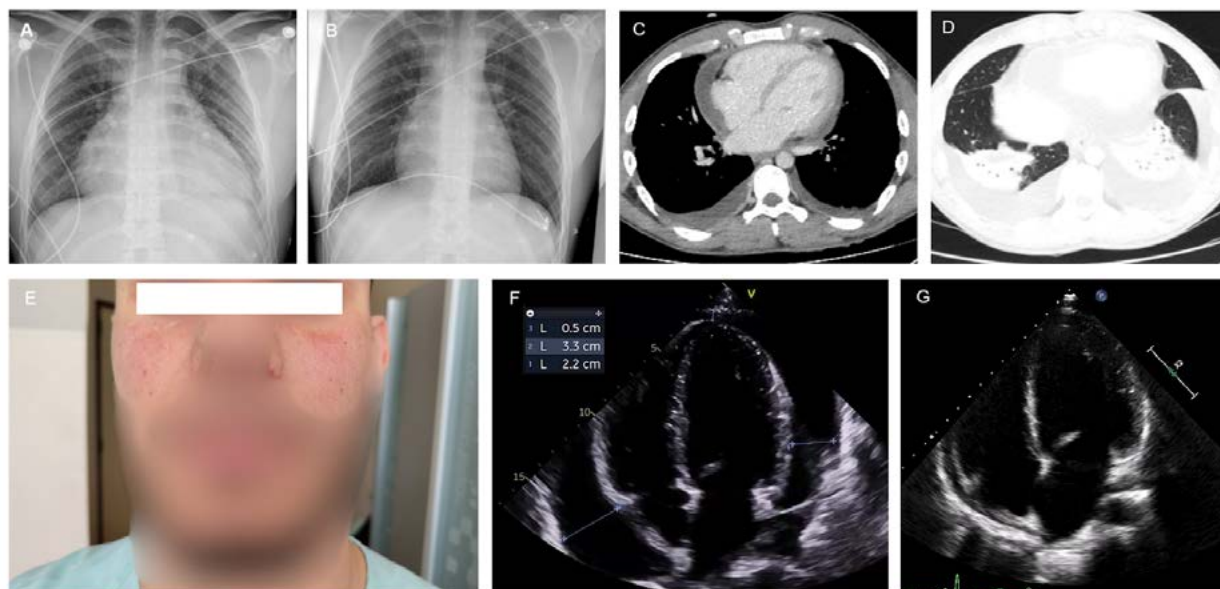


Imagen 1. Radiografía al ingreso y al alta (A-B); TC con pleuro-pericarditis residual tras drenaje pericárdico (C-D); Sutil exantema malar (E); ETT al ingreso y alta mostrando evolución del derrame pericárdico (F-G).

Parámetros séricos	Resultado	Valores de referencia	Interpretación
Troponina T ultrasensible	14 ng/L	<= 14	Límite alto
NT-proBNP	916.0 pg/mL	<= 103	Elevado
PCR (alta sensibilidad en suero)	38 mg/dL	<= 0.5	Elevado
VSG (1ª hora)	73 mm/1ª hora	0 - 20	Elevado
Ferritina	525.9 ng/mL	30 - 300	Elevado
Creatinina en suero	1 mg/dL	0.67 - 1.17	Normal
GGT en suero	55 U/L	<= 55	Normal
LDH (Lactato deshidrogenasa)	223 U/L	<= 248	Normal
Leucocitos	18.4 10 ³ /μL	3.9 - 10.2	Elevado
Neutrófilos	13.5 10 ³ /μL	1.5 - 6.5	Elevado
Monocitos	1.1 10 ³ /μL	0.1 - 0.9	Elevado
Linfocitos	3.6 10 ³ /μL	1.1 - 4.5	Normal
Hemoglobina	14.1 g/dL	13.5 - 17.5	Normal
Plaquetas	438 10 ³ /μL	140 - 370	Elevado
Tiempo de Protrombina	14.3 seg	11.5 - 15.5	Normal
TTPA (Tiempo de Cefalina)	41 seg	24.7 - 36.6	Elevado
Complemento C3 en suero	92 mg/dL	90 - 180	Límite bajo
Complemento C4 en suero	12 mg/dL	16 - 45	Reducido
Ac. anti-dsDNA	61 UI/mL	0 - 27	Positivo
Ac. anti-SM	45 UI/mL	0 - 1	Positivo
Ac. anticardiolipina IgG	78.3 U/mL	0- 20	Positivo
ANAs, anti-Ro y anti-La	Negativos		

