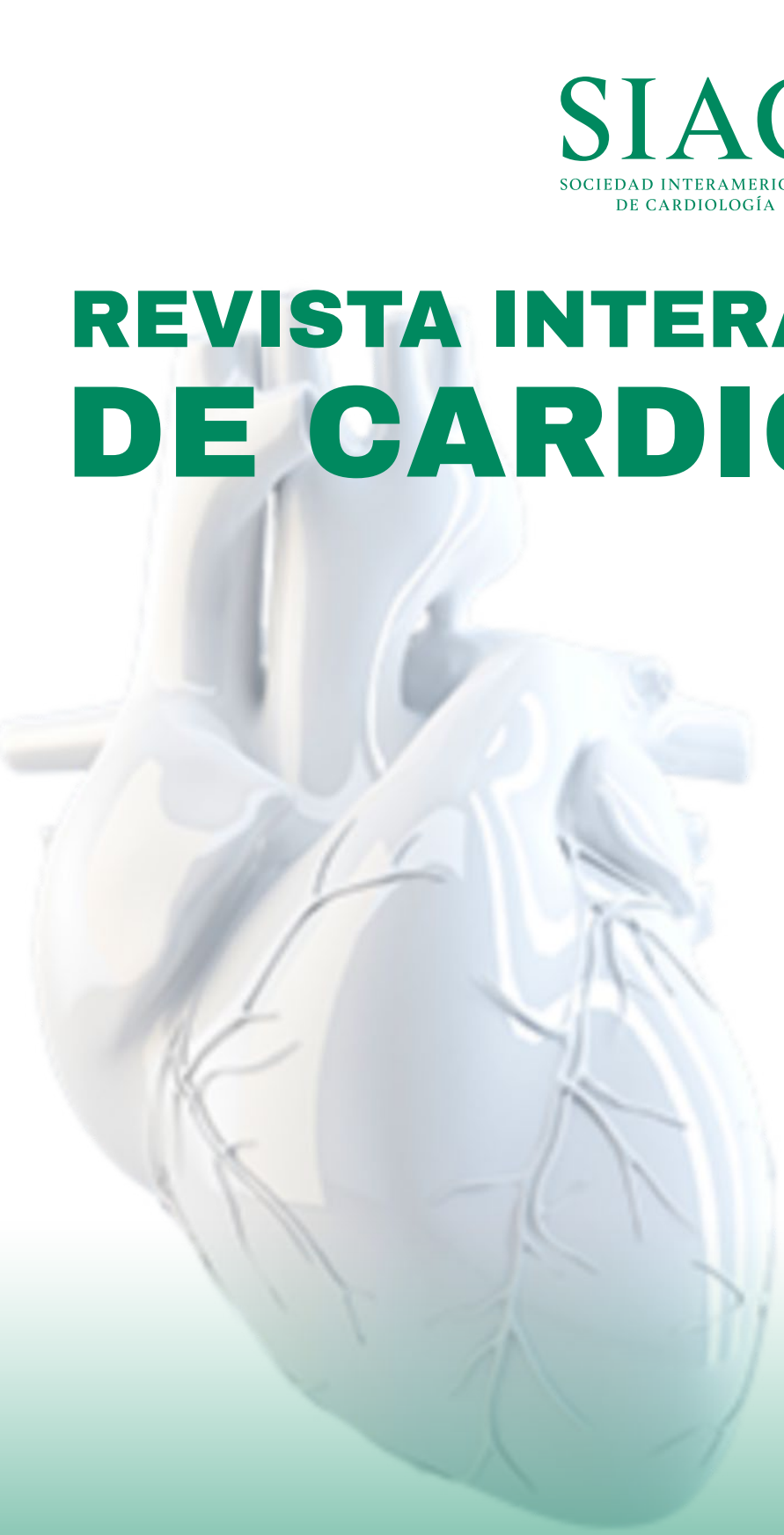
SIAC
SOCIEDAD INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA

ISSN: 2938-4443
Indexada en: DOAJ, Latindex
Rev Interam Cardiol.

REVISTA INTERAMERICANA DE CARDIOLOGÍA

Volumen 3, No. 3, Septiembre-Diciembre 2026



PERMANYER
www.permanyer.com

SIAC
SOCIEDAD INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA

ISSN: 2938-4443
Indexada en: DOAJ, Latindex
Rev Interam Cardiol.

REVISTA INTERAMERICANA DE CARDIOLOGÍA

Volumen 3, No. 3, Septiembre-Diciembre 2026

Comité Editorial / *Editorial Board*

EDITORES JEFE / *EDITORS IN CHIEF*

Lucrecia María Burgos
Servicio de Insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar y trasplante cardiaco, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Buenos Aires, Argentina

Ezequiel José Zaidel
Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes 1era Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

MIEMBROS FUNDADORES / *FOUNDING MEMBERS*

Álvaro Sosa Liprandi
Presidente de la Sociedad Interamericana de Cardiología (2022-2023)

Adrián Baranchuk
Presidente de la Sociedad Interamericana de Cardiología (2023-2025)

REDES SOCIALES / *SOCIAL MEDIA*

Gonzalo Pérez
Clínica Olivos, Buenos Aires, Argentina

EDITORES ASOCIADOS / *ASSOCIATE EDITORS*

Fernando Stuardo Wyss Q.
Servicios y Tecnología Cardiovascular de Guatemala – CARDIOSOLUTIONS, Ciudad de Guatemala, Guatemala

Juan Esteban Gómez Mesa
Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Paola Alejandra Morejón Barragán
Clínica Guayaquil, Guayas, Ecuador

María Inés Sosa Liprandi
Sanatorio Güemes, Idea Médica-Research&Education, Buenos Aires, Argentina

Oswaldo Gutiérrez
Hospital México, Hospital Clínica Bíblica, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

José Patricio López-Jaramillo
Universidad de Santander (UDES), Bucaramanga, Colombia

Carlos López
Hospital Argerich, Ministerio de Salud, Buenos Aires, Argentina

Milka Mlinarevik
Instituto Cordis, Chaco, Argentina

Alonso Barquero Godinez
Hospital México, Caja Costarricence de Seguro Social, San José, Costa Rica

Juan Pablo Costabel
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Adriana Puente
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Daniel Leonardo Piskorz
Sanatorio Británico SA, Rosario, Argentina

Ana Girleza Múnera Echeverri
Clínica Rosario Tesoro-Cardioestudio, Medellín, Colombia

Cristhian Emmanuel Scatularo
Sanatorio de la Trinidad de Palermo, Buenos Aires, Argentina

Juan Farina
Clinica Mayo, Phoenix, Estados Unidos

Sebastián García Zamora
Sanatorio Delta, Rosario, Argentina

Ricardo Gabriel Lopez Santi
Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Argentina

Luis Alcócer
Instituto Mexicano de Salud Cardiovascular, Ciudad de México, México

Fernando Osvaldo Botto
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Claudio Tinoco Mesquita
Hospital Universitario Antonio Pedro, Universidad Federal Fluminense, Río de Janeiro, Brasil

Jesús Álvarez-García
Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovaculares, Madrid, España

Ana Carolina Iribarren
Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles, Estados Unidos

Henry de las Salas
Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile

Walter Alarco
Instituto Nacional Cardiovascular INCOR, Lima, Perú

Andrés Miranda Arboleda
University of Ottawa Heart Institute, Canadá

Alex Rivera Toquica
Cardiología SAS y Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

Gustavo Restrepo Molina
Laboratorio de Ecocardiografía, clínica AUNA las Américas, Antioquia, Colombia

Ricardo Pignatelli
Texas Children's Hospital. Baylor College of Medicine, Texas, Estados Unidos

Luis Echeverría
Cardiólogo Fundación Cardiovascular de Colombia, Bogotá, Colombia

Manuel Chacon
Unidad de Cuidado Cardiovascular Agudo, Clínica Delgado - Auna, Lima, Perú

Rodrigo Gopar Nieto
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

Puede enviar su manuscrito en / *Please, submit your manuscript in*:

https://publisher.revistainteramericanacardiologia.permanyer.com



PERMANYER
www.permanyer.com

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

www.permanyer.com

ISSN: 2938-4443
Ref.: 11933AMEX263

Reproducciones con fines comerciales
Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.
Revista Interamericana de Cardiología es una publicación open access con licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/). Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores.
Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.
© 2026 Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC). Publicado por Permanyer.

SIAC
SOCIEDAD INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA

REVISTA INTERAMERICANA DE CARDIOLOGÍA

Artículos originales

Persistent right ventricular dysfunction and hemodynamic evolution predict in-hospital deterioration in intermediate-high- and high-risk pulmonary embolism 101

Miguel A. Quintana, Joaquín Perea, Ricardo Villarreal, Mauricio Soto, Marildes Castro, Rafael Cortês, Patricio Sanhueza, Iván Saavedra, Yhaquelina Quispe, Roger Tenezaca, Roberto Colque, Alexandra Arias, Alex Rivera Toquica, Manuel Álvarez, Ysmenia D. Pérez, Paola Morejón, Karina G. Fernández, Adriana Mogollón, Marcelo Cardona, Gonzalo Emanuel Pérez, and Arnaldo López-Ruiz

Effects of acupuncture on arterial hypertension and endothelial dysfunction: the AHEaD trial 118

Amanda Rodrigues Bitencourt, Ana Luiza Lima Sousa, Paulo Cesar B. Veiga Jardim, Alexandre Massao Yoshizumi, Mikaelle Costa Correia, Priscila Valverde de Oliveira Vitorino, Sandro Rogério Rodrigues Batista, and Weimar Kunz Sebba Barroso

Risk factors associated with preeclampsia and their impact on maternal and neonatal morbidity and mortality in the Dominican Republic 130

Patricia Severino, Fulgencio Severino, and Rosa Cueto

Factores asociados al uso de inteligencia artificial en la práctica clínica: análisis transversal en médicos de la República Dominicana 137

Vahid Nouri-Kandany, Lamec A. Fabián-Vásquez, Pascual R. Valdez, Michelle V. Tolentino-Salcedo y Francisco R. Lizardo-Jiménez

Artículos de revisión

El momento de un análisis holístico de la derivada aVR en el síndrome coronario agudo 151

Nelson L. Moreno-Ruiz

Continuo cardio-reno-metabólico-hepático y desajuste evolutivo: revisión de alcance 159

Gustavo L. Escalada-Lesme

Casos clínicos

TTR amyloidosis: challenges between clinical features and diagnosis. A case report 176

Efraín S. Guzmán-Bedoya, Geraldine V. Álvarez, Daniel A. Rodríguez-Cruz, Manuel A. Duque-Ospina, Diego A. Medina-Morales, and Santiago Manrique-Castaño

Reverse Takotsubo cardiomyopathy associated with oxaliplatin cardiotoxicity. A case report 181

Roxana I. Ibarra-Quintero, Liliana E. Ramos-Villalobos, Itzel E. López-Perea, Andrea M. Tirado-Martinez, and José M. Á. Llamas-Montes

REVISTA INTERAMERICANA DE CARDIOLOGÍA

PERMANYER

Check for updates

ORIGINAL ARTICLE

Persistent right ventricular dysfunction and hemodynamic evolution predict in-hospital deterioration in intermediate-high- and high-risk pulmonary embolism

Miguel A. Quintana[1], Joaquín Perea[2], Ricardo Villarreal[1,2], Mauricio Soto[3], Marildes Castro[4], Rafael Cortês[5], Patricio Sanhueza[6], Iván Saavedra[7], Yhaquelina Quispe[8], Roger Tenezaca[9], Roberto Colque[10], Alexandra Arias[11], Alex Rivera Toquica[12], Manuel Álvarez[13], Ysmenia D. Pérez[14], Paola Morejón[15], Karina G. Fernández[16], Adriana Mogollón[17], Marcelo Cardona[18], Gonzalo Emanuel Pérez[19], and Arnaldo López-Ruiz[20]*

[1]Cardiopulomonary Institute LW Randall, Cardiovascular, Asunción, Paraguay; [2]Sanatorio Guemes, Unidad Coronaria, Buenos Aires, Argentina; [3]Hospital Hernán Henríquez Aravena, Cardiología, Temuco, Chile; [4]Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Cardiologia,Belo Horizonte, MG, Brazil; [5]Hospital Sírio, Libanês Brasília, Cardiologia, Brasília, DF, Brazil; [6]Universidad de Chile, Cardiologia, Santiago, Chile; [7]Biocor Hospital de Doenças Cardiovasculares Ltda, Cardiologia, Belo Horizonte, MG, Brazil; [8]Hospital Obrero No 1, La Paz, Bolivia; [9]Hospital de especialidades Guayaquil Abel Gilbert Ponton, Guayaquil, Ecuador; [10]Sanatorio Allende, Cardiologia, Córdoba, Argentina; [11]Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, State of Mexico - Mexico; [12]Clinica los Rosales, Risaralda, Colombia; [13]Fundacion Santa Fe de Bogota, Cardiologia,Bogotá, Colombia; [14]Hospital General y Especialidades Dr. Mario Tolentino Dipp, Cardiologia, Santo Domingo, Dominican Republic; [15]Clinica Guayaquil, Cardiologia, Guayaquil, Ecuador; [16]Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, Cardiologia, Lima, Peru; [17]Centro Medico San Francisco, Cardiologia, Caracas, Venezuela; [18]Hola Hospital Privado de Rosario, Cardiologia, Rosario, Argentina; [19]Clinica Olivos, Cardiology,Buenos Aires, Argentina; [20]AdventHealth Orlando – Department of Critical Care, Orlando, Florida, USA

This article was originally published as: Quintana MA, Perea J, Villarreal R, Soto M, Castro M, Cortês R, et al. Persistent right ventricular dysfunction and hemodynamic evolution predict in-hospital deterioration in intermediate-high- and high-risk pulmonary embolism. *Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260468. Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia.

Abstract

Background: *Risk stratification in acute pulmonary embolism (PE) is based primarily on findings obtained at hospital admission. However, whether serial assessment of right ventricular (RV) dysfunction and hemodynamic changes provides incremental prognostic value beyond the initial risk stratification remains uncertain.* **Objectives:** *To evaluate longitudinal clinical and imaging variables associated with adverse in-hospital outcomes in patients with intermediate-high- and high-risk acute PE.* **Methods:** *This prospective registry included patients with intermediate-high- and high-risk acute PE. The primary composite endpoint comprised in-hospital mortality, invasive mechanical ventilation, persistent shock or hypotension, and extracorporeal membrane oxygenation. Longitudinal variables were assessed 24-72 hours after admission. All statistical tests were two-tailed, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant. Multivariable logistic regression models were constructed, and discriminative performance was evaluated using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC). A prespecified missing-data analysis was performed to assess the availability of follow-up computed tomography pulmonary angiography (CTPA).* **Results:** *The primary composite endpoint occurred in 21.2% of the 151 patients, with an in-hospital mortality rate of 9.3%. Persistent RV dysfunction on follow-up CTPA (χ^2 = 15.48; p < 0.001) and follow-up systolic blood pressure (SBP; p < 0.001) were the strongest individual predictors of adverse outcomes. In the longitudinal multivariable model (n = 60), persistent RV dysfunction on follow-up CTPA (OR 9.70; 95%CI, 1.96-47.89; p = 0.005)*

***Correspondence:**
Miguel A. Quintana
E-mail: maquintanadasilva@gmail.com

Date of reception: 08-06-2026
Date of acceptance: 01-07-2026
DOI: 10.24875/RIAC.M26000009

Available online: 29-09-2026
Rev. interam. cardiol. 2026;3(3):101-117
www.revistainteramericanacardiologia.com

2938-4443 / © 2026 Sociedad Interamericana de Cardiología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

and follow-up SBP (OR 0.90; 95%CI, 0.83-0.96; p = 0.003) remained independent predictors. The model demonstrated excellent discrimination (AUC-ROC = 0.874) and adequate calibration. The missing-data analysis showed that patients without follow-up CTPA were more severely ill at baseline, consistent with a missing not at random mechanism. **Conclusions:** *Reassessment of established risk markers during hospitalization may improve identification of patients who remain at high risk despite initial risk classification and treatment. Persistent RV dysfunction and lower follow-up SBP were independently associated with adverse in-hospital outcomes, which supports the use of dynamic risk stratification in acute PE.*

Keywords: *Pulmonary Embolism. Right Ventricular Dysfunction. Prognosis. Hemodynamics. Cardiogenic Shock. Reperfusion. Thrombectomy. Logistic Models.*

Introduction

Acute pulmonary embolism (PE) remains a leading cause of cardiovascular morbidity and mortality, with an estimated global incidence of more than 1-2 cases per 1,000 person-years.[1,2] Contemporary risk stratification frameworks, including those endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC), classify patients according to hemodynamic status, right ventricular (RV) dysfunction detected by echocardiography or computed tomography pulmonary angiography (CTPA), and cardiac biomarkers, including troponin and B-type natriuretic peptides (BNP).[1]

The Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) and its simplified version (sPESI), both derived and prospectively validated in large cohorts, provide reliable estimates of 30-day mortality risk based solely on clinical variables.[3,4] Nevertheless, a clinically important proportion of patients classified as having intermediate-high- or high-risk PE experiences in-hospital clinical deterioration that is not fully predicted by the initial assessment. The PEITHO trial highlighted the prognostic heterogeneity within the intermediate-risk population, demonstrating that the combination of RV dysfunction and increased troponin levels does not consistently identify patients who will subsequently develop hemodynamic instability.[5]

RV dysfunction, assessed by either echocardiography or CTPA, is an independent predictor of adverse outcomes. Some meta-analyses have shown that echocardiographic RV dysfunction is associated with a 2.29-fold increase in short-term mortality, whereas an RV/left ventricular (LV) ratio ≥ 1.0 on CTPA is associated with an approximately 2.5-fold increase in mortality risk.[6,7] Cardiac troponins and N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) further improve risk stratification in normotensive patients.[8-11]

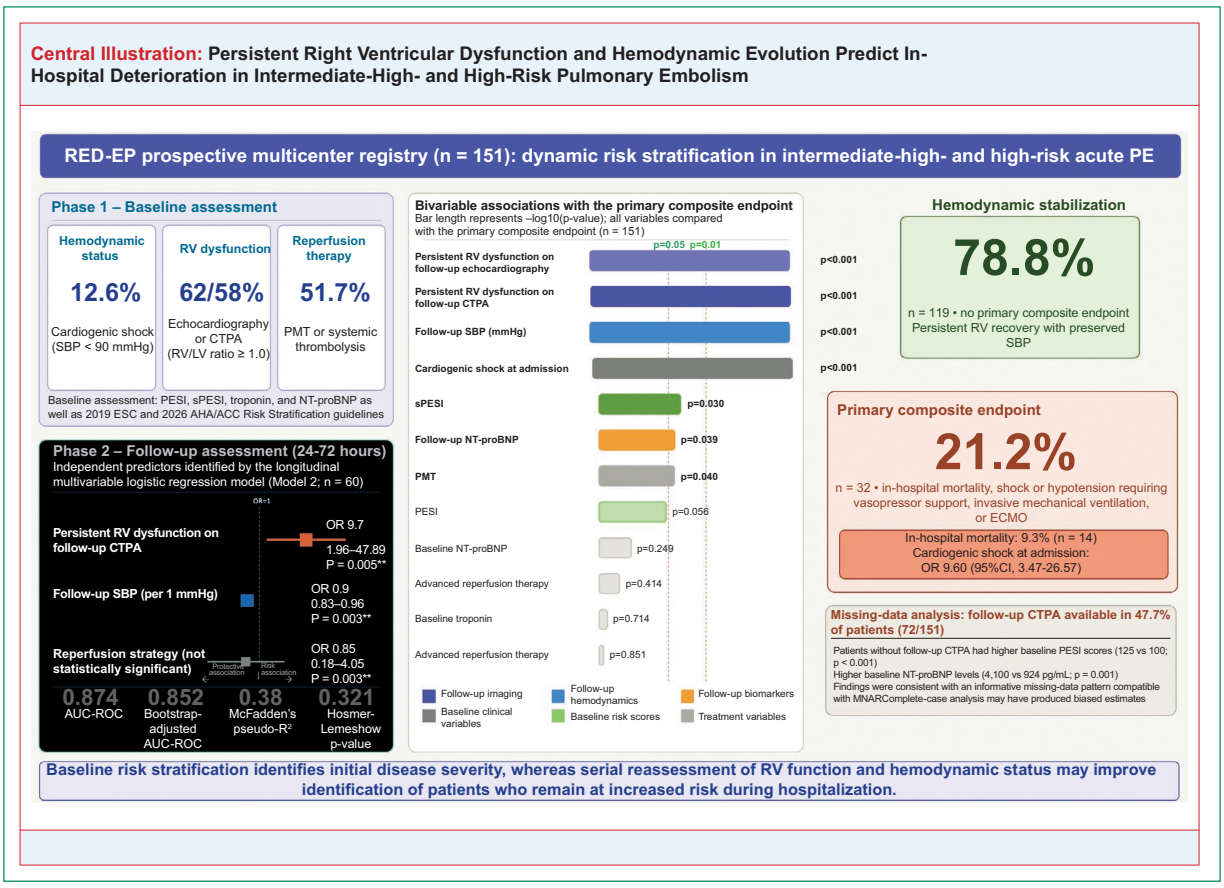
The concept of dynamic risk stratification, based on serial assessment of hemodynamic parameters, RV function, and cardiac biomarkers during hospitalization, has received increasing attention. Persistent RV dysfunction on follow-up imaging may reflect unresolved pulmonary vascular obstruction, delayed hemodynamic recovery, or progressive circulatory impairment.[1,2] In parallel, advances in catheter-based reperfusion therapies, including percutaneous mechanical thrombectomy (PMT) with devices such as FlowTriever, evaluated in the FLARE and FLAME studies, and the Penumbra system, have expanded treatment options for patients with high-risk PE. However, in observational studies, the relationship between reperfusion strategy and clinical outcomes remains difficult to interpret because of indication bias.[5,12-14]

The RED-EP registry is a prospective multicenter cohort established to characterize the clinical presentation, therapeutic strategies, and outcomes of patients with intermediate-high- and high-risk PE in real-world Latin American settings. The present analysis investigated whether longitudinal changes in hemodynamic parameters and RV function provide prognostic information beyond admission-based risk assessment, and whether reperfusion strategy is independently associated with in-hospital outcomes after adjustment for disease severity.

Methods

Study design and population

This prospective, multicenter, observational cohort study enrolled consecutive patients with CTPA-confirmed acute PE classified as intermediate-high or high risk at participating centers across the Americas over a 12-month period, from April 2025 to April 2026. Data were collected prospectively using the mawe platform. High-risk PE was defined according to the 2019 ESC guidelines as hemodynamic instability, including cardiogenic shock or sustained hypotension (systolic blood pressure [SBP] < 90 mmHg or a decrease of ≥ 40 mmHg lasting more than 15 minutes that could not be explained by new-onset arrhythmia, hypovolemia, or sepsis).[1] Intermediate-high-risk PE was defined as the presence of both RV dysfunction on imaging (CTPA and/or echocardiography) and increased cardiac biomarkers (troponin and/or BNP or NT-proBNP) in hemodynamically stable patients.[1]



Persistent RV dysfunction on follow-up CTPA and lower follow-up SBP were independently associated with adverse in-hospital outcomes. Serial reassessment of RV function and hemodynamic status during hospitalization may improve risk stratification beyond the initial baseline assessment in patients with acute PE. AHA/ACC: American Heart Association/American College of Cardiology; AUC-ROC: area under the receiver operating characteristic curve; CTPA: computed tomography pulmonary angiography; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ESC: European Society of Cardiology; MNAR: missing not at random; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OR: odds ratio; PE: pulmonary embolism; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; PMT: percutaneous mechanical thrombectomy; RV: right ventricle; LV: left ventricle; SBP: systolic blood pressure; sPESI: simplified PESI. Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260468.

Study objectives

The primary objective was to evaluate longitudinal variables associated with adverse in-hospital outcomes in patients with intermediate-high- and high-risk acute PE, regardless of whether they underwent reperfusion therapy. Reperfusion strategies were selected according to institutional protocols and local resource availability across participating centers.

The secondary objectives were to i) compare admission and longitudinal variables as predictors of adverse outcomes; ii) evaluate the association between specific reperfusion strategies and clinical outcomes; and iii) perform an exploratory analysis of outcomes according to the subtype of PMT device.

Variable definitions

Admission variables were age, sex, body weight, height, comorbidities, heart rate, SBP, SpO_2, PESI,[3] sPESI,[4] Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica bleeding score, high-sensitivity troponin, NT-proBNP, BNP, D-dimer, baseline RV dysfunction on CTPA (defined as an RV/LV ratio ≥ 1.0 on the axial four-chamber view),[6] baseline RV dysfunction on echocardiography, and the presence of cardiogenic shock.

Longitudinal variables were assessed 24-72 hours after hospital admission and included follow-up heart rate, SBP, SpO2, RV dysfunction on follow-up CTPA and echocardiography, repeat troponin, and repeat NT-proBNP measurements. Follow-up CTPA and

echocardiography were performed at the discretion of the treating physicians and were not mandated by the study protocol. Consequently, follow-up imaging was analyzed as a categorical variable (available or unavailable within 24-72 hours after admission) rather than according to the exact timing of image acquisition. The median time to follow-up assessment within this interval was not systematically recorded across participating centers.

Treatment variables were receipt of any reperfusion therapy, advanced reperfusion therapy (systemic thrombolysis, catheter-directed thrombolysis, or PMT), type of thrombectomy device (FlowTriever, Penumbra, pigtail catheter, or other), and use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Primary composite endpoint

The primary composite endpoint comprised: i) all-cause in-hospital mortality; ii) persistent shock or hypotension requiring vasopressor support; iii) requirement for invasive mechanical ventilation; and iv) ECMO. These components represent a clinical continuum of hemodynamic deterioration in patients with high-risk PE. Persistent shock or hypotension requiring vasopressor support reflects ongoing circulatory failure and is a well-established surrogate marker of mortality in this population, particularly among patients who underwent reperfusion because of severe clinical presentation. Individual components of the composite endpoint were also analyzed as secondary outcomes.[15-17]

The composite endpoint was chosen to capture clinically meaningful manifestations of in-hospital hemodynamic deterioration. Although the individual components differ in clinical severity, they all reflect failure to achieve hemodynamic stabilization after the diagnosis and treatment of acute PE and represent progressive stages of a shared pathophysiological process characterized by persistent RV dysfunction, circulatory compromise, and end-organ hypoperfusion.

Statistical analysis

Normality assessment and descriptive statistics

The distribution of continuous variables was evaluated by visual inspection of histograms and quantile-quantile (Q-Q) plots, and confirmed using the Shapiro-Wilk test. All key continuous variables demonstrated non-normal, right-skewed distributions. Accordingly, continuous variables are presented as the median and IQR (25th-75th percentile). Categorical variables are presented as frequencies and percentages. Missing data are reported for each variable, and no imputation was performed in the primary analyses.

Bivariable analysis

Associations between categorical variables and the primary composite endpoint were evaluated using Pearson's chi-square test of independence. Fisher's exact test was applied when the expected cell count was < 5. Effect size was quantified using Cramér's V.

Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test (Wilcoxon rank-sum test), given their non-normal distributions. Results are presented as median and IQR (25th-75th percentile). Effect size for continuous variables was calculated using the rank-biserial correlation, defined as $r = 1 - (2U)/(n_1 \times n_2)$. All statistical tests were two-sided, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Multivariate logistic regression

Two multivariable logistic regression models were fitted using maximum likelihood estimation. The logit link function was used to model the log odds of the primary outcome according to the equation: $\text{logit}(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \ldots + \beta_k X_k$. Odds ratios (ORs) and corresponding 95% CI were obtained by exponentiating the regression coefficients, and statistical significance was assessed using the Wald test.[18]

Model 1 (admission model) included cardiogenic shock at admission, follow-up RV dysfunction on echocardiography, follow-up SBP, and reperfusion strategy (n = 106 complete cases). Model 2 (longitudinal model) included persistent RV dysfunction on follow-up CTPA, follow-up SBP, and reperfusion strategy (n = 60 complete cases). Admission cardiogenic shock was intentionally excluded from Model 2 to avoid potential collider bias arising from the inclusion of in-hospital shock as a component of the primary composite endpoint.

Variables considered clinically relevant and/or associated with the primary endpoint in bivariable analyses (p < 0.10) were considered for inclusion in the multivariable models. Final model selection also accounted for the limited number of outcome events to reduce the risk of overfitting. To minimize multicollinearity and redundancy, variables representing overlapping clinical constructs were not entered simultaneously into the same model, for example, SBP and cardiogenic shock, or multiple biomarkers reflecting myocardial injury or cardiac stress.[19-21]

Table 1. Baseline characteristics, follow-up variables, and clinical outcomes according to the primary composite endpoint

Variable	Overall (n = 151)	No event (n = 119)	Event (n = 32)	p
Demographics and clinical scores				
Age, median (IQR), years	67 (57-76)	66 (57-76)	68 (58-75)	0.440
Male sex, n (%)	67 (44.4)	55 (46.2)	12 (37.5)	0.378
PESI score, median (IQR)	110 (79-138)	105 (77-136)	124 (89-158)	0.061
sPESI score, median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-3)	0.001
High-risk PE (cardiogenic shock), n (%)	19 (12.6)	7 (5.9)	12 (37.5)	< 0.001
Baseline imaging and biomarkers				
RV dysfunction on echocardiography, n (%)	93 (62.0)	70 (63.1)	23 (71.9)	0.357
RV/LV ratio > 1.0 on CTPA, n (%)	87 (57.6)	65 (54.6)	22 (68.8)	0.151
Troponin, median (IQR), ng/L	98 (35-188)	91 (35-188)	112 (40-189)	0.347
NT-proBNP, median (IQR), pg/mL	2.812 (680-5.130)	2.450 (675-4.515)	3.927 (1.063-7.562)	0.105
D-dimer, median (IQR), µg/L	9.800 (4.270-14.023)	9.800 (4.270-14.023)	7.525 (1.834-11.765)	0.126
Treatment strategies				
Any reperfusion therapy, n (%)	78 (51.7)	61 (51.3)	17 (53.1)	0.851
Advanced reperfusion therapy, n (%)	71 (47.0)	58 (48.7)	13 (40.6)	0.414
PMT, n (%)	46 (36.8)	44/99 (44.4)	2/18 (11.1)	0.040
Systemic thrombolysis, n (%)	24 (15.9)	17 (14.3)	7 (21.9)	0.113
Follow-up variables (24-72 h)				
Follow-up SBP, median (IQR), mmHg	-	125 (115-130)	103 (100-127)	< 0.001
Persistent RV dysfunction on follow-up CTPA, n (%)	22/72 (30.6)	9/50 (18.0)	13/22 (59.1)	< 0.001
Persistent RV dysfunction on follow-up echocardiography, n (%)	39/114 (34.2)	23/75 (30.7)	16/39 (41.0)	0.001
Follow-up NT-proBNP, median (IQR), pg/mL	-	656 (197-1.678)	1.740 (920-7.555)	0.039
Clinical outcomes				
In-hospital mortality, n (%)	14 (9.3)	0 (0)	14 (43.8)	N/A
Shock or hypotension requiring vasopressors, n (%)	22 (14.6)	0 (0)	22 (68.8)	N/A
Invasive mechanical ventilation, n (%)	6 (4.0)	0 (0)	6 (18.8)	N/A
ECMO, n (%)	7 (4.6)	0 (0)	7 (21.9)	N/A
Primary composite endpoint, n (%)	32 (21.2)	0 (0)	32 (100)	N/A

CTPA: computed tomography pulmonary angiography; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; LV: left ventricle; N/A: not applicable; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PE: pulmonary embolism; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; PMT: percutaneous mechanical thrombectomy; RV: right ventricle; SBP: systolic blood pressure; sPESI: simplified PESI. Continuous variables are presented as the median (IQR [25th-75th percentile]), and categorical variables as n (%). Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test, whereas categorical variables were compared using Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Denominators for follow-up variables vary according to data availability: follow-up CTPA was available for 72 of 151 patients (47.7%), and follow-up echocardiography for 114 of 151 patients (75.5%). The denominator for PMT reflects the number of patients with available procedural data (n = 125). *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260468.

Model performance and calibration

Overall model performance was evaluated using the likelihood ratio test, McFadden's pseudo-R^2, and the Akaike information criterion. A McFadden's pseudo-R^2 value $\geq$ 0.20 was considered indicative of excellent model fit. Discriminative performance was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC).

Model calibration was evaluated using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test. To assess potential overfitting and optimism in the apparent model performance, internal validation was performed by bootstrap resampling with 1,000 iterations. Optimism-adjusted estimates of the AUC-ROC, calibration slope, and calibration intercept were calculated to evaluate model stability and the expected reliability of risk predictions in independent populations.

Missing-data analysis

Follow-up CTPA was available for 72 of the 151 patients (47.7%). A prespecified missing-data analysis compared baseline characteristics between patients with and without follow-up CTPA to investigate whether the missing-data mechanism was consistent with missing completely at random, missing at random, or missing not at random (MNAR).[22,23] Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test, and categorical variables using Pearson's chi-square test.

Reperfusion subgroup analysis

Baseline characteristics and clinical outcomes were compared descriptively across reperfusion strategy groups (no reperfusion, systemic thrombolysis, and PMT) to characterize potential confounding by

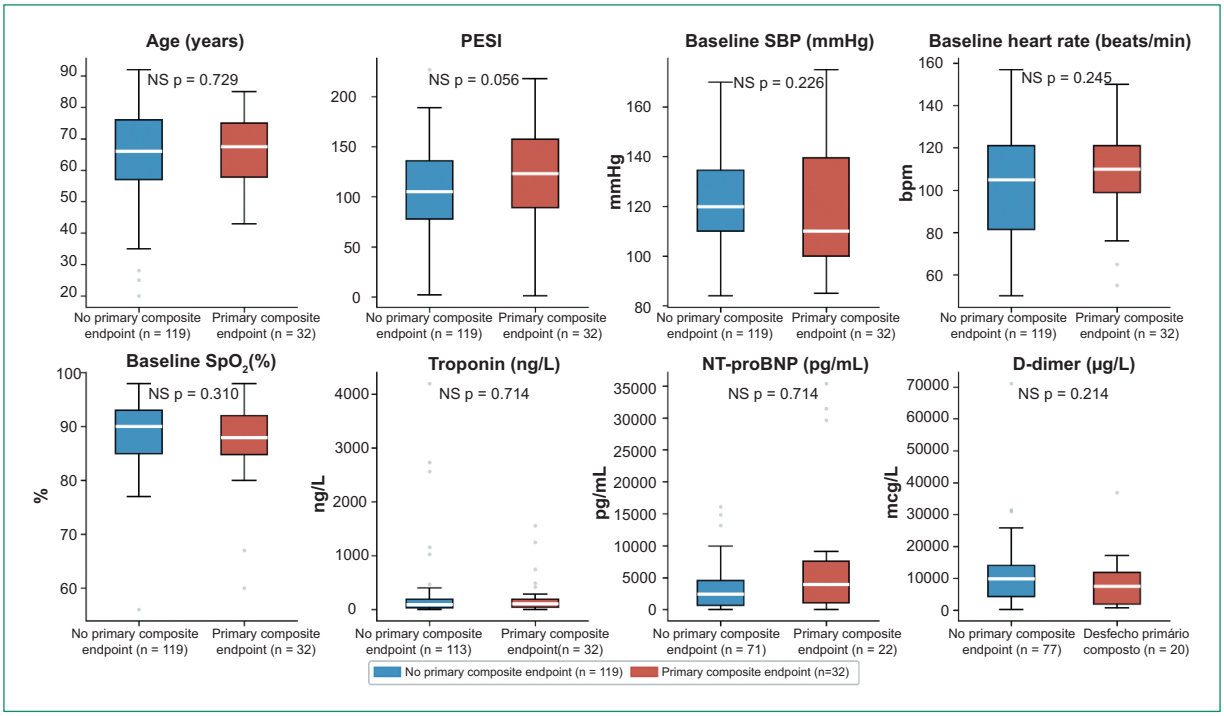


Figure 1. Baseline clinical and biomarker characteristics according to the primary composite endpoint. Boxplots comparing baseline clinical, hemodynamic, and biomarker variables between patients who experienced the primary composite endpoint (red) and those who did not (blue) (n = 151). Continuous variables were compared using the two-sided Mann-Whitney U test. Boxes represent the IQR, the horizontal line indicates the median, whiskers extend to 1.5 × IQR, and points denote outliers. ***p < 0.001; **p < 0.01; *p < 0.05. NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NS: not significant; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; SBP: systolic blood pressure. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia.* Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260468.