Tabla 1.

líquido, sin aislamientos microbiológicos ni celularidad de interés. Su estudio bioquímico (Tabla 2) muestra un exudado serohemorrágico sugestivo de pericarditis inflamatoria no infecciosa. La batería de pruebas consistente en hemocultivos, serologías y estudio de tuberculosis resultan negativos. Una Tomografía Computarizada (TC) descarta patología asociada.

A pesar de los AINEs, colchicina y pericardiocentesis presenta respuesta parcial clínica y ecocardiográficamente, persistiendo derrame pericárdico moderado y reactantes elevados. Un estudio inmunológico evidencia Anticuerpos Antinucleares (ANA), anti-Ro y anti-La normales, complemento C4 reducido y anticuerpos anti-dsDNA y anti-SM positivos. Todo ello, sumado al cuadro clínico,

Parámetros líquido pericárdico	Valor	Interpretación
pH	7.41	Normal (7.30–7.45)
Glucosa	89 mg/dL	Normal (>60 mg/dL)
Proteínas	5.2 g/dL	Elevado (exudado si >3.0 g/dL)
Complemento C3	113.0 mg/dL	Normal (90–180 mg/dL en suero*)
ANA	Negativo	Negativo hasta en un 70-90% de LES
Hematíes	154,238 /mm ³	Elevado (hemorrágico si >10,000)
Leucocitos	2,556 /mm ³	Elevado (normal <1,000)
Polinucleares	65 %	Elevado (predominio neutrofílico)
LDH en líquido (LDH-L)	624 U/L	Elevado (exudado si >2/3 del sérico)
Anti-DNA en líquido	Negativo	Negativo hasta en el 60-90% de LES

* Sin un valor de referencia estandarizado para C3 en líquido pericárdico; comparado con valores séricos

Tabla 2.

es diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) ANA-negativo. Además, presenta títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina, no cumpliendo criterios clínicos de Síndrome Antifosfolípido (SAF) clásico.

Se inicia entonces corticoterapia en pauta descendente, hidroxiclороquina y ácido acetilsalicílico, desapareciendo en escasos días la clínica y el derrame pericárdico residual. Asintomático, es dado de alta con excelente evolución durante el año de seguimiento.

DISCUSIÓN

El LES es una enfermedad inflamatoria multisistémica con múltiples manifestaciones clínicas y cardiovasculares como pericarditis, miocarditis, valvulopatías, enfermedad coronaria precoz, trastornos de la conducción y del ritmo cardíaco, etc. Con un 10% de casos en varones, presenta en ellos mayor agresividad y afectación cardiovascular. Aunque tan sólo se le atribuye el 2,5% del total de pericarditis agudas, se desarrolla hasta en el

50% de casos de LES y suele ser leve¹. El taponamiento es infrecuente (<2%), especialmente como forma de presentación, aunque reviste mal pronóstico, sobre todo en aquellos diagnosticados tardíamente. Se relaciona con niveles reducidos de C4 sérico y, ocasionalmente, positividad de anticuerpos antifosfolípidos².

Respecto a la negatividad de ANA, la actualización de 2023 de las guías ACR/EULAR la describe hasta en el 5% de LES, con cuadros clínicos que se comportan y cumplen, de forma superponible a dicha entidad, los criterios diagnósticos clínicos e inmunológicos (hipocomplementemia, anticuerpos antifosfolípidos, anti-SM, anti-dsDNA...) (Tabla 3)³.