Table 2. Baseline characteristics according to reperfusion status

Variable	No reperfusion (n = 73)	Reperfusion (n = 78)	p
Age, years, median (IQR)	69 (57-79)	65 (57-73)	0.574
Body weight, kg, median (IQR)	75 (68-83)	84 (75-95)	0.336
Height, cm, median (IQR)	168 (160-172)	170 (165-176)	0.015*
PESI score, median (IQR)	100 (70-123)	126 (90-150)	0.040*
sPESI score, median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.333
Heart rate, beats/min, median (IQR)	90 (80-110)	118 (96-125)	0.237
SBP, mmHg, median (IQR)	120 (110-135)	120 (109-135)	0.328
SpO2, %, median (IQR)	92 (89-95)	86 (84-90)	0.165
Persistent RV dysfunction on follow-up CTPA, n (%)	7/50 (14.0)	13/22 (59.1)	< 0.001***
Cardiogenic shock at admission, n (%)	20/132 (15.1)	12/19 (63.2)	< 0.001***
Primary composite endpoint, n (%)	15 (20.5)	17 (21.8)	0.851
In-hospital mortality, n (%)	8 (11.0)	6 (7.7)	0.489

CTPA: computed tomography pulmonary angiography; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; RV: right ventricle; SBP: systolic blood pressure; sPESI: simplified PESI. Continuous variables are presented as the median (IQR [25th-75th percentile]), and categorical variables as n (%). Continuous variables were compared using the two-sided Mann-Whitney U test, and categorical variables using Pearson's Chi-square test. *p < 0.05; ***p < 0.001. The denominator for persistent RV dysfunction on follow-up CTPA reflects the number of patients who underwent repeat CTPA imaging. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260468.

Table 3. Bivariable analysis of qualitative variables associated with the primary composite endpoint

Variable	No event (n = 119)	Event (n = 32)	p-value	OR (95%CI)
Baseline RV dysfunction on echocardiography, n (%)	70 (63.1)	23 (71.9)	0.357	-
Baseline RV/LV ratio > 1.0 on CTPA, n (%)	65 (54.6)	22 (68.8)	0.151	-
Any reperfusion therapy, n (%)	58 (48.7)	15 (46.9)	0.851	0.93 (0.43-2.01)
Cardiogenic shock at admission, n (%)	7 (5.9)	12 (37.5)	< 0.001***	9.60 (3.47-26.57)
Persistent RV dysfunction on follow-up CTPA, n (%)†	9 (18.0)	13 (59.1)	< 0.001***	6.95 (2.39-20.21)
Persistent RV dysfunction on follow-up echocardiography, n (%)‡	23 (30.7)	16 (61.5)	< 0.001***	3.62 (1.48-8.86)

CTPA: computed tomography pulmonary angiography; df: degrees of freedom; LV: left ventricle; OR: odds ratio; RV: right ventricle. Data are presented as n (%).p value were calculated using Pearson's Chi-square test (df = 1, two-sided). Fisher's exact test was used when the expected cell count was < 5. †Follow-up CTPA available for 72 patients. ‡Follow-up echocardiography available for 114 patients. ***p < 0.001. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260468.

Table 4. Bivariable analysis of quantitative variables associated with the primary composite endpoint

Variable	No Event (n = 119)	Event (n = 32)	p
Height, cm, median (IQR)	170 (162-176)	165 (162-170)	0.015*
Follow-up SBP, mmHg, median (IQR)	124 (115-130)	102 (100-127)	< 0.001**
Follow-up SpO2, n (%), median (IQR)	95 (93-96)	94 (92-95)	0.013*
Troponin, ng/L, median (IQR)	91 (35-188)	112 (40-188)	0.014*
Follow-up NT-proBNP, pg/mL, median (IQR)	656 (197-1.678)	1.740 (920-7.555)	0.039*

NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; SBP: systolic blood pressure. Continuous variables are presented as the median (IQR [25th-75th percentile]). Group comparisons were performed using the two-sided Mann-Whitney U test. *p < 0.05; **p < 0.001. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260468.

indication.[5,12,13] An exploratory comparison was also performed according to the thrombectomy device used (FlowTriever, Penumbra, or pigtail catheter).

Software

All statistical analyses were performed using JASP version 0.97.0. Nonparametric tests, logistic regression analyses, and ROC curve analyses were conducted in JASP. Confirmatory analyses and figure generation were performed in Python 3.12 using Matplotlib version 3.8.0. Artificial intelligence-assisted code generation was used during the programming process, and all code, analyses, and outputs were independently reviewed and verified by the authors.

Results

Cohort characteristics

A total of 151 patients were included in the analysis. The primary composite endpoint occurred in 32 patients (21.2%), and the in-hospital mortality rate was 9.3% (n = 14).Baseline characteristics, longitudinal variables, and treatment data, stratified according to the occurrence of the primary composite endpoint, are presented in Table 1 and Fig. 1.

Bivariable analysis of the primary composite endpoint

The complete bivariable analysis is presented in Tables 2,3 and Table 4 and the bivariate quantitative analysis is shown in Fig. 2. Among the imaging variables, persistent RV dysfunction on follow-up CTPA was the strongest categorical predictor of the primary composite endpoint (χ^2 = 15.48, degrees of freedom [df] = 1, p < 0.001; OR 6.95).[6,7] Among the continuous variables, follow-up SBP showed the strongest association with adverse outcomes (Mann-Whitney U test, p < 0.001).

No reperfusion strategy was significantly associated with the primary composite endpoint in the bivariable analyses. Baseline imaging findings and cardiac

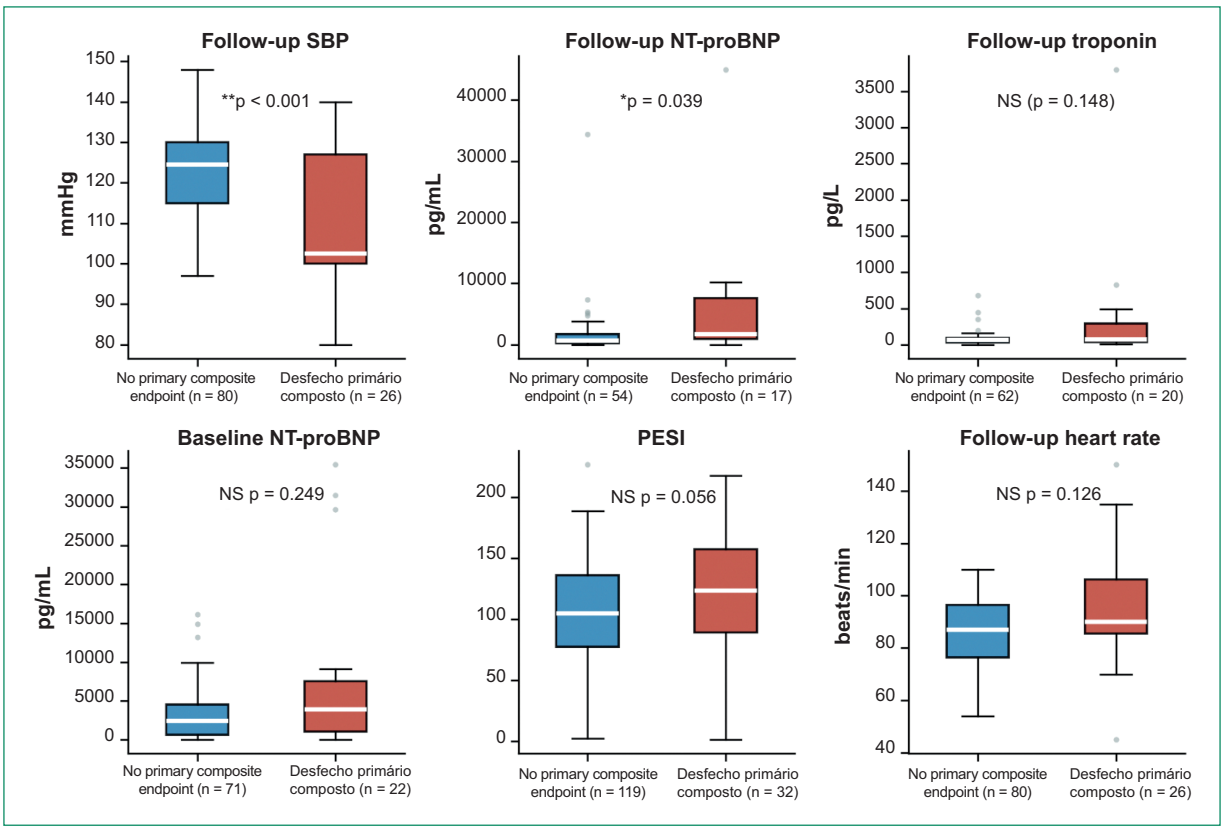


Figure 2. Distribution of key continuous variables according to the primary composite endpoint. Boxplots comparing baseline and follow-up (24-72 hours) continuous variables between patients who experienced the primary composite endpoint (red) and those who did not (blue). Follow-up SBP and follow-up NT-proBNP were significantly associated with the primary composite endpoint. Boxes represent the IQR, the horizontal line indicates the median, whiskers extend to 1.5 × IQR, and points denote outliers. Statistical comparisons were performed using the two-sided Mann-Whitney U test. *p < 0.05; **p < 0.001. Sample sizes are shown below each boxplot. NS: not significant; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; SBP: systolic blood pressure. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia.* Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260468.

biomarkers were generally not significantly associated with adverse outcomes in this cohort, whereas several longitudinal variables demonstrated stronger and more consistent associations with the primary composite endpoint.[8-11]

Multivariate logistic regression

Two multivariable logistic regression models were developed (Table 5 and Fig. 3). In both models, follow-up SBP remained an independent predictor of the primary composite endpoint. In the longitudinal model (Model 2), persistent RV dysfunction on follow-up CTPA also remained independently associated with adverse in-hospital outcomes.

Overall, the longitudinal model demonstrated superior discriminative ability and calibration compared with the admission model. The apparent AUC-ROC was 0.874, whereas the optimism-adjusted AUC obtained by bootstrap validation was 0.852 (Fig. 4). Calibration remained satisfactory after internal validation, with an adjusted calibration slope of 0.86 and an adjusted calibration intercept of 0.04, which indicates good agreement between predicted and observed risks and minimal evidence of systematic prediction bias.

Missing-data analysis of follow-up computed tomography availability

Follow-up CTPA was available for 72 of the 151 patients (47.7%). Compared with patients who underwent repeat imaging, those without follow-up CTPA generally had greater disease severity at baseline (Table 6 and Fig. 5), which suggests an informative

Table 5. Multivariable logistic regression analysis of independent predictors of the primary composite endpoint

Variable	β coefficient	SE	Wald z statistic	OR (95%CI)	p
Model 1 – admission model					
n = 106; McFadden's pseudo-R^2 = 0.301; AUC; ROC = 0.807; LR χ^2 = 35.54; LR p < 0.001; AIC = 92.6					
Intercept	6.64	2.69	2.47	765.7 (N/A)	0.014
Cardiogenic shock at admission	2.38	0.75	3.19	10.82 (2.51-46.69)	0.001*
Persistent RV dysfunction on follow-up echocardiography	0.73	0.69	1.07	2.08 (0.54-7.98)	0.286
Follow-up SBP (per 1 mmHg)	–0.071	0.023	–3.06	0.93 (0.89-0.97)	0.002*
Reperfusion strategy	–0.80	0.66	–1.22	0.45 (0.12-1.63)	0.224
Model 2 – longitudinal model					
n = 60; McFadden's pseudo-R^2 = 0.381; AUC-ROC = 0.874; Hosmer-Lemeshow χ^2 = 7.00 (df = 6, p = 0.321); LR χ^2 = 27.96; LR p < 0.001; AIC = 53.3					
Intercept	10.61	4.13	2.57	N/A	0.010
Persistent RV dysfunction on follow-up CTPA	2.27	0.81	2.79	9.70 (1.96-47.89)	0.005*
Follow-up SBP (per 1 mmHg)	–0.108	0.037	–2.95	0.90 (0.83-0.96)	0.003*
Reperfusion strategy	–0.17	0.80	–0.21	0.85 (0.18-4.05)	0.836

AIC: Akaike information criterion; AUC-ROC: area under the receiver operating characteristic curve; CTPA: computed tomography pulmonary angiography; df: degrees of freedom; LR: likelihood ratio; N/A: not applicable; OR: odds ratio; RV: right ventricle; SBP: systolic blood pressure; SE: standard error. Multivariable logistic regression models were fitted using maximum likelihood estimation. ORs were obtained by exponentiating the regression coefficients (OR = exp[β]), and 95% CI were calculated as exp(β ± 1.96 × SE). Statistical significance was assessed using the Wald test (z = β/SE). McFadden's pseudo-R2 values ≥ 0.20 were considered indicative of excellent model fit. Calibration was assessed using the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test with eight groups (df = 6); p > 0.05 indicates adequate calibration. Discriminative performance was evaluated using the AUC-ROC based on apparent (in-sample) predictions. *p < 0.01. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260468.

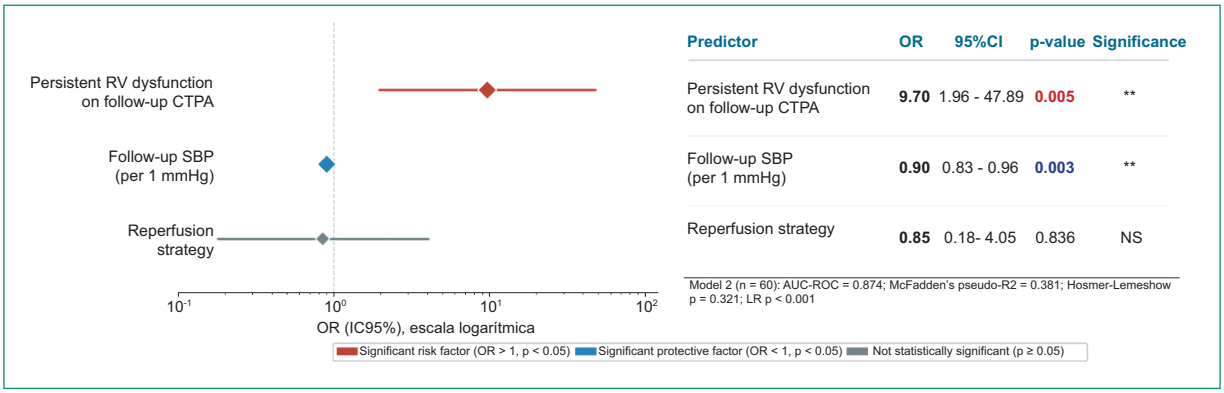


Figure 3. Forest plot of the longitudinal multivariable logistic regression model (Model 2). Forest plot showing the adjusted ORs and 95% CI for the independent predictors of the primary composite endpoint identified in the longitudinal multivariable logistic regression model. The model was fitted using maximum likelihood estimation (n = 60 complete cases). ORs were calculated as exp(β), and 95% CI as exp(β ± 1.96 × SE). The vertical reference line indicates an OR of 1.0. Red diamonds denote statistically significant risk factors (OR > 1, p < 0.05), blue diamonds denote statistically significant protective factors (OR < 1, p < 0.05), and gray diamonds denote nonsignificant associations. Model performance: AUC-ROC = 0.874; McFadden's pseudo-R2 = 0.381; Hosmer-Lemeshow p = 0.321; LR p < 0.001 . AUC-ROC: area under the receiver operating characteristic curve; CTPA: computed tomography pulmonary angiography; LR: likelihood ratio; NS: not significant; OR: odds ratio; RV: right ventricle; SBP: systolic blood pressure; SE: standard error. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia.* Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260468.

Table 6. Missing-data analysis according to follow-up CTPA availability

Variable	Follow-up CTPA available (n = 72)	Follow-up CTPA not available (n = 79)	p
Continuous variables			
Age, years, median (IQR)	68 (56-76)	66 (58-72)	0.912
PESI score, median (IQR)	100 (53-124)	125 (100-150)	< 0.001***
sPESI score, median (IQR)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.010*
Admission SBP, mmHg, median (IQR)	118 (105-130)	126 (110-138)	0.022*
Admission heart rate, beats/min, median (IQR)	92 (80-115)	110 (100-122)	0.001***
Admission SpO_2, %, median (IQR)	90 (86-94)	87 (85-92)	0.018*
Troponin, ng/L, median (IQR)	52 (13-174)	134 (73-188)	0.002**
NT-proBNP, pg/mL, median (IQR)	924 (98-3.814)	4.100 (1.895-5.800)	0.001***
Categorical variables			
Cardiogenic shock at admission, n (%)	12 (16.7)	7 (8.9)	0.231
Primary composite endpoint, n (%)	20 (27.8)	12 (15.2)	0.091
Any reperfusion therapy, n (%)	34 (47.2)	44 (55.7)	0.380
Baseline RV dysfunction on echocardiography, n (%)	39 (54.2)	55 (69.2)	0.084

CT: computed tomography; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; RV: right ventricle; SBP: systolic blood pressure; sPESI: simplified PESI. Continuous variables are presented as the median (IQR [25th-75th percentile]), and categorical variables as n (%). Continuous variables were compared using the two-sided Mann-Whitney U test, whereas categorical variables were compared using Pearson's Chi-square test. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260468.