Dominio	Criterio específico de LES	Puntos asignados	Puntuación del paciente
Criterio obligado (en guías 2019)	ANA ≥1:80 positivo	No	(ANA negativo)
Manifestaciones clínicas			
1. Cutáneas	Rash malar	6	6
	Rash discoide	4	0
	Fotosensibilidad	2	0
	Úlceras orales	2	0
2. Articulares	Artritis (≥2 articulaciones)	6	0
3. Serositis	Pericarditis aguda	6	6
	Derrame pleural o pericárdico	5	5
4. Renales	Proteinuria >0.5 g/24h	4	0
	Nefritis lúpica (biopsia clase II, III, IV, V)	8-10	0
5. Neurológicas	Convulsiones	5	0
	Psicosis	3	0
	Delirium	2	0
6. Hematológicas	Hemólisis autoinmune	4	0
	Trombocitopenia (<100,000/mm ³)	4	0
	Leucopenia (<4000/mm ³)	3	0
7. Constitucional	Fiebre	2	2
Manifestaciones inmunológicas			
1. Anticuerpos LES-específicos	Anticuerpos anti-dsDNA positivos	6	6
2. Complemento	C3 o C4 bajos	3	3
3. Anticuerpos antifosfolípidos	Acs. anticardiolipina, lúpico o anti-B2 glicoproteína	2	2
Score EULAR/ACR 2019	Umbral diagnóstico de > 10 puntos		30

Tabla 3.

La producción del líquido pericárdico (habitualmente exudado inflamatorio) se atribuye principalmente a depósito pericárdico de complejos autoinmunes, con activación del complemento y reacción inflamatoria secundaria y, en menor grado, a fenómenos vasculíticos y/o trombóticos de pequeños vasos pericárdicos con microhemorragias secundarias (más habitual en el contexto de SAF). En más del 50% de los análisis de líquido pericárdico se objetivan valores normales de complemento y ausencia de anticuerpos anti-DNA, algo que se explica tanto por dilución en el líquido inflamatorio, como por el ya descrito depósito pericárdico de inmunocomplejos⁴.

Cabe remarcar que es posible desarrollar un taponamiento cardíaco en cualquier fase de la enfermedad, debiendo iniciar tratamiento dirigido tan pronto como se haya descartado patología infecciosa o tumoral. Son de utilidad los AINEs y colchicina para reducir inflamación y síntomas, así como hidroxicloroquina y corticoides para controlar la enfermedad, debiendo recurrir a fármacos inmunosupresores en caso de brotes graves o corticorresistencia. Se reserva la pericardiocentesis para derrames

con datos de taponamiento, y la pericardiectomía para los infrecuentes casos que desarrollan fisiología restrictiva⁵.

Dado el riesgo de afectación hemodinámica, arritmogénica y alteración del tejido de excitación cardíaco, así como el resto de complicaciones a nivel sistémico durante un brote de LES como el descrito, se recomienda monitorización clínica, analítica, electro- y ecocardiográfica, además de colaboración estrecha entre las diferentes especialidades implicadas².

Como conclusión, en este caso se hipotetiza el desencadenamiento de un LES ANA-negativo tras una infección digestiva en un varón joven predispuesto, desarrollando una serositis agresiva que precisa drenaje pericárdico y presenta espectacular respuesta clínica y ecocardiográfica tras instaurar tratamiento dirigido. Así, aunque el taponamiento cardíaco constituye una presentación muy infrecuente de LES, debe siempre considerarse a la hora de su diagnóstico diferencial.

BIBLIOGRAFÍA:

1 Manresa JM, Gutiérrez L, Viedma P. Taponamiento cardíaco como presentación clínica de lupus eritematoso sistémico. *Rev Esp Cardiol*. 1997;50(8):600–602. doi:10.1016/S0300-8932(97)77515-0.

2 Kise T, Fukuyama S, Uehara M. Successful treatment of cardiac tamponade with systemic lupus erythematosus using belimumab and hydroxychloroquine. *Indian J Rheumatol*. 2023;18(2):161-165. doi:10.4103/injr.injr_83_22.

3 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15–29. doi:10.1136/annrheumdis-2023-224890.

4 Goswami RP, Sircar G, Ghosh A, Ghosh P. Cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2018;111(2):83-87. doi:10.1093/qjmed/hcx195.

5 Amro AM, Deeb S, Rije R. Systemic lupus erythematosus presenting as cardiac tamponade and pleural effusion: a case report. *Cureus*. 2024;16(1):e52894. doi:10.7759/cureus.52894.

Hipoplasia del tronco común izquierdo coronario.

Flavio Augusto Gasparini Noriega*, Luis Cerdán Ferreira, Olivia Alonso Ferrer, Enrique Tatay Sangüesa, Sergio Zuera Serrano, José Gabriel Galache Osuna.

Servicio de cardiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Autor para correspondencia: Flavio Augusto Gasparini Noriega. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica 1-3. 50.009, Zaragoza.

Correo electrónico:
Artemis.médical.contacto@gmail.com

No existen conflictos de intereses ni fuentes de financiación que declarar.

IMAGEN

Coronariografía (Imagen 1) de un paciente de 68 años, que acude por dolor torácico e inducción de isquemia

en ecocardiografía de esfuerzo. Se evidencia tronco común izquierdo hipoplásico con trayecto anómalo que llega a la descendente anterior (DA) y rellena la propia DA y la circunfleja (Cx). Ambos vasos sin lesiones significativas. Coronaria derecha de buen calibre con alguna irregularidad y de gran tamaño que recorre el surco auriculoventricular hasta Cx y rellena también la DA y Cx. En la ecocardiografía se objetivó una estenosis aortica moderada. Se presenta en sesión Médico-quirúrgica siendo aceptado para revascularización coronaria realizándose un bypass de arteria mamaria interna izquierda a DA (diagonal) y recambio valvular aórtico durante el ingreso.

La hipoplasia del tronco común izquierdo coronario es una anomalía congénita rara que puede predisponer a