Table 7. Baseline characteristics and clinical outcomes according to reperfusion strategy

Variable	No reperfusion (n = 73)	Systemic thrombolysis (n = 24)	PMT (n = 46)
Cardiogenic shock at admission, n (%)	3 (4.1)	9 (37.5)	6 (13.0)
PESI score, median (IQR)	100 (70-123)	117 (105-148)	137 (116-156)
NT-proBNP, pg/mL, median (IQR)	820 (86-5.805)	3.128 (1.554-6.852)	3.828 (2.201-4.912)
Primary composite endpoint, n (%)	15/73 (20.5)	8/24 (33.3)	6/46 (13.0)
In-hospital mortality, n (%)	8/73 (11.0)	3/24 (12.5)	2/46 (4.3)

NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; PMT: percutaneous mechanical thrombectomy. Data are presented descriptively. No formal statistical comparisons were performed because of the small sample sizes and the presence of substantial confounding by indication. Reperfusion groups were not mutually exclusive for all patients. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260468.

missing-data mechanism consistent with MNAR.[22,23] These findings indicate that the decision to perform follow-up imaging was influenced by the patient's clinical course rather than occurring randomly. Rates of cardiogenic shock at admission, the primary composite endpoint, and reperfusion therapy did not differ significantly between groups.

The observed MNAR pattern is likely explained by two competing mechanisms. First, some patients experienced early hemodynamic deterioration and were too clinically unstable to undergo repeat imaging. Second, patients with rapid clinical improvement may not have undergone follow-up CTPA because additional imaging was considered unnecessary by the treating physicians. Together, these mechanisms may have enriched the analyzed sample with patients of intermediate clinical severity. Consequently, the direction and magnitude of potential bias in the estimates derived from Model 2 cannot be determined without formal missing-data methods, such as multiple imputation.[22,23] These findings underscore the need for prospective multicenter studies incorporating protocol-mandated follow-up imaging at predefined time points, regardless of clinical trajectory, to better define the prognostic value of persistent RV dysfunction and reduce potential selection bias related to repeat imaging.

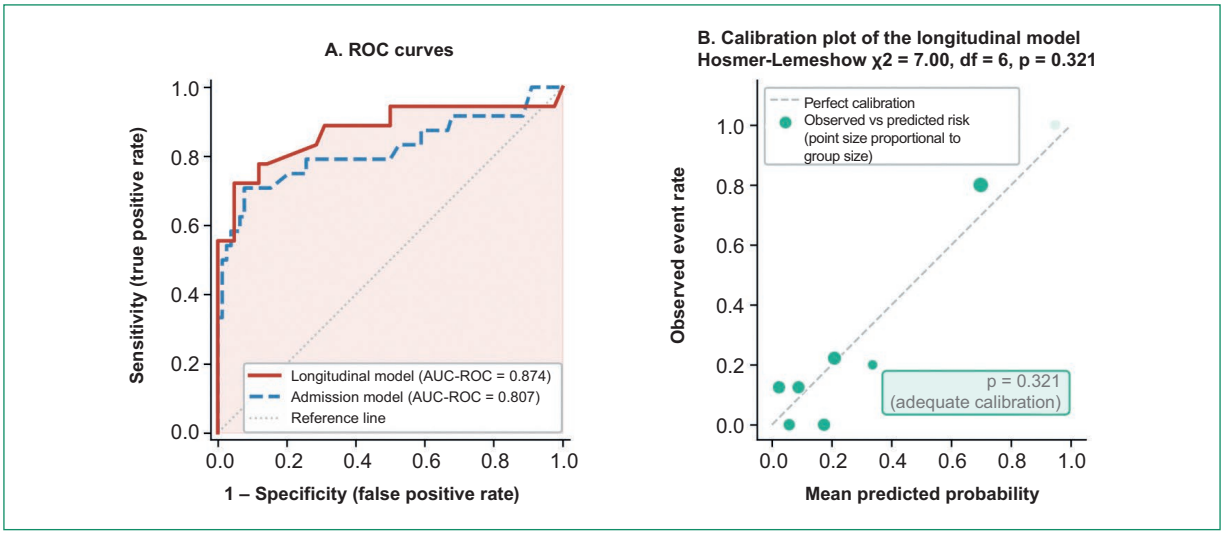


Figure 4. Discrimination and calibration of the longitudinal prediction model. Panel A: ROC curves comparing the longitudinal model (Model 2; AUC-ROC = 0.874, solid red line) with the admission model (Model 1; AUC-ROC = 0.807, dashed blue line). Panel B: Calibration plot for the longitudinal model. Each point represents one risk decile, with point size proportional to the number of patients in the corresponding group. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed adequate calibration (χ^2 = 7.00, df = 6, p = 0.321). The bootstrap-adjusted AUC-ROC was 0.852, which supports the robustness of the model's discriminative performance. AUC-ROC: area under the receiver operating characteristic curve; df: degrees of freedom. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia.* Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260468.

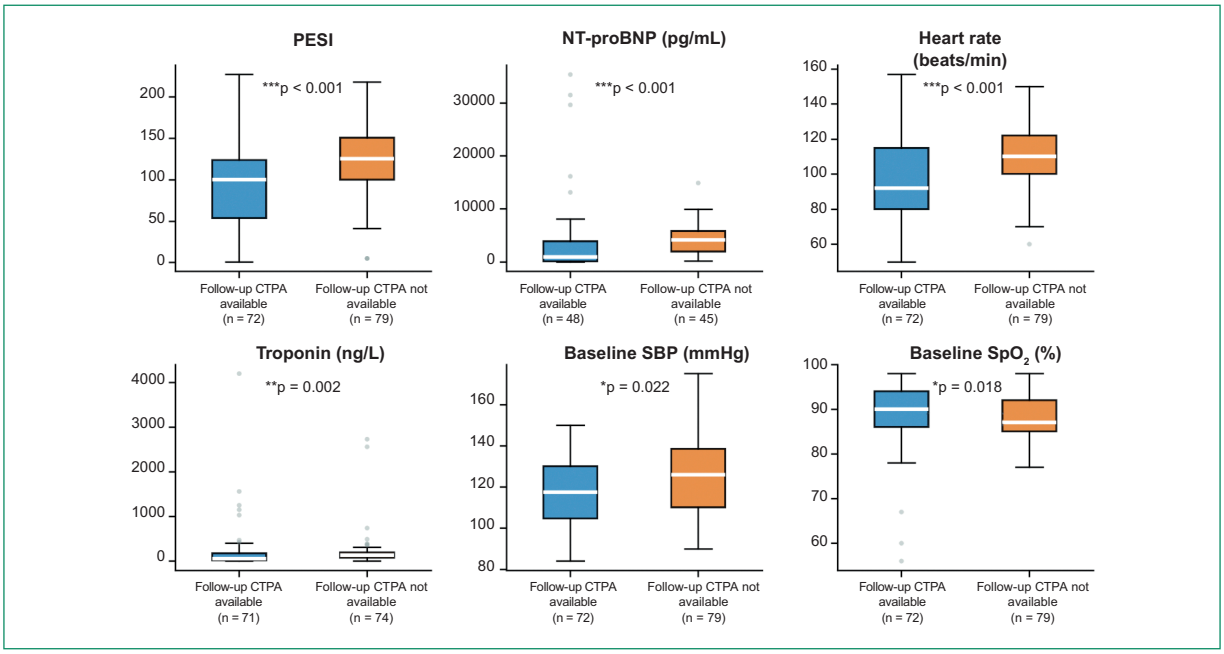


Figure 5. Baseline characteristics according to follow-up CTPA availability. Boxplots comparing baseline clinical and biomarker variables between patients with follow-up CTPA available (blue, n = 72) and those without follow-up CTPA (orange, n = 79). Patients without follow-up CTPA had higher baseline PESI scores, heart rate, troponin, and NT-proBNP levels, consistent with an informative missing-data pattern compatible with MNAR. Boxes represent the IQR, the horizontal line indicates the median, whiskers extend to 1.5 × IQR, and points denote outliers. Statistical comparisons were performed using the two-sided Mann-Whitney U test. ***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05. CTPA: computed tomography pulmonary angiography; MNAR: missing not at random; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; SBP: systolic blood pressure. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia.* Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260468.

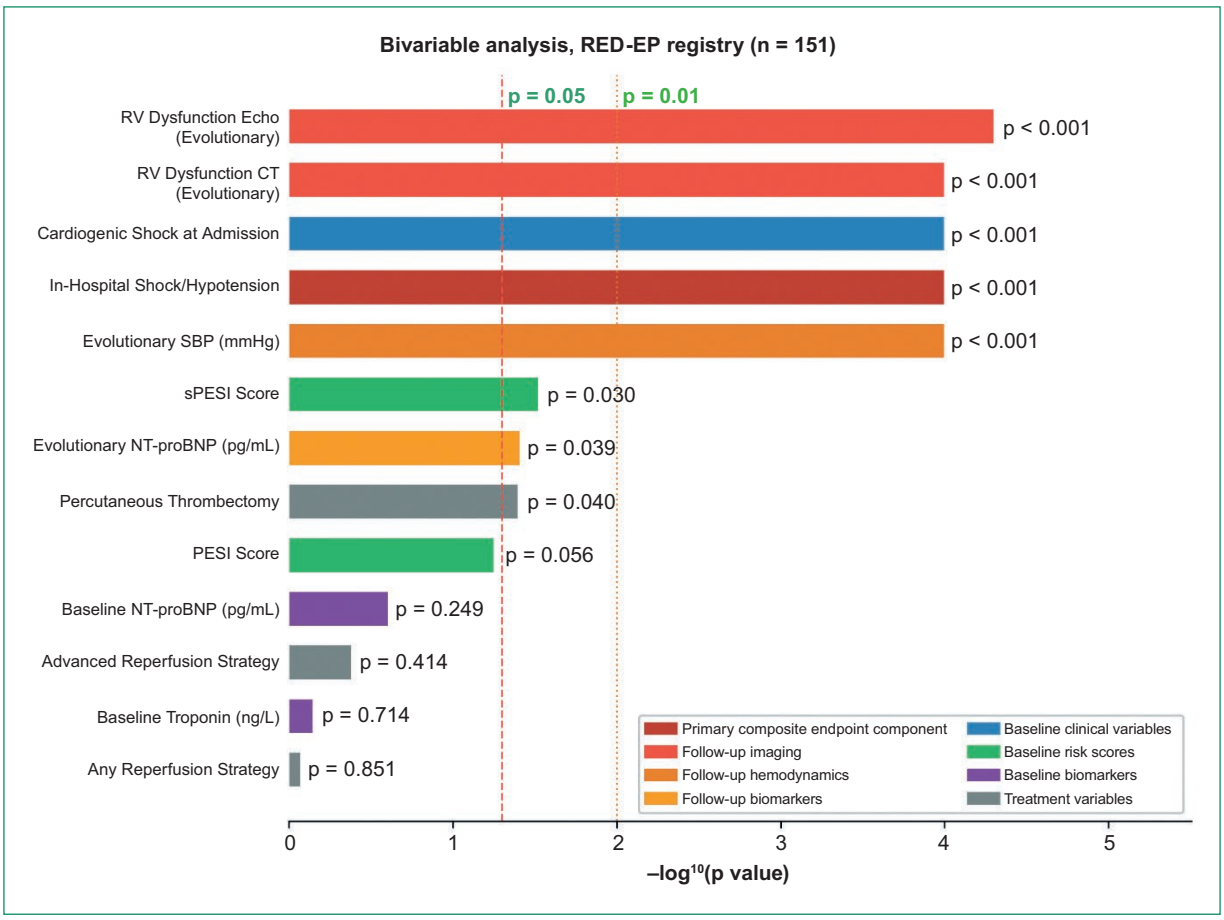


Figure 6. Statistical significance of variables associated with the primary composite endpoint. Bar lengths represent –log10 (p-value) derived from bivariable analyses, using Pearson's chi-square test for categorical variables and the two-sided Mann-Whitney U test for continuous variables. The dashed red line indicates the statistical significance threshold (p = 0.05), and the dotted orange line indicates p = 0.01. Colors identify variable categories: follow-up imaging (red), follow-up hemodynamics (orange), follow-up biomarkers (gold), baseline clinical variables (blue), baseline risk scores (green), baseline biomarkers (purple), composite endpoint components (dark red), and treatment variables (gray). Longer bars indicate stronger statistical evidence of an association with the primary composite endpoint. CT: computed tomography; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PESI: Pulmonary Embolism Severity Index; PMT: percutaneous mechanical thrombectomy; RV: right ventricle; SBP: systolic blood pressure; sPESI: simplified PESI. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260468.

In-hospital mortality

The in-hospital mortality rate was 9.3% (n=14). In the bivariable analysis, mortality was significantly associated with cardiogenic shock at admission ($\chi^2 = 7.51$, p = 0.006), persistent shock or hypotension requiring vasopressor support during hospitalization ($\chi^2 = 5.54$, p = 0.019), RV dysfunction on echocardiography ($\chi^2 = 4.57$, p = 0.032), and the need for invasive mechanical ventilation ($\chi^2 = 4.30$, p = 0.038). In contrast, neither the baseline RV/LV ratio on CTPA (p = 0.970) nor baseline troponin levels (p = 0.851) was significantly associated with in-hospital mortality, further supporting the greater prognostic value of longitudinal variables compared with admission-based measures.[6,8]

Reperfusion strategies

Among the 78 patients (51.7%) who underwent reperfusion therapy, 24 (15.9%) received systemic thrombolysis and 46 underwent PMT, most commonly with the FlowTriever device (n = 36). Neither reperfusion therapy overall (p = 0.851) nor advanced reperfusion therapy (p = 0.414) was independently associated with the primary composite endpoint.[5,12,13]

Table 8. Internal validation (bootstrap)

Model performance metric	p
Apparent model performance	
McFadden's pseudo-R2	0.381
Hosmer-Lemeshow χ^2 (p-value)	7 (0.321)
Apparent AUC-ROC	0.874
Bootstrap internal validation (1,000 resamples)	
Optimism-adjusted AUC-ROC	0.852
Optimism-adjusted calibration slope	0.860
Optimism-adjusted calibration intercept	0.040

AUC-ROC: area under the receiver operating characteristic curve. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260468.*

As shown in Table 7, the distribution of baseline characteristics across treatment groups reflects substantial confounding by indication. Patients treated with systemic thrombolysis had the highest prevalence of cardiogenic shock at admission (37.5%), whereas those undergoing mechanical thrombectomy had higher PESI scores and NT-proBNP concentrations but a lower prevalence of cardiogenic shock (13.0%), consistent with a hemodynamically stable yet high-risk clinical phenotype. The numerically lower incidence of the primary composite endpoint in the thrombectomy group (13.0% versus 20.5% in the no-reperfusion group) should therefore be interpreted with caution, as it is likely attributable to treatment selection based on baseline clinical characteristics rather than to a true treatment effect.

Discussion

Principal findings

The present findings suggest that risk markers already incorporated into contemporary ESC and AHA/ACC risk stratification frameworks retain substantial prognostic value when reassessed during hospitalization. Serial evaluation of RV recovery and hemodynamic stabilization appears to provide incremental prognostic information beyond that available at admission. Persistent RV dysfunction on follow-up CTPA (OR 9.70; 95%CI, 1.96-47.89; p = 0.005) and follow-up SBP (OR 0.90 per mmHg; 95%CI, 0.83-0.96; p = 0.003) emerged as the principal independent predictors of adverse in-hospital outcomes, whereas admission biomarkers, established risk scores, and reperfusion strategies were not independently associated with the primary composite endpoint. These findings expand the prognostic framework proposed by the 2019 ESC guidelines and the 2026 AHA/ACC guideline by highlighting the importance of dynamic risk assessment during hospitalization.[1,14] As shown in Fig. 6 and the Central Illustration, patients with persistent RV dysfunction accompanied by unfavorable hemodynamic evolution experienced substantially higher rates of in-hospital clinical deterioration.

Rationale for the composite endpoint and clinical significance of shock/hypotension

The composite endpoint, comprising all-cause mortality, invasive mechanical ventilation, ECMO, and shock or hypotension requiring vasopressor support, was prespecified because these events represent a clinical continuum of RV failure and progressive circulatory decompensation.[15-17] In the specific context of intermediate-high- and high-risk PE, where patients were considered for reperfusion because of the severity of their hemodynamic impairment, persistent or recurrent shock requiring vasopressor support should not be regarded as a minor outcome. Rather, it reflects ongoing pulmonary vascular obstruction, failure of RV recovery despite treatment, and an established surrogate for short-term mortality.[1,5] This conceptual framework is consistent with the PEITHO trial, in which hemodynamic decompensation was the principal contributor to the composite endpoint, and with the 2026 AHA/ACC guideline on PE, which identifies failure to maintain hemodynamic stability as a defining feature of treatment failure in high-risk PE.[5,14]

Although the individual components of the composite endpoint differ in clinical severity, they all indicate failure to achieve cardiovascular stabilization following the diagnosis and treatment of acute PE. In our cohort, persistent shock requiring vasopressor support was the most frequent component, whereas ECMO and invasive mechanical ventilation occurred less often and identified patients with more advanced cardiopulmonary compromise. Accordingly, the observed associations should be interpreted as predictors of overall in-hospital clinical deterioration rather than mortality alone. Because persistent shock was included as a component of the primary composite endpoint, we also developed a longitudinal model that excluded cardiogenic shock at admission. The consistency of the findings across both multivariable

models supports the robustness of the observed associations.

Longitudinal assessment of right ventricular dysfunction

The superior discriminative performance of persistent RV dysfunction on follow-up CTPA (χ^2 = 15.48), compared with baseline CTPA assessment (p = 0.302), supports the hypothesis that serial evaluation of RV function provides incremental prognostic information beyond the initial assessment. This finding is consistent with meta-analytic evidence demonstrating an approximately 2.5-fold increase in mortality among patients with a baseline RV/LV ratio ≥ 1.0.[6] The stronger association observed for follow-up CTPA in our cohort may reflect the lower interobserver variability of CTPA-based measurements, the greater standardization of the RV/LV ratio, and the ability of serial imaging to identify failure of RV recovery over time.

RV dysfunction assessed by echocardiography was also significantly associated with the primary composite endpoint(χ^2 = 11.18, p < 0.001).[7] The lower chi-square statistic compared with follow-up CTPA may be attributable to the greater operator dependence of echocardiography and to variability in its availability across participating centers.[24-27]

Although follow-up CTPA demonstrated the strongest prognostic association in this cohort, this finding should be interpreted within the context of routine clinical practice. Repeat CTPA was not mandated by the study protocol and was frequently performed to investigate persistent symptoms, assess residual RV dysfunction, or clarify the response to treatment. Consequently, patients who underwent follow-up imaging likely represented a clinically selected subgroup with a higher probability of residual disease and adverse outcomes. Therefore, our results should not be interpreted as evidence that serial CTPA is superior to echocardiographic follow-up. Rather, they support the broader concept that persistent RV dysfunction detected during hospitalization, regardless of the imaging modality used, carries important prognostic information.

Collectively, these findings reinforce the concept that risk stratification in acute PE should not be regarded as a single assessment performed at hospital admission. Instead, patient risk appears to evolve according to the trajectory of RV recovery and hemodynamic stabilization. Initial risk classification defines baseline disease severity, whereas serial assessment identifies patients who remain at increased risk despite receiving appropriate treatment.

Model calibration

The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test for Model 2 yielded a χ^2 value of 7.00 (df = 6, p = 0.321), indicating satisfactory calibration within the study cohort (Fig. 4 and Table 8).[21] This result supports the reliability of the model's predicted risks across the observed range of outcome probabilities. Nevertheless, external validation in an independent cohort is required before the model can be considered for routine clinical application.[18]

Hemodynamic evolution and systolic blood pressure

Follow-up SBP emerged as a continuous, statistically significant, independent predictor of the primary composite endpoint (Mann-Whitney U test, p < 0.001; multivariable OR 0.90 per mmHg). Each 1 mmHg reduction in follow-up SBP may reflect progression from compensated to decompensated RV failure, consistent with the pathophysiology of acute cor pulmonale, in which even modest reductions in SBP among initially normotensive patients may signal progressive RV-LV uncoupling and impending circulatory collapse.[25] Persistent RV dysfunction combined with lower follow-up SBP therefore identifies a phenotype of incomplete physiological recovery. This dynamic assessment complements, rather than replaces, established admission-based risk stratification systems.

Informative missing data and their implications

The missing-data analysis demonstrated that patients without follow-up CTPA had substantially greater disease severity at admission, including an approximately fourfold higher median NT-proBNP concentration (4,100 vs.924 pg/mL, p = 0.001) and a median PESI score approximately 25 points higher (125 vs. 100, p < 0.001). This pattern is consistent with a MNAR mechanism, as originally described by Rubin,[22] indicating that complete-case analysis in Model 2 may have produced biased estimates, although the direction and magnitude of this bias remain uncertain.[22,23]

Importantly, the observed MNAR pattern may have influenced both effect size estimation and patient selection. Patients who were unable to undergo follow-up

CTPA because of early clinical deterioration may have represented a subgroup with persistent RV dysfunction and poorer outcomes that was not captured in the complete-case analysis. Conversely, patients who experienced rapid clinical improvement may also have been less likely to undergo repeat imaging because additional CTPA evaluation was considered unnecessary. Consequently, the observed association between persistent RV dysfunction and adverse outcomes should be interpreted with appropriate caution. Furthermore, because repeat CTPA was performed at the discretion of the treating physicians, the decision to obtain follow-up imaging may have been influenced by the patient's evolving clinical status or echocardiographic findings, introducing an additional source of post-baseline selection bias.

Future studies should incorporate protocol-mandated serial imaging irrespective of clinical trajectory or apply statistical approaches specifically designed to address informative missing data, including multiple imputation and sensitivity analyses appropriate for MNAR mechanisms.

Reperfusion strategies and confounding by indication

The management of intermediate-high- and high-risk PE has evolved substantially with the increasing adoption of catheter-based reperfusion therapies.[28-33] The PEITHO trial[5] demonstrated that systemic fibrinolysis reduced the composite endpoint of death or hemodynamic decompensation at 7 days (OR 0.44, p = 0.02), although this benefit was accompanied by a higher risk of major bleeding. Subsequently, the FLARE study[12] showed significant improvement in the RV/LV ratio following mechanical thrombectomy with the FlowTriever system in patients with intermediate-risk PE, and the FLAME study[13] reported favorable outcomes in selected patients with high-risk PE treated with large-bore mechanical thrombectomy.

More recent randomized evidence from the PEERLESS trial[34] further supports the expanding role of catheter-based reperfusion, demonstrating improved clinical outcomes with mechanical thrombectomy compared with catheter-directed thrombolysis in selected patients with intermediate-risk PE. Likewise, the STORM-PE trial[35] has provided additional prospective evidence supporting the efficacy and safety of contemporary catheter-based reperfusion strategies.

Collectively, these studies suggest that successful reperfusion should not be considered the final stage of risk assessment. Instead, the growing use of advanced reperfusion therapies underscores the importance of continued evaluation of RV recovery and hemodynamic stabilization during hospitalization. The findings of the RED-EP registry support a dynamic risk stratification paradigm in which serial reassessment of RV function may identify patients who remain at increased risk despite apparently successful reperfusion.

This concept is further supported by recommendations from the PERT Consortium,[32] which emphasize longitudinal clinical and imaging follow-up after acute PE, particularly in patients with persistent symptoms, residual RV dysfunction, or complex clinical courses.

Study limitations

This study has several limitations. First, the relatively small sample size (n = 151), particularly the limited number of patients with complete longitudinal CTPA data (n = 60), restricted the complexity of the multivariable analyses and limited statistical power. Although model performance was initially assessed using apparent estimates, bootstrap resampling with 1,000 iterations yielded optimism-adjusted performance metrics that supported the stability and internal validity of the longitudinal model.[18]

Second, the missing-data analysis demonstrated an informative MNAR mechanism, with patients lacking follow-up CTPA generally presenting with greater disease severity at admission. Consequently, complete-case analysis may have produced biased estimates of uncertain direction and magnitude.[22,23]

Third, follow-up CTPA was not mandated by the study protocol and was more likely to be performed in patients with persistent symptoms, incomplete clinical recovery, or ongoing echocardiographic abnormalities. Therefore, the stronger prognostic performance observed for serial CTPA may partially reflect clinical selection rather than an intrinsic advantage of the imaging modality itself.

Finally, therapeutic heterogeneity across participating centers, together with changes in treatment practices over the study period, limits the interpretation and generalizability of comparisons among reperfusion strategies. In addition, analyses according to thrombectomy device subtype were constrained by the small number of patients in each subgroup.

Accordingly, these findings should be regarded as hypothesis-generating and require confirmation in larger prospective studies incorporating protocol-mandated serial imaging and external validation.

Conclusions

Reassessment of established risk markers during hospitalization may help identify patients who remain at increased risk despite initial risk classification and treatment. These findings support the concept of dynamic risk stratification in acute PE, suggesting that the trajectory of RV recovery and hemodynamic stabilization provides clinically meaningful prognostic information beyond the initial assessment. Further prospective studies are warranted to establish the optimal approach to longitudinal risk assessment and to validate the role of serial evaluation of RV function in routine clinical practice.

Author contributions

Conception and design of the research and Writing of the manuscript: Quintana MA, Perea J, López-Ruiz A; Acquisition of data: Quintana MA, Perea J, Villarrea R, Soto M, Castro M, Cortês RS, Sanhueza P, Saavedra I, Toquica AR, Quispe Y, Tenezaca R, Colque R, Arias A, Alvarez M, Perez YD, Morejon P, Fernandez KG, Mogollon A, Cardona M, Perez GE; Analysis and interpretation of the data: Quintana MA, Perea J, Villarrea R, Cortês RS; Statistical analysis: Quintana MA, López-Ruiz A; Critical revision of the manuscript for intellectual content: Quintana MA, Perea J, Villarrea R, Soto M, Castro M, Cortês RS, Sanhueza P, Saavedra I, Toquica AR, López-Ruiz A, Quispe Y, Tenezaca R, Colque R, Arias A, Alvarez M, Perez YD, Morejon P, Fernandez KG, Mogollon A, Cardona M, Perez GE.

Potential conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Sources of funding

There were no external funding sources for this study.

Study association

This study is not associated with any thesis or dissertation work.

Ethics Approval and Consent to Participate. This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Use of Artificial Intelligence. During the preparation of this work, the author(s) used Claude (Anthropic) for stylistic editing and translation of the manuscript for the final English version. After using this tool/service, the author(s) reviewed and edited the content as needed and take full responsibility for the content of the published article.

Availability of research data

The underlying content of the research text is contained within the manuscript.

References

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Zuin M, Bikdeli B, Ballard-Hernandez J, Barco S, Battinelli EM, Giannakoulas G, et al. International Clinical Practice Guideline Recommendations for Acute Pulmonary Embolism: Harmony, Dissonance, and Silence. J Am Coll Cardiol. 2024;84(16):1561-77. doi: 10.1016/j.jacc.2024.07.044.
3. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Prospective Validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A Clinical Prognostic Model for Pulmonary Embolism. Thromb Haemost. 2008;100(5):943-8. doi: 10.1160/th08-05-0285.
4. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. Arch Intern Med. 2010;170(15):1383-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199.
5. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. N Engl J Med. 2014;370(15):1402-11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
6. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Med. 2015;128(7):747-59.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.023.
7. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The Prognostic Value of Markers of Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. Crit Care. 2011;15(2):R103. doi: 10.1186/cc10119.
8. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. Circulation. 2007;116(4):427-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421.
9. Bikdeli B, Muriel A, Rodríguez C, González S, Briceño W, Mehdipoor G, et al. High-Sensitivity vs Conventional Troponin Cutoffs for Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism. JAMA Cardiol. 2024;9(1):64-70. doi: 10.1001/jamacardio.2023.4356.
10. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-Type Natriuretic Peptide Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2008;178(4):425-30. doi: 10.1164/rccm.200803-459OC.
11. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly Sensitive Troponin T Assay in Normotensive Patients with Acute Pulmonary Embolism. Eur Heart J. 2010;31(15):1836-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehq234.
12. Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12(9):859-69. doi: 10.1016/j.jcin.2018.12.022.
13. Silver MJ, Gibson CM, Giri J, Khandhar S, Jaber W, Toma C, et al. Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTriever Mechanical Thrombectomy or Other Contemporary Therapies: Results from the FLAME Study. Circ Cardiovasc Interv. 2023;16(10):e013406. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013406.
14. Creager MA, Barnes GD, Giri J, Mukherjee D, Jones WS, Burnett AE, et al. 2026 AHA/ACC/ACCP/ACEP/CHEST/SCAI/SHM/SIR/SVM/SVN Guideline for the Evaluation and Management of Acute Pulmonary Embolism in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2026;87(13):1626-710. doi: 10.1016/j.jacc.2025.11.005.

15. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute Pulmonary Embolism: Mortality Prediction by the 2014 European Society of Cardiology Risk Stratification Model. Eur Respir J. 2016;48(3):780-6. doi: 10.1183/13993003.00024-2016.
16. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(8):1041-6. doi: 10.1164/rccm.200506-862OC.
17. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute Pulmonary Embolism: Clinical Outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet. 1999;353(9162):1386-9. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5.
18. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2013.
19. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether One of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. Ann Math Stat. 1947;18(1):50-60.
20. McFadden D. Conditional Logit Analysis of Qualitative Choice Behavior. In: Zarembka P, editor. Frontiers in Econometrics. New York: Academic Press; 1974. p. 105-42.
21. Lemeshow S, Hosmer DW Jr. A Review of Goodness of Fit Statistics for Use in the Development of Logistic Regression Models. Am J Epidemiol. 1982;115(1):92-106. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113284.
22. Rubin DB. Inference and Missing Data. Biometrika. 1976;63(3):581-92. doi: 10.1093/biomet/63.3.581.
23. Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple Imputation for Missing Data in Epidemiological and Clinical Research: Potential and Pitfalls. BMJ. 2009;338:b2393. doi: 10.1136/bmj.b2393.
24. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Pulmonary Embolism Response Teams: Purpose, Evidence for Efficacy, and Future Research Directions. Res Pract Thromb Haemost. 2019;3(3):315-30. doi: 10.1002/rth2.12216.
25. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
26. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Patients with Haemodynamically Stable Pulmonary Embolism: A Systematic Review. Eur Heart J. 2008;29(12):1569-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehn208.
27. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective Evaluation of Right Ventricular Function and Functional Status 6 Months after Acute Submassive Pulmonary Embolism: Frequency of Persistent or Subsequent Elevation in Estimated Pulmonary Artery Pressure. Chest. 2009;136(5):1202-210. doi: 10.1378/chest.08-2988.
28. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage: A Meta-Analysis. JAMA. 2014;311(23):2414-21. doi: 10.1001/jama.2014.5990.
29. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. JACC Cardiovasc Interv. 2015;8(10):1382-92. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.020.
30. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. Circulation. 2014;129(4):479-86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544.
31. Secemsky E, Chang Y, Jain CC, Beckman JA, Giri J, Jaff MR, et al. Contemporary Management and Outcomes of Patients with Massive and Submassive Pulmonary Embolism. Am J Med. 2018;131(12):1506-14.e0. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.07.035.
32. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C, et al. Diagnosis, Treatment and Follow Up of Acute Pulmonary Embolism: Consensus Practice from the PERT Consortium. Clin Appl Thromb Hemost. 2019;25:1076029619853037. doi: 10.1177/1076029619853037.
33. Giri J, Sista AK, Weinberg I, Kearon C, Kumbhani DJ, Desai ND, et al. Interventional Therapies for Acute Pulmonary Embolism: Current Status and Principles for the Development of Novel Evidence: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation. 2019;140(20):e774-e801. doi: 10.1161/CIR.0000000000000707.
34. Jaber WA, Gonsalves CF, Stortecky S, Horr S, Pappas O, Gandhi RT, et al. Large-Bore Mechanical Thrombectomy versus Catheter-Directed Thrombolysis in the Management of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: Primary Results of the PEERLESS Randomized Controlled Trial. Circulation. 2025;151(5):260-73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072364.
35. Lookstein RA, Konstantinides SV, Weinberg I, Dohad SY, Rosol Z, Kopeć G, et al. Randomized Controlled Trial of Mechanical Thrombectomy with Anticoagulation versus Anticoagulation Alone for Acute Intermediate-High Risk Pulmonary Embolism: Primary Outcomes from the STORM-PE Trial. Circulation. 2026;153(1):21-34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.077232.

REVISTA INTERAMERICANA DE CARDIOLOGÍA

PERMANYER

Check for updates

ORIGINAL ARTICLE

Effects of acupuncture on arterial hypertension and endothelial dysfunction: the AHEaD trial

Amanda Rodrigues Bitencourt[1], Ana Luiza Lima Sousa[1], Paulo Cesar B. Veiga Jardim[1], Alexandre Massao Yoshizumi[2], Mikaelle Costa Correia[1], Priscila Valverde de Oliveira Vitorino[3], Sandro Rogério Rodrigues Batista[1], and Weimar Kunz Sebba Barroso[1]*

[1]Universidade Federal de Goiás, Unidade de Hipertensão Arterial,Goiânia, GO, Brazil; [2]Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil; [3]Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola de Ciências Sociais e da Saúde,Goiânia, GO, Brazil

This article was originally published as: Bitencourt AR, Lima Sousa AL, Veiga Jardim PCB, Yoshizumi AM, Correia MC, de Oliveira Vitorino PV, et al. Effects of acupuncture on arterial hypertension and endothelial dysfunction: the AHEaD trial. Arq Bras Cardiol. 2026;123(7):e20260462 . *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia.*

Abstract

Background: *Sympathetic overactivity, oxidative stress, and impaired nitric oxide (NO)-mediated vasodilation are key mechanisms involved in the pathogenesis of hypertension. Acupuncture may decrease blood pressure by modulating autonomic nervous system activity, increasing NO bioavailability, attenuating sympathoexcitatory responses, and promoting vasodilation.* **Objective:** *To evaluate whether acupuncture decreases peripheral systolic blood pressure (pSBP), peripheral diastolic blood pressure (pDBP), central systolic blood pressure (cSBP), central diastolic blood pressure (cDBP), and pulse wave velocity (PWV), and improves flow-mediated dilation (FMD).* **Methods:** *This prospective, single-blind, placebo-controlled, single-center randomized clinical trial included adults with prehypertension or stage 1 hypertension who were at low cardiovascular risk and were not receiving antihypertensive therapy. Participants were randomly assigned to an intervention group receiving manual acupuncture (n = 14) or a control group receiving nonpenetrating sham acupuncture (n = 16). Both groups underwent two 30-minute sessions per week for 12 weeks. The primary outcome was the between-group difference in pSBP measured at baseline (V1), after 12 weeks of treatment (V2), and at the 30-day end-study visit (V3). Statistical significance was defined as $p < 0.05$.* **Results:** *Baseline characteristics were comparable between the groups. At V2, acupuncture decreased pSBP by 13.2 mmHg (p = 0.003) and increased FMD by 2.7% (p = 0.016). In the control group, pSBP decreased by 4.1 mmHg (p = 0.035), whereas FMD decreased by 1.6% (p = 0.029). Compared with the control group, the intervention group demonstrated significantly greater improvements in pSBP (−9.1 mmHg, p = 0.006) and FMD (+3.0%, p = 0.037) at V2. These between-group differences remained significant at V3 (pSBP: −8.4 mmHg, p = 0.038; FMD: +2.9%, p = 0.028).* **Conclusion:** *Acupuncture significantly improved endothelial function and decreased pSBP in adults with prehypertension or stage 1 hypertension who were not receiving antihypertensive therapy after 12 weeks of treatment.*

Keywords: *Hypertension. Vascular Endothelium. Acupuncture.*

***Correspondence:**
Amanda Rodrigues Bitencourt
E-mail: dra.amandabitencourt@gmail.com, amandabitencourt30@hotmail.com

Date of reception: 10-06-2026
Date of acceptance: 10-07-2026
DOI: 10.24875/RIAC.M26000010

Available online: 29-09-2026
Rev. interam. cardiol. 2026;3(3):118-129
www.revistainteramericanacardiologia.com

2938-4443 / © 2026 Sociedad Interamericana de Cardiología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

Hypertension is a chronic, multifactorial condition with a high global prevalence and is one of the leading modifiable risk factors for cardiovascular disease (CVD).[1] Its prevalence increases with age and is highest among individuals older than 60 years.[1] Additional risk factors include obesity, overweight, physical inactivity, excessive sodium and alcohol consumption, obstructive sleep apnea, and air pollution.[1]

The pathophysiology of hypertension involves complex interactions between genetic and environmental factors that promote sympathetic overactivity and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), along with stimulation of central nervous system (CNS) regions, such as the paraventricular nucleus and the rostral ventrolateral medulla (RVLM). These mechanisms increase the release of catecholamines, angiotensin II, aldosterone, and reactive oxygen species (ROS),[2-4] resulting in enhanced efferent sympathetic activity, increased inflammation, and decreased nitric oxide (NO) bioavailability.[4] Consequently, vascular contractility is altered, endothelial dysfunction develops, and blood pressure increases.