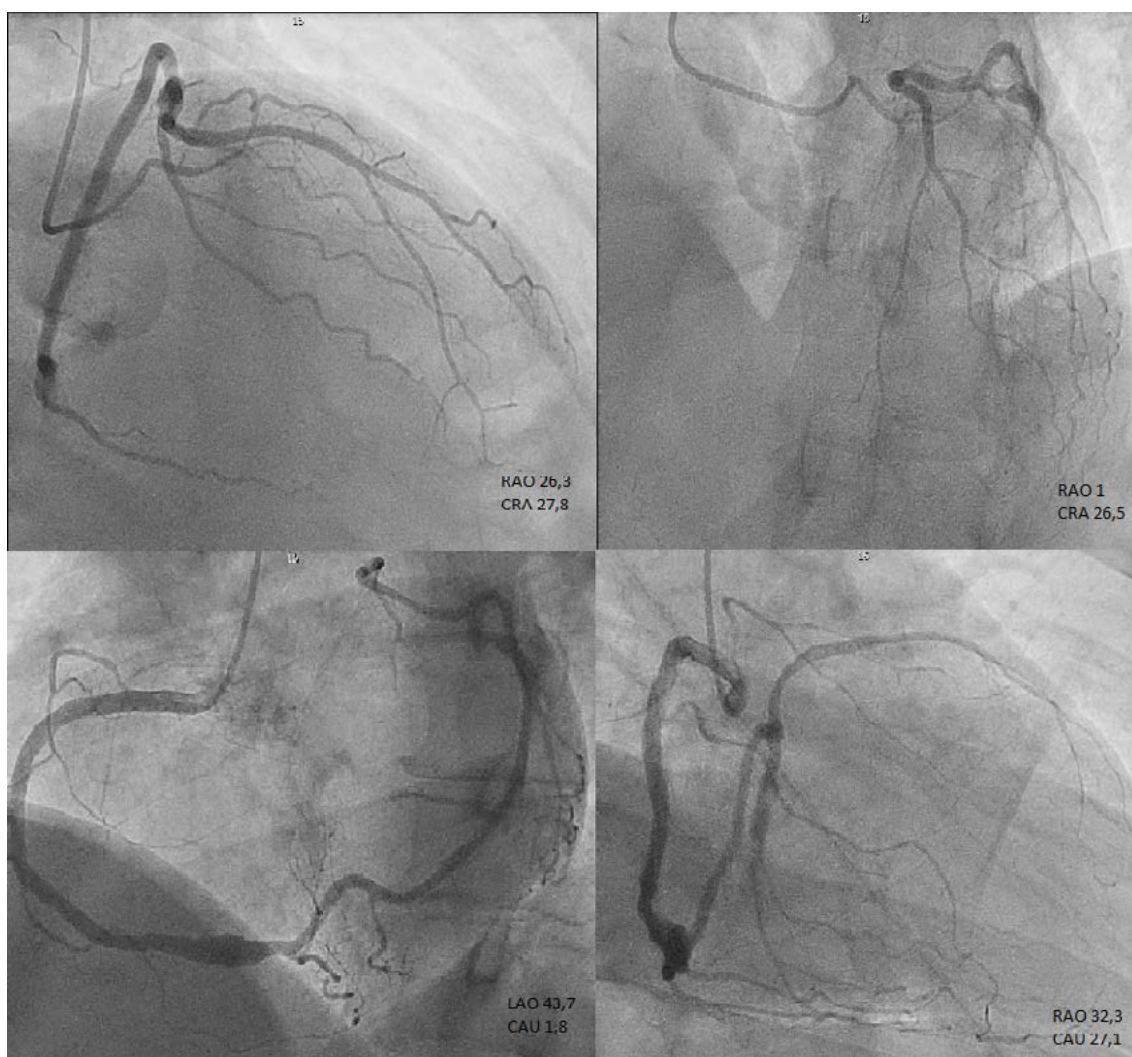


Imagen 1.

isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca y muerte súbita, incluso en ausencia de enfermedad aterosclerótica. Su presentación clínica es variable: desde asintomática hasta angina, síncope, arritmias o muerte súbita, especialmente en jóvenes y adultos jóvenes¹⁻³.

El manejo depende de la severidad de la hipoplasia y la presencia de síntomas o isquemia documentada. En casos sintomáticos o con evidencia de isquemia, la revascularización quirúrgica (bypass coronario) es el tratamiento de elección como se ha realizado en este caso⁴.

BIBLIOGRAFÍA:

1 *Casting Light on the Hidden Prevalence: A Novel Perspective on Hypoplastic Coronary Artery Disease*. Zamfir AS, Stătescu C, Sascău RA, et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(9):2555. doi:10.3390/jcm13092555.

2 *Ischemic Cardiomyopathy, Left Coronary Trunk Hypoplasia and Subsidiary Coronary Supply From the Descending Thoracic Aorta*. Langialonga T, Lotrionte M, Natali R, et al. *International Journal of Cardiology*. 2006;106(1):139-40. doi:10.1016/j.ijcard.2004.11.034.

3 *Congenital Atresia of the Left Main Coronary Artery: Multiple Imaging Diagnosis of a Rare Coronary Anomaly*. Wu M, Xia J, He Y, Ma X. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*. 2025;42(4):e70142. doi:10.1111/echo.70142.

4 *Congenital Atresia of the Left Main Coronary Artery: Cardiac CT*. Levisman J, Budoff M, Karlsberg R. *Catheterization and Cardiovascular Interventions : Official Journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2009;74(3):465-7. doi:10.1002/ccd.22061.