Increased vascular smooth muscle tone, proliferation of vascular smooth muscle cells within the tunica media, and increased endothelial permeability, which are hallmarks of decreased NO bioavailability, contribute to the vascular remodeling underlying heart, brain, and kidney complications associated with hypertension. Endothelial dysfunction is present in individuals with hypertension even before structural evidence of atherosclerotic disease becomes apparent, making the assessment of endothelial function a valuable clinical tool.[1,4]

Despite the widespread availability of effective antihypertensive medications, hypertension control rates remain suboptimal worldwide, largely because of poor treatment adherence.[1] Accordingly, nonpharmacological interventions are recommended for all individuals with hypertension.[1,5]

Acupuncture may provide beneficial effects in patients with hypertension.[6-10] The nociceptive stimulus elicited by needle insertion reaches sympathetic preganglionic neurons in the RVLM, thereby inhibiting visceral sympathoexcitatory reflexes and decreasing vascular smooth muscle spasm.[6,11-14] Acupuncture also suppresses RAAS-mediated central sympathetic activation,[13] decreases renin secretion, angiotensin II receptor activity,[12,13] and ROS production, and activates endothelial NO synthase. These mechanisms increase NO bioavailability, promote vasodilation, and improve endothelial dysfunction.[6,14,15] Based on these mechanisms,[6,11-14] we hypothesized that acupuncture could lower blood pressure and improve endothelial function. However, the available evidence remains inconsistent regarding its role as a nonpharmacological treatment for hypertension[10,16] and its effects on other cardiovascular predictors, including arterial stiffness and endothelial dysfunction.

Accordingly, the current randomized clinical trial (RCT) aimed to evaluate the effects of acupuncture compared with a control group on peripheral systolic blood pressure (pSBP), peripheral diastolic blood pressure (pDBP), central systolic blood pressure (cSBP), central diastolic blood pressure (cDBP), pulse wave velocity (PWV), and flow-mediated dilation (FMD) in patients with prehypertension or stage 1 hypertension after 24 treatment sessions.

Methods

Study design and setting

This prospective, single-blind, placebo-controlled, single-center RCT was conducted at the research center of the Unidade de Hipertensão Arterial, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Brazil.

The study was registered in the Brazilian Clinical Trials Registry (under registry code RBR-9qnxb9z) and conducted in accordance with the Revised STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture and CONsolidated Standards Of Reporting Trials guidelines,[17] and approved by the Human Research Ethics Committee of the Hospital das Clínicas, UFG (approval No. 6.244.770). All participants provided written informed consent before enrollment.

Study population

The study population comprised adults with prehypertension or stage 1 hypertension who were at low cardiovascular risk and were not receiving antihypertensive therapy.

Exclusion criteria were stage 2 or 3 hypertension; moderate or high cardiovascular risk; use of medications known to affect blood pressure; diabetes mellitus; kidney disease; a history of coronary artery disease and/or cerebrovascular disease; heart failure; thyroid disorders; any condition affecting neural conduction; severe blood dyscrasias; skin lesions or other conditions preventing access to acupoints; pregnancy or lactation; uncontrolled psychiatric disorders; antihypertensive pharmacological treatment within the previous 6 months; or a previous history of acupuncture.

Central Illustration: Effects of Acupuncture on Arterial Hypertension and Endothelial Dysfunction: The AHEaD Trial

Prospective, single-blind, placebo-controlled, single center randomized clinical trial
Adults (n = 30) with prehypertension or stage 1 hypertension underwent 24 sessions of acupuncture or sham acupuncture twice weekly for 12 weeks.

IG (n = 14): Manual acupuncture at eight predefined acupoints
X
CG (n = 16): Nonpenetrating sham acupuncture at eight nonacupoints

Figure 1 – Acupoints used in the intervention

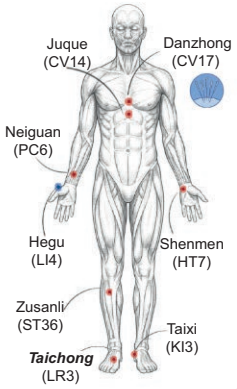
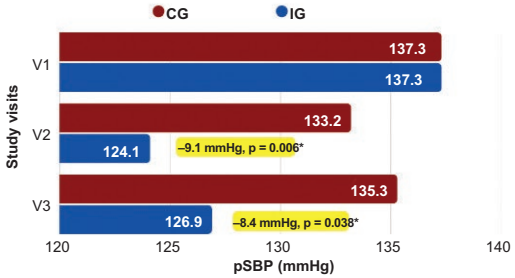
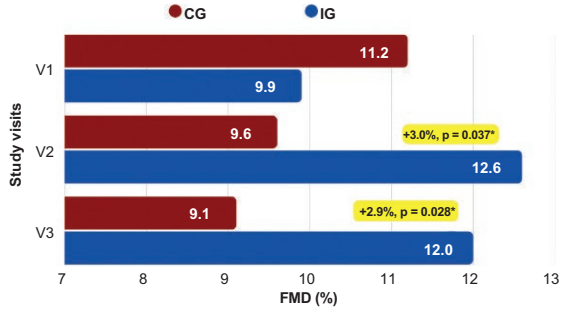


Figure 2 – Mean pSBP by study group at V1, V2, and V3



*p-values were obtained using repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction.

Figure 3 – Comparison of mean FMD by study group at V1, V2, and V3



*p-values were obtained using repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction.

Acupuncture significantly improved pSBP (–9.1 mmHg; p = 0.006) and endothelial function (+3.0%; p = 0.037) in adults with prehypertension or stage 1 hypertension who were not receiving antihypertensive therapy.

pSBP: peripheral systolic blood; CG: control group; FMD: flow-mediated dilation IG: intervention group; V1: baseline visit; V2: follow-up visit after 12 weeks; V3: 30 day end-study visit. Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260462.

Sample size calculation

Sample size was calculated for a comparison of mean pSBP between the intervention and control groups, assuming a minimum clinically relevant difference of 3 mmHg. Based on a two-sided significance level of 5%, a statistical power of 90%, and an anticipated dropout rate of 10%, the required sample size was estimated at 25 participants per group.[7]

Participant recruitment and randomization

Participants were recruited from the research center of the Unidade de Hipertensão Arterial database between March 2024 and February 2025. Individuals who met all inclusion criteria and none of the exclusion criteria were contacted by telephone and invited to attend the baseline visit (V1).

Following enrollment, all participants underwent evaluations at V1, follow-up (V2), and the end-of-study visit (V3), which was conducted 30 days after completion of the intervention.

Baseline visit

All participants underwent evaluation by the same cardiologist and certified physician acupuncturist, including medical history and physical examination. Hypertension stage was confirmed using the Omron

HBP-1100 automated oscillometric device in accordance with the Brazilian Guidelines of Hypertension – 2020.[1] Individuals with pSBP of 130-159 mmHg and/or pDBP of 85-99 mmHg were considered eligible.

Peripheral blood pressure was measured after 5 minutes of rest, with participants seated, legs uncrossed, and arms supported. Blood pressure was measured in both arms using the Omron HBP-1100 device, and the arm with the higher reading was used for all subsequent measurements, including pSBP, pDBP, cSBP, cDBP, and FMD. Three consecutive measurements were obtained at 1-minute intervals, and the mean of the last two measurements was used to classify hypertension stage. The final values were recorded using a standardized case report form.

After confirmation of eligibility and provision of written informed consent, participants were randomly assigned to either the intervention group (manual acupuncture) or the control group (nonpenetrating sham acupuncture) using a web-based randomization tool.[18] Allocation was performed consecutively and sequentially at enrollment by an investigator who was not involved in participant recruitment, assessment, or intervention delivery.

Endothelial function, assessed by FMD together with cSBP, cDBP, and PWV, was evaluated in all participants. Assessments were performed by the same cardiologist and certified physician acupuncturist in a quiet, temperature-controlled room between 7:00 and 11:00 a.m. in accordance with current guidelines.[19,20]

Central blood pressure (assessed by cSBP and cDBP) and arterial stiffness (assessed by PWV) were measured using the Mobil-O-Graph® device (IEM GmbH, Stolberg, Germany).[19]

Endothelial function was assessed using the UNEX EF38G high-resolution ultrasound system, the reference standard for measuring FMD. The device incorporates a robotic arm that automatically scans the brachial artery with high precision and reproducibility. A pneumatic cuff positioned distal to the antecubital fossa was inflated to 50 mmHg above the participant's pSBP for 5 minutes. The longitudinal diameter of the brachial artery was continuously recorded by ultrasound for 60 seconds immediately before cuff inflation and for 2 minutes after cuff deflation.[20]

Follow-up and end-of-study visits

V2 was conducted after participants completed the 24 intervention sessions. V3 was performed 30 days after V2. At both visits, clinical evaluation and measurements of pSBP, pDBP, cSBP, cDBP, PWV, and endothelial function by FMD were performed according to the same protocol used at V1 by the same investigator.

During V3, participants were asked to identify the type of needle they believed had been used during the intervention, choosing between a skin-penetrating needle (manual acupuncture) and a nonpenetrating needle (Streitberger placebo needle).[21,22]

Intervention

Intervention and control groups

Participants allocated to the intervention group received manual acupuncture using eight sterile stainless-steel needles (0.25 × 30 mm) applied according to the meridian theory of traditional Chinese medicine (TCM),[23] the recommendations of the Brazilian Medical College of Acupuncture, and the World Health Organization guidelines.[24] All procedures were performed by a physician acupuncturist with 5 years of clinical experience. Eight acupoints were used: PC6, LI4, HT7, CV14, CV17, ST36, LR3, and KI3 (Fig. 1).[25]

Needles were inserted along the direction of the corresponding meridian at an angle of 30° to 60°, without manual stimulation, and remained in place for 30 minutes per session. Participants were not questioned regarding the needle sensation (De qi). Needle insertion depth generally ranged from 1.0 to 1.5 cm, depending on skin thickness and subcutaneous tissue characteristics. Eight needles were used during each treatment session. Acupoints located on the upper limbs (PC6, LI4, and HT7) and lower limbs (ST36, LR3, and KI3) were applied unilaterally to either the left or right side, with the side randomly selected for each session.

Acupoints were chosen based on their therapeutic relevance for hypertension according to TCM theory,[23] their neurophysiological effects,[26-30] and their frequent use in previous RCTs[7,9,15] (Table S1 in Supplementary File 1).

Participants assigned to the control group received eight nonpenetrating sham acupuncture needles (Streitberger placebo needles)[21,22] applied by the same physician acupuncturist to eight nonacupuncture points on the trunk and limbs. After placement, the needles remained in position for 30 minutes without manual stimulation. These placebo needles contact the epidermis but do not penetrate the skin or stimulate deeper somatic tissues, as the needle shaft retracts into the handle during application.

All participants underwent 30-minute treatment sessions twice weekly for 12 consecutive weeks (24 sessions in total), with no more than 3 days between sessions. During each session, participants wore an

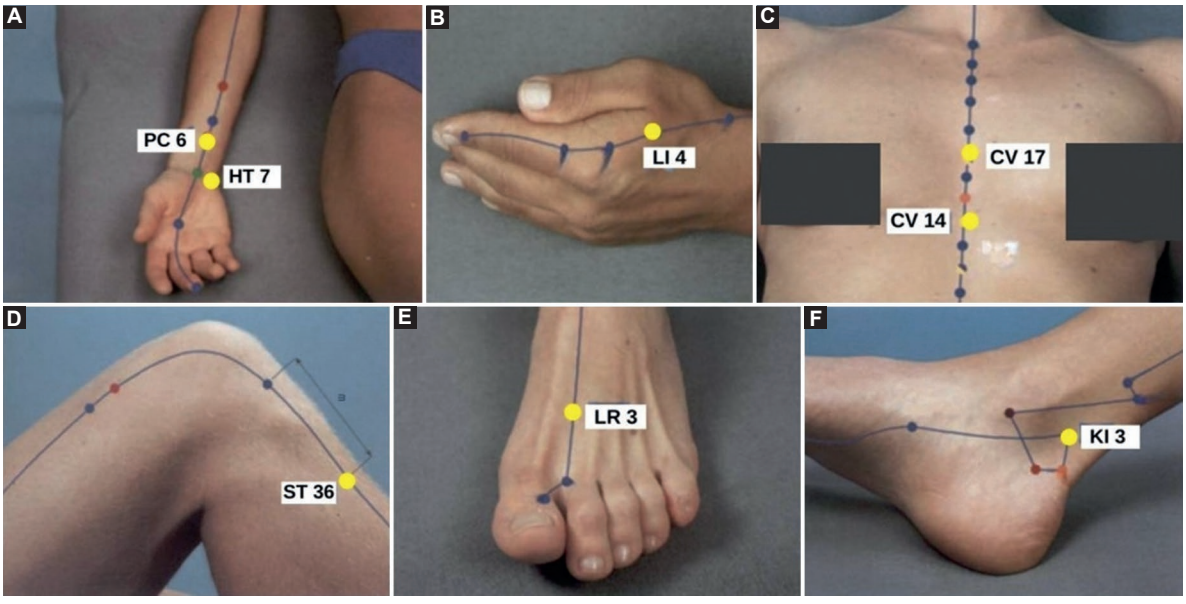


Figure 1. Acupoints used in the intervention. **A:** PC6 (Neiguan) and HT7 (Shenmen); **B:** LI4 (Hegu); **C:** CV14 (Juque) and CV17 (Danzhong); **D:** ST36 (Zusanli); **E:** LR3 (Taichong); and **F:** KI3 (Taixi). *Adapted from Atlas Gráfico de Acupuntura (ISBN: 9783833156878). Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260462.

individually assigned eye mask to prevent visual identification of treatment allocation and signed an attendance log. Attendance at more than 80% of the scheduled sessions was considered satisfactory for inclusion in the data analysis.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Categorical variables are presented as frequencies and percentages, and associations were assessed using the chi-square test or Fisher's exact test when expected cell counts were ≤ 6. Continuous variables are presented as means and standard deviations. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of data distribution, and independent-samples Student's t tests were used to compare baseline values between the intervention and control groups.

All analyses were conducted according to the intention-to-treat (ITT) principle, incorporating data from the baseline and follow-up assessments.

A one-way, repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was performed to evaluate the effect of the intervention on pSBP, the primary outcome, across the three assessment time points. The assumption of sphericity was evaluated using Mauchly's test. When the assumption of sphericity was violated ($p < 0.05$), the Greenhouse-Geisser correction was applied. When a

Table 1. Baseline characteristics of the study participants at V1

Characteristic	Control (n = 16)	Intervention (n = 14)	p
Sex			0.464*
Female	9 (56.3)	6 (42.9)	
Male	7 (43.8)	8 (57.1)	
PA			1.000*
Yes	8 (50.0)	7 (50.0)	
No	8 (50.0)	7 (50.0)	
BMI	30.1 ± 4.7	30.1 ± 5.2	0.984†
pSBP, mmHg	137.3 ± 6.5	137.3 ± 8.6	0.992†
pDBP, mmHg	86.8 ± 4.4	86.4 ± 6.0	0.812†
cSBP, mmHg	129.0 ± 12.2	130.5 ± 14.0	0.756†
cDBP, mmHg	90.1 ± 5.9	92.3 ± 8.5	0.408†
PWV, m/s	6.7 ± 1.2	6.7 ± 1.1	0.940†
FMD, %	11.2 ± 3.4	9.9 ± 4.6	0.417†

V1: baseline visit; PA: physical activity; BMI: body mass index; pSBP: peripheral systolic blood pressure; pDBP: peripheral diastolic blood pressure; cSBP: central systolic blood pressure; cDBP: central diastolic blood pressure; PWV: pulse wave velocity; FMD: flow-mediated dilation. *p-value from the Chi-square test; †p-value from the independent-samples Student's t test. Data are presented as mean ± SD or n (%) as appropriate. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260462.

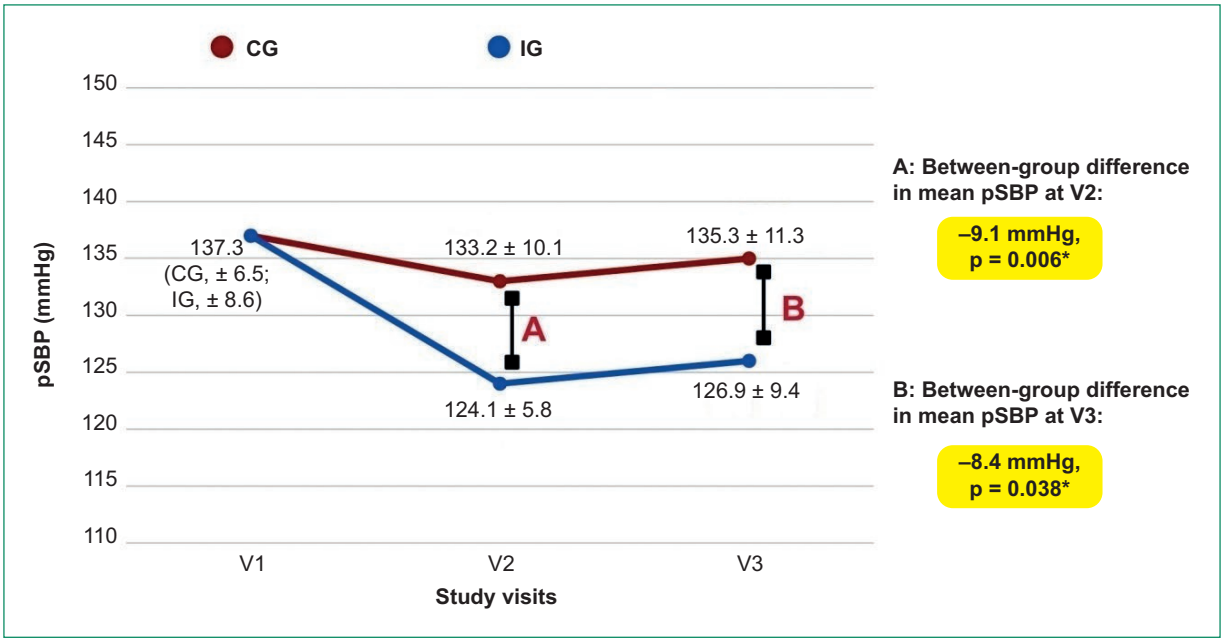


Figure 2. Mean pSBP by study group at V1, V2, and V3. Between-group differences in mean pSBP are shown for V2 (A) and V3 (B). *p-values were obtained using repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction. ANOVA: analysis of variance; CG: control group; IG: intervention group; pSBP: peripheral systolic blood pressure; V1: baseline visit; V2: follow-up visit; V3: 30-day end-study visit. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260462.

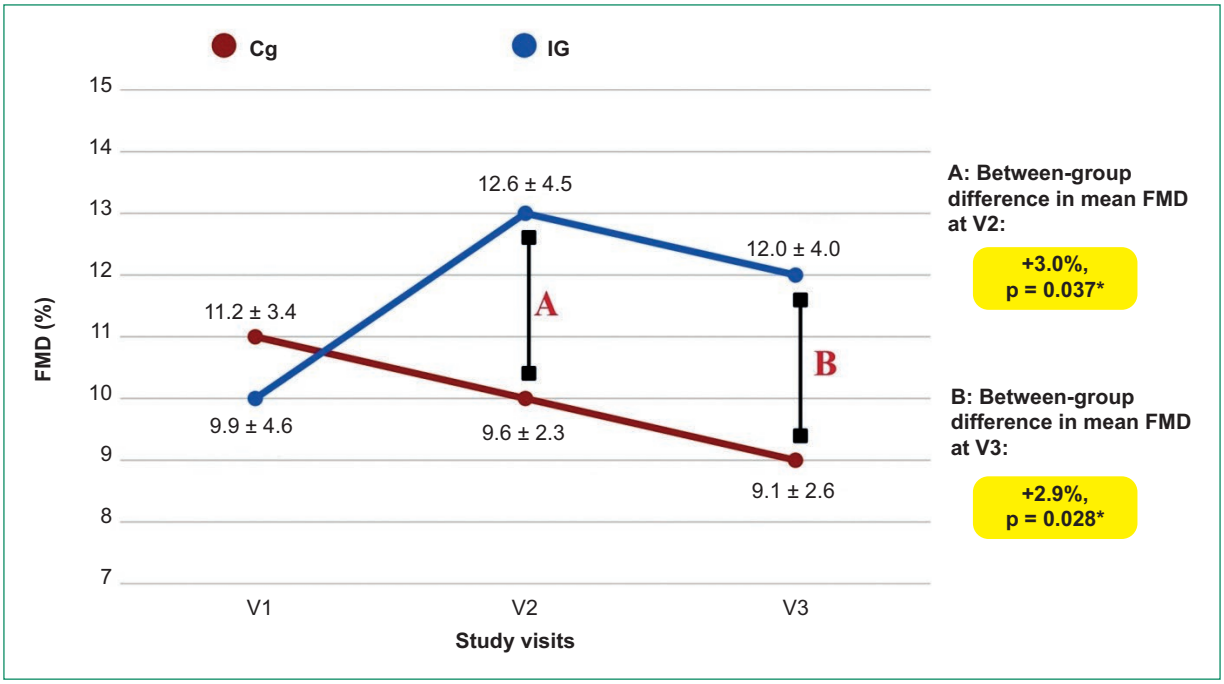


Figure 3. Comparison of mean FMD by study group at V1, V2, and V3. Between-group differences in mean FMD are shown for V2 (A) and V3 (B). *p-values were obtained using repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction. ANOVA: analysis of variance; CG: control group; FMD: flow-mediated dilation; IG: intervention group; V1: baseline visit; V2: follow-up visit; V3: 30-day end-study visit. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260462.

Table 2 . Comparison of mean values between and within study groups at V1, V2, and V3

Characteristic	Control (n = 16)	p* (within group)	Intervention (n = 14)	p* (within group)	p† (between groups)
pSBP		0.018			
V1	137.3 ± 6.5		137.3 ± 8.6		0.992
V2	133.2 ± 10.1	0.035[a]	124.1 ± 5.8	0.003[a]	0.006
V3	135.3 ± 11.3	1.000[b]	126.9 ± 9.4	0.017[b]	0.038
pDBP		0.751			
V1	86.8 ± 4.4		86.4 ± 6.0		0.812
V2	82.2 ± 7.4	0.003[a]	81.6 ± 6.5	0.002[a]	0.823
V3	84.7 ± 9.4	0.760[b]	83.0 ± 5.9	0.147[b]	0.559
cSBP		0.439			
V1	129.0 ± 12.2		130.5 ± 14.0		0.756
V2	126.2 ± 13.1	0.973[a]	123.0 ± 9.2	0.277[a]	0.453
V3	125.9 ± 10.5	0.793[b]	128.6 ± 14.8	1.000[b]	0.576
cDBP		0.728			
V1	90.1 ± 5.9		92.3 ± 8.5		0.408
V2	86.2 ± 8.1	0.197[a]	88.7 ± 7.3	0.418[a]	0.390
V3	86.0 ± 8.0	0.097[b]	90.1 ± 9.3	1.000[b]	0.199
PWV		0.083			
V1	6.7 ± 1.2		6.7 ± 1.1		0.940
V2	6.7 ± 1.3	1.000[a]	6.4 ± 1.0	0.056[a]	0.502
V3	6.7 ± 1.3	1.000[b]	6.6 ± 1.3	1.000[b]	0.873
FMD		< 0.001			
V1	11.2 ± 3.4		9.9 ± 4.6		0.417
V2	9.6 ± 2.3	0.029[a]	12.6 ± 4.5	0.016[a]	0.037
V3	9.1 ± 2.6	0.114[b]	12.0 ± 4.0	0.098[b]	0.028

V1: baseline visit; V2: follow-up visit; V3: 30-day end-study visit; pSBP: peripheral systolic blood pressure; pDBP: peripheral diastolic blood pressure; cSBP: central systolic blood pressure; cDBP: central diastolic blood pressure; PWV: pulse wave velocity; FMD: flow-mediated dilation; ANOVA: analysis of variance. *p-values from repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction for comparisons between V1 and V2 (a) and between V1 and V3 (b); †p-values from repeated-measures ANOVA with Bonferroni correction for between-group comparisons. Intervention and control data are presented as mean ± SD. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260462.

significant main effect was identified, Bonferroni-adjusted post hoc comparisons were performed to determine the time points at which significant differences occurred.

Interrater reliability for FMD measurements was assessed using the intraclass correlation coefficient (ICC) based on a two-way mixed-effects model with absolute agreement.[31]

All statistical tests were two-sided, and statistical significance was defined as $p < 0.05$. Estimates are presented with 95%CIs. One author had full access to all study data and takes responsibility for the integrity of data and the accuracy of data analysis.

Ethical considerations

Details are provided in Supplementary File 2.

Results

Of the 133 individuals screened, 30 met all eligibility criteria and were enrolled in the study, with 16 participants allocated to the control group and 14 to the intervention group. The mean age was 42.0 ± 11.4 years. Baseline characteristics, including sex, body mass index (BMI), physical activity (PA) levels, peripheral and central blood pressure, PWV, and FMD, were comparable between the groups (Table 1).

All participants completed the evaluations at V1, V2, and V3. Session attendance rates were 99.7% in the intervention group and 94.7% in the control group. Only one participant had an attendance rate (54%) below the prespecified threshold (> 80%) but was retained in the analysis according to the ITT principle.

All participants in the intervention group believed they had received skin-penetrating needles. In the control group, only two participants correctly identified that they had received nonpenetrating needles; excluding these participants did not alter the study findings. No serious adverse events were reported. One participant in the intervention group reported mild pain at the needle insertion sites.

BMI and PA levels remained comparable between the groups at V1, V2, and V3.

Fig. 2 and Fig. 3 present the main findings. Both groups showed decreases in pSBP after the 12-week intervention; however, the decrease was significantly greater in the intervention group than in the control group. Moreover, the intervention group maintained this decrease at V3, whereas no sustained effect was observed in the control group. Likewise, FMD increased significantly in the intervention group compared with the control group after the intervention, and this improvement was maintained at V3 (Central Illustration).

At V2, participants in the intervention group exhibited a 13.2 mmHg decrease in pSBP and a 2.7% increase in FMD. In contrast, the control group showed a 4.1 mmHg decrease in pSBP and a 1.6% decrease in FMD. Between-group comparisons at V2 demonstrated significantly greater improvements in the intervention group for pSBP (−9.1 mmHg) and FMD (+3.0%). At V3, the intervention group maintained significantly greater improvements in pSBP (−8.4 mmHg) and FMD (+2.9%) than the control group (Table 2).

A significant group × time interaction was observed for pSBP, which indicates that changes over time differed between the intervention and control groups. A significant group × time interaction was also observed for FMD (Table 2).

Repeated-measures ANOVA demonstrated a significantly greater decrease in pSBP across the three assessment time points in the intervention group than in the control group (intervention group: $F = 10.964$, $p = 0.006$, $\eta^2 = 0.458$; control group: $F = 2.276$, $p = 0.120$, $\eta^2 = 0.132$).

Discussion

The findings of this RCT demonstrated significant improvements in pSBP and FMD after 12 weeks of intervention, with these effects persisting 30 days after treatment cessation. Although the primary objective was to evaluate the effects of acupuncture on blood pressure rather than clinical outcomes, the observed improvements in pSBP and FMD may have prognostic relevance, consistent with previous studies.[4,20,32] A 5-mmHg decrease in pSBP has been associated with approximately 10% and 8% decreases in the risk of major cardiovascular events and ischemic heart disease, respectively.[32]

Flachskampf et al.[9] reported significant decreases in 24-hour ambulatory systolic and diastolic blood pressure (−6.4 and −3.7 mmHg, respectively; $p < 0.001$), as well as in daytime pSBP (−7.3 mmHg; $p < 0.001$), among 72 patients with stage 1 or 2 hypertension who underwent 22 acupuncture sessions over 6 weeks at three bilateral acupoints, compared with 68 patients who received penetrating sham acupuncture. Although 75% of participants were receiving stable antihypertensive therapy, a subgroup analysis of 35 participants who were not receiving pharmacological treatment (19 in the acupuncture group) demonstrated sustained decreases in the 24-hour mean blood pressure (−6.6 mmHg for pSBP, $p = 0.018$; and −3.7 mmHg for pDBP, $p = 0.027$). Similarly, acupuncture decreased pSBP in the current study. However, unlike Flachskampf et al.,[9] we did not perform24-hour ambulatory blood pressure monitoring, did not observe a significant effect on pDBP, enrolled only participants who were not receiving antihypertensive therapy, and evaluated a longer intervention period (12 weeks). In addition, we used a validated nonpenetrating sham acupuncture procedure designed to minimize physiological effects, and all participants in the intervention group received treatment at the same eight predefined acupoints.

Similarly, Liu et al.[7] reported a decrease in mean pSBP (−8.6 mmHg; $p = 0.031$) 4 weeks after completion of an 8-week acupuncture intervention in 15 patients with prehypertension or stage 1 hypertension compared with untreated controls. Consistent with these findings, we observed a sustained decrease in mean pSBP in the intervention group 30 days after completion of the intervention (−8.4 mmHg; $p = 0.038$). Despite differences in study design and outcome assessment, the sustained decrease in blood pressure observed after treatment cessation in both studies supports the hypothesis that acupuncture may produce persistent antihypertensive effects.

The mean between-group decrease in pSBP of 9.1 mmHg observed with acupuncture may be clinically meaningful as it is comparable to the decreases reported in RCTs evaluating antihypertensive monotherapy.[33,34] A systematic review of 46 RCTs comparing nine angiotensin receptor blockers with placebo reported decreases in pSBP of 6-10 mmHg.[33] Likewise, a meta-analysis of 60 RCTs found a mean decrease of 9.1 mmHg in pSBP with thiazide diuretics compared with placebo.[34]

The decrease in pSBP observed in the control group (−4.1 ± 10.1 mmHg; $p = 0.035$) may be attributable at least in part to a placebo effect which is expected in virtually any therapeutic intervention. The magnitude of this effect depends on several factors, including the mode of administration, treatment setting, and the

therapeutic relationship between the participant and the practitioner.[35] Because both groups underwent treatment under identical conditions (eg, the same clinical setting, practitioner, treatment schedule, number of sessions, and number of stimulation sites) with the only difference being the use of penetrating versus nonpenetrating needles, a comparable placebo effect would be expected in both groups. Accordingly, the significantly greater decrease in mean pSBP in the intervention group than in the control group (−9.1 mmHg; p = 0.006), together with the greater improvement in endothelial function, suggests that the therapeutic effects of acupuncture extended beyond those attributable to placebo.

Although FMD assessment is not routinely performed in clinical practice, it is a valuable tool for evaluating the short- and long-term effects of both pharmacological and nonpharmacological interventions. Improved FMD reflects enhanced endothelial function and is associated with protection against atherosclerotic disease and CVD.[36]

Consistent with the findings of Park et al.,[15] our results demonstrated improved endothelial function following acupuncture, potentially mediated by enhanced endothelial NO synthase activation and NO production,[14] together with modulation of sympathetic activity.[11,12] In their study evaluating the acute effects of four acupuncture sessions at ST36 alone or combined with PC6 on FMD in 15 patients with hypertension receiving antihypertensive therapy, Park et al.[15] reported a significantly greater increase in FMD in the acupuncture group than in the placebo group. However, unlike our study, penetrating needles were used in the control group, and FMD was assessed over a shorter period after brachial artery reactive hyperemia (60 seconds).

To the best of our knowledge, the AHEaD trial is the first study to demonstrate sustained improvements in endothelial function following acupuncture using the same predefined acupoints for all participants, a nonpenetrating sham acupuncture control, and FMD measurements obtained with a high-resolution ultrasound system equipped with an automated robotic arm, the reference standard for assessing FMD.[20]

Brachial artery FMD is an independent predictor of CVD,[4,20] and persistently impaired FMD despite optimized treatment is associated with an increased risk of future cardiovascular events.[36] Therefore, the improvement in FMD observed after acupuncture may have important clinical implications. A meta-analysis showed that each 1% increase in brachial artery FMD is associated with an 8%-13% decrease in CVD risk.[36]

The decrease in pSBP observed after acupuncture in the current study contrasts with the findings of the SHARP trial.[16] In SHARP, 12 acupuncture sessions administered over 6-8 weeks in patients with stage 1 or 2 hypertension did not significantly decrease pSBP compared with sham acupuncture. Approximately 70% of participants in that trial had previously received antihypertensive therapy, which was discontinued before randomization, and the sham intervention involved skin-penetrating needles. In contrast, our study used nonpenetrating sham needles, thereby eliminating nociceptive stimulation associated with deep tissue penetration. In addition, our intervention included a greater number of treatment sessions, enrolled participants who had not received antihypertensive therapy within the previous 6 months, and extended over 12 weeks, consistent with current guideline recommendations for nonpharmacological management of hypertension.[1,5]

Terenteva et al.[37] reported improvements in central blood pressure and arterial stiffness parameters after 8 weeks of acupuncture (three sessions per week) using seven bilateral acupoints in 23 participants, despite the absence of participant blinding and a placebo control group. In contrast, acupuncture did not improve arterial stiffness parameters in the current study. This discrepancy may be explained by differences in treatment frequency (two versus three sessions per week), the number of acupoints used, and the relatively small sample size of our study. In hypertension, arterial stiffening results from complex molecular, cellular, and mechanical processes that impair arterial distensibility and increase intima-media thickness.[19] Acupuncture may exert a greater effect on endothelial function than on the vascular smooth muscle remodeling associated with fibrosis and arterial stiffening by increasing NO bioavailability and promoting vasodilation. Additional studies are warranted to clarify the effects of acupuncture on arterial stiffness.

Nonpharmacological treatment is recommended for all individuals with hypertension.[1,5] Sodium and alcohol restriction, adherence to a healthy dietary pattern, regular PA, and spirituality-based interventions have been shown to decrease pSBP by 5.5-12.0 mmHg.[38-41] In the current study, acupuncture produced decreases in pSBP and improvements in FMD of a magnitude comparable to those reported for other nonpharmacological interventions, suggesting that acupuncture may represent an additional nonpharmacological treatment option for hypertension.

In RCTs, poor adherence to the intervention may compromise the validity and interpretation of the

findings.[42] In the current study, adherence was high in both groups, with no significant between-group differences. This likely reflects the fact that all treatment sessions were delivered by the same investigator, an experienced clinician specializing in hypertension management, who also offered flexible scheduling. The high adherence rate, together with the maintenance of comparable baseline characteristics throughout the study for variables that could influence blood pressure, supports the interpretation that the observed effects were attributable to the intervention.

The between-group decrease in mean pSBP observed in the intervention group (−9.1 mmHg; p = 0.006) exceeded that reported in a previous meta-analysis.[10] This finding may be explained by the high adherence rate, the use of nonpenetrating sham needles in the control group, a standardized acupoint protocol in the intervention group, and appropriate participant blinding. Furthermore, the intervention period was longer than that of most previous RCTs (15 days to 8 weeks),[9,10,15,16] potentially providing a more adequate treatment dose and contributing to the observed effects.

To preserve participant blinding, the needles were not manipulated after insertion in either group, and participants were not asked about the De qi sensation. This approach was unlikely to have influenced the study findings.

The antihypertensive effects of acupuncture are thought to result primarily from modulation of the CNS, with an important role in regulating sympathetic vasomotor tone and autonomic responses to stress.[11,12,43] Additional mechanisms include modulation of visceral autonomic reflexes, attenuation of sympathetic outflow, suppression of the RAAS, and increased NO bioavailability, thereby promoting vasodilation and improving endothelial function.[6,13,14]

These mechanisms may explain both the decrease in pSBP and the improvement in endothelial function observed in the intervention group as well as the persistence of these effects 30 days after completion of the intervention.

Limitations and strengths

The final study sample was smaller than the target sample size estimated during the design phase, likely because recruitment was conducted at a tertiary referral center, where most patients had high cardiovascular risk and were already receiving antihypertensive therapy, rendering them ineligible for participation. Despite the smaller sample size, statistically significant improvements were observed in pSBP and FMD. The absence of significant effects on pDBP, cSBP, cDBP, and PWV may have been attributable to limited statistical power, as the sample size calculation was based exclusively on detecting a minimum between-group difference of 3 mmHg in pSBP. Further RCTs with larger sample sizes should evaluate pDBP, cSBP, cDBP, and PWV as primary outcomes.

Compared with previous studies, our trial has several important strengths, including balanced baseline characteristics, appropriate randomization procedures, and effective participant blinding. Additional strengths include the high adherence rate, the use of nonpenetrating sham acupuncture in the control group, standardized acupoint selection in the intervention group, an intervention duration consistent with current recommendations for nonpharmacological management of hypertension, and the use of reference-standard methods for outcome assessment.

Although this was a single-center study, all interventions were performed by the same investigator, a physician acupuncturist with more than 5 years of clinical experience, thereby ensuring procedural consistency throughout the trial. In addition, all blood pressure measurements were obtained using validated automated devices, minimizing measurement bias. FMD was assessed using a high-resolution ultrasound system equipped with a robotic arm, and interrater agreement was excellent (ICC, 0.94; 95%CI, 0.839-0.949; F(29,145), p < 0.001), which indicates excellent reproducibility of FMD measurements across study visits.

Conclusions

In this RCT, individuals with prehypertension or stage 1 hypertension who were at low cardiovascular risk and were not receiving antihypertensive therapy experienced significant improvements in pSBP and endothelial function after receiving acupuncture twice weekly at eight predefined acupoints for 12 consecutive weeks. These effects persisted for 30 days after treatment completion, which suggests a sustained therapeutic benefit. Collectively, these findings suggest that acupuncture may represent a promising nonpharmacological treatment option for this population. Further multicenter RCTs with larger sample sizes are warranted to confirm these findings and to investigate the effects of acupuncture across different stages of hypertension, including among patients receiving antihypertensive therapy.

Author contributions

Conception and design of the research: Bitencourt AR, Yoshizumi AM, Barroso WKS; Acquisition of data: Bitencourt AR, Correia MC; Analysis and interpretation of the data: Bitencourt AR, Sousa ALL, Jardim PCBV, Barroso WKS; Statistical analysis: Sousa ALL, Vitorino PVO; Writing of the manuscript: Bitencourt AR, Barroso WKS Critical revision of the manuscript for intellectual content: Jardim PCBV, Yoshizumi AM, Batista SR, Barroso WKS.

Potential conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Sources of funding

There were no external funding sources for this study.

Study association

This article is part of the thesis of master submitted by Amanda Rodrigues Bitencourt, from Universidade Federal de Goiás.

Ethics Approval and Consent to Participate. This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás under the protocol number 6.244.770. All the procedures in this study were in accordance with the 1975 Helsinki Declaration, updated in 2013. Informed consent was obtained from all participants included in the study.

Use of Artificial Intelligence. The authors did not use any artificial intelligence tools in the development of this work.

Availability of research data

The content is available at the link [https://osf.io/2cq4m/overview].

Supplemental materials

For additional information, please click here.

References

1. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. Arq Bras Cardiol. 2021;116(3):516-658. doi: 10.36660/abc.20201238.
2. Rostami B, Nasimi A, Hatam M. Hypothalamic Paraventricular Nucleus Augments Baroreflex Sensitivity, Role of Angiotensin II. Brain Res. 2023;1802:148218. doi: 10.1016/j.brainres.2022.148218.
3. Allen AM, O'Callaghan EL, Chen D, Bassi JK. Central Neural Regulation of Cardiovascular Function by Angiotensin: A Focus on the Rostral Ventrolateral Medulla. Neuroendocrinology. 2009;89(4):361-9. doi: 10.1159/000197863.
4. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, Trifunovic D, Duncker DJ, et al. Endothelial Function in Cardiovascular Medicine: A Consensus Paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. Cardiovasc Res. 2021;117(1):29-42. doi: 10.1093/cvr/cvaa085.
5. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension. Eur Heart J. 2024;45(38):3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
6. Fan H, Yang JW, Wang LQ, Huang J, Lin LL, Wang Y, et al. The Hypotensive Role of Acupuncture in Hypertension: Clinical Study and Mechanistic Study. Front Aging Neurosci. 2020;12:138. doi: 10.3389/fnagi.2020.00138.
7. Liu Y, Park JE, Shin KM, Lee M, Jung HJ, Kim AR, et al. Acupuncture Lowers Blood Pressure in Mild Hypertension Patients: A Randomized, Controlled, Assessor-Blinded Pilot Trial. Complement Ther Med. 2015;23(5):658-65. doi: 10.1016/j.ctim.2015.06.014.
8. Zheng H, Li J, Li Y, Zhao L, Wu X, Chen J, et al. Acupuncture for Patients with Mild Hypertension: A Randomized Controlled Trial. J Clin Hypertens. 2019;21(3):412-20. doi: 10.1111/jch.13490.
9. Flachskampf FA, Gallasch J, Gefeller O, Gan J, Mao J, Pfahlberg AB, et al. Randomized Trial of Acupuncture to Lower Blood Pressure. Circulation. 2007;115(24):3121-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661140.
10. Fan M, Dai G, Li R, Wu X. Efficacy of Acupuncture in the Treatment of Essential Hypertension: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. Cardiovasc Ther. 2023;2023:2722727. doi: 10.1155/2023/2722727.
11. Wang XR, Yang JW, Ji CS, Zeng XH, Shi GX, Fisher M, et al. Inhibition of NADPH Oxidase-Dependent Oxidative Stress in the Rostral Ventrolateral Medulla Mediates the Antihypertensive Effects of Acupuncture in Spontaneously Hypertensive Rats. Hypertension. 2018;71(2):356-65. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09759.
12. Longhurst J. Acupuncture's Cardiovascular Actions: A Mechanistic Perspective. Med Acupunct. 2013;25(2):101-13. doi: 10.1089/acu.2013.0960.
13. Huo ZJ, Li D, Guo J, Li S, Ding N, Li ZX. Effect of Electroacupuncture Stimulation on Expression of Angiotensinogen, Angiotensin II Type 1 Receptor, Endothelin-1, and Endothelin a Receptor mRNA in Spontaneously Hypertensive Rat Aorta. Chin J Integr Med. 2016;22(10):778-82. doi: 10.1007/s11655-016-2522-1.
14. Leung SB, Zhang H, Lau CW, Lin ZX. Attenuation of Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats by Acupuncture was Associated with Reduction Oxidative Stress and Improvement from Endothelial Dysfunction. Chin Med. 2016;11(1):38. doi: 10.1186/s13020-016-0110-0.
15. Park JM, Shin AS, Park SU, Sohn IS, Jung WS, Moon SK. The Acute Effect of Acupuncture on Endothelial Dysfunction in Patients with Hypertension: A Pilot, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Trial. J Altern Complement Med. 2010;16(8):883-8. doi: 10.1089/acm.2009.0427.
16. Macklin EA, Wayne PM, Kalish LA, Valaskatgis P, Thompson J, Pian-Smith MC, et al. Stop Hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP): Results of a Randomized, Controlled Clinical Trial. Hypertension. 2006;48(5):838-45. doi: 10.1161/01.HYP.0000241090.28070.4c.
17. MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Youping L, Taixiang W, White A, et al. Revised STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): Extending the CONSORT Statement. J Evid Based Med. 2010;3(3):140-55. doi: 10.1111/j.1756-5391.2010.01086.x.
18. Urbaniak GC, Plous S. Research Randomizer. Version 4.0 [Internet]. Middletown: Social Psychology Network; 2026 [cited 2026 Jul 16]. Available from: http://www.randomizer.org.
19. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension. 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
20. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Faita F, Greyling A, et al. Expert Consensus and Evidence-Based Recommendations for the Assessment of Flow-Mediated Dilation in Humans. Eur Heart J. 2019;40(30):2534-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehz350.
21. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a Placebo Needle Into Acupuncture Research. Lancet. 1998;352(9125):364-5. doi: 10.1016/S0140-6736(97)10471-8.
22. Xie CC, Wen XY, Jiang L, Xie MJ, Fu WB. Validity of the "Streitberger" Needle in a Chinese Population with Acupuncture: A Randomized, Single-Blinded, and Crossover Pilot Study. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:251603. doi: 10.1155/2013/251603.

23. Yamamura Y. Acupuntura Tradicional: A Arte de Inserir. 2nd ed. São Paulo: Center AO; 202.
24. WHO Regional Office for the Western Pacific. WHO Standard Acupuncture Point Locations in the Western Pacific Region. Manila: World Health Organization; 2008.
25. Lian YL, Chen CY, Harmmes M, Kolster BC. Pictorial Atlas of Acupuncture: An Illustrated Manual of Acupuncture Points. Cologne: Könemann; 2000.
26. Bai L, Yan H, Li L, Qin W, Chen P, Liu P, et al. Neural Specificity of Acupuncture Stimulation at Pericardium 6: Evidence from an FMRI Study. J Magn Reson Imaging. 2010;31(1):71-7. doi: 10.1002/jmri.22006.
27. Kurono Y, Minagawa M, Ishigami T, Yamada A, Kakamu T, Hayano J. Acupuncture to Danzhong but Not to Zhongting Increases the Cardiac Vagal Component of Heart Rate Variability. Auton Neurosci. 2011;161(1-2):116-20. doi: 10.1016/j.autneu.2010.12.003.
28. Zhang SQ, Wang YJ, Zhang JP, Chen JQ, Wu CX, Li ZP, et al. Brain Activation and Inhibition after Acupuncture at Taichong and Taixi: Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. Neural Regen Res. 2015;10(2):292-7. doi: 10.4103/1673-5374.152385.
29. Sun ZG, Pi YL, Zhang J, Wang M, Zou J, Wu W. Effect of Acupuncture at ST36 on Motor Cortical Excitation and Inhibition. Brain Behav. 2019;9(9):e01370. doi: 10.1002/brb3.1370.
30. Huang H, Zhong Z, Chen J, Huang Y, Luo J, Wu J, et al. Effect of Acupuncture at HT7 on Heart Rate Variability: An Exploratory Study. Acupunct Med. 2015;33(1):30-5. doi: 10.1136/acupmed-2013-010441.
31. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. J Chiropr Med. 2016;15(2):155-63. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012.
32. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Pharmacological Blood Pressure Lowering for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Across Different Levels of Blood Pressure: An Individual Participant-Level Data Meta-Analysis. Lancet. 2021;397(10285):1625-36. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00590-0.
33. Heran BS, Wong MM, Heran IK, Wright JM. Blood Pressure Lowering Efficacy of Angiotensin Receptor Blockers for Primary Hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2008;2008(4):CD003822. doi: 10.1002/14651858.CD003822.pub2.
34. Musini VM, Nazer M, Bassett K, Wright JM. Blood Pressure-Lowering Efficacy of Monotherapy with Thiazide Diuretics for Primary Hypertension. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(5):CD003824. doi: 10.1002/14651858.CD003824.pub2.
35. Lundeberg T, Lund I, Sing A, Näslund J. Is Placebo Acupuncture what it is Intended to be? Evid Based Complement Alternat Med. 2011;2011:932407. doi: 10.1093/ecam/nep049.
36. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-Mediated Dilation and Cardiovascular Risk Prediction: A Systematic Review with Meta-Analysis. Int J Cardiol. 2013;168(1):344-51. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.047.
37. Terenteva N, Chernykh O, Sanchez-Gonzalez MA, Wong A. Acupuncture Therapy Improves Vascular Hemodynamics and Stiffness in Middle-Age Hypertensive Individuals. Complement Ther Clin Pract. 2018;30:14-8. doi: 10.1016/j.ctcp.2017.11.002.
38. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, Feskens EJM, Brzozowska A, Sicinska E, et al. Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults. Hypertension. 2019;73(3):578-86. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12259.
39. Roerecke M, Kaczorowski J, Tobe SW, Gmel G, Hasan OSM, Rehm J. The Effect of a Reduction in Alcohol Consumption on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Lancet Public Health. 2017;2(2):e108-e120. doi: 10.1016/S2468-2667(17)30003-8.
40. Banks NF, Rogers EM, Stanhewicz AE, Whitaker KM, Jenkins NDM. Resistance Exercise Lowers Blood Pressure and Improves Vascular Endothelial Function in Individuals with Elevated Blood Pressure or Stage-1 Hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024;326(1):H256-H269. doi: 10.1152/ajpheart.00386.2023.
41. Teixeira MEF, Barroso WKS, Brandão AA, Sousa ALL, Esporcatte R, de Borba MHE, et al. Spirituality-Based Intervention in Hypertension: EFfects on Blood PrEssure and EndotheliaL Function-FEEL Trial Results. Glob Heart. 2025;20(1):6. doi: 10.5334/gh.1390.
42. Burnier M. Physician and Patient Adherence in Hypertension Trials: A Point of View on an Important Issue to Resolve. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2024;24(6):749-58. doi: 10.1080/14737167.2024.2363401.
43. Marón FJM, Ferder L, Saraví FD, Manucha W. Hypertension Linked to Allostatic Load: From Psychosocial Stress to Inflammation and Mitochondrial Dysfunction. Stress. 2019;22(2):169-81. doi: 10.1080/10253890.2018.1542683.

REVISTA INTERAMERICANA DE CARDIOLOGÍA

PERMANYER

Check for updates

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors associated with preeclampsia and their impact on maternal and neonatal morbidity and mortality in the Dominican Republic

Patricia Severino[1]*, *Fulgencio Severino*[1], *and Rosa Cueto*[2]

[1]*Hospital Dr Salvador B Gautier, Cardiología, Santo Domingo, Dominican Republic;* [2]*Sociedad Dominicana de Cardiología, Santo Domingo, Dominican Republic*

This article was originally published as: Severino P, Severino F, Cueto R. Risk factors associated with preeclampsia and their impact on maternal and neonatal morbidity and mortality in the dominican republic. *Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260474. Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia.*

Abstract

Background: *Hypertensive disorders of pregnancy complicate 5%-10% of pregnancies and account for 23%-38% of maternal deaths in the Dominican Republic.* **Objective:** *To identify factors associated with the development of preeclampsia and evaluate their relationship with maternal and perinatal morbidity and mortality.* **Methods:** *This multicenter, prospective, observational, cross-sectional, analytical study included 469 parturients from 17 hospitals across the Dominican Republic over a 30-day period. Statistical significance was set at $p < 0.05$.* **Results:** *Preeclampsia was significantly associated with chronic hypertension (44.15% vs 16.87%; odds ratio [OR], 3.91; 95%CI, 2.51-6.09), previous preeclampsia (44.64% vs 18.60%; OR, 3.53; 95%CI, 2.24-5.56), and a family history of preeclampsia (42.0% vs 19.38%; OR, 3.01; 95%CI, 1.96-4.62). Preeclampsia was also associated with prematurity (54.6% vs 33.4%; OR, 2.40; 95%CI, 1.62-3.55), low birth weight (37.6% vs 18.5%; OR, 2.65; 95%CI, 1.73-4.07), and placental abruption (5.0% vs 2.4%; OR, 2.14; 95%CI, 0.81-5.62). Maternal and fetal mortality were not significantly associated with preeclampsia. In the multivariable logistic regression analysis, chronic hypertension (adjusted OR [AOR], 3.64; 95%CI, 2.25–5.88), a family history of preeclampsia (AOR, 2.86; 95%CI, 1.85-4.42), and pregestational obesity (AOR, 2.26; 95%CI, 1.52-3.36) emerged as independent predictors of preeclampsia (all $p < 0.05$).* **Conclusion:** *Preeclampsia is associated with an increased risk of adverse maternal and neonatal outcomes, particularly prematurity and low birth weight.*

Keywords: *Pre-Eclampsia. Pregnancy-Induced Hypertension. Maternal Mortality. Premature Infant. Low Birth Weight Infant. Dominican Republic.*

Correspondence:
Patricia Severino
E-mail: severinopatricia24@gmail.com

Date of reception: 10-06-2026
Date of acceptance: 16-07-2026
DOI: 10.24875/RIAC.M26000011

Available online: 29-09-2026
Rev. interam. cardiol. 2026;3(3):130-136
www.revistainteramericanacardiologia.com

2938-4443 / © 2026 Sociedad Interamericana de Cardiología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

Hypertensive disorders of pregnancy (HDPs) complicate approximately 5% to 10% of pregnancies and represent a major public health challenge, particularly in low- and middle-income countries.[1-4] HDPs are associated with severe obstetric complications, including preterm birth, fetal growth restriction, placental abruption, and maternal and fetal mortality.[5,6]

Globally, HDP affect approximately 13% to 15% of pregnancies and are a major contributor to preterm birth, fetal growth restriction, and long-term cardiovascular and metabolic sequelae in affected women.[1,7] However, their impact varies substantially across settings. In high-income countries such as the United States, HDP account for approximately 8%-9% of maternal deaths, whereas in the Dominican Republic they are responsible for an estimated 23%-38% of maternal deaths, according to epidemiological data from the Dominican National Health Service (NHS).[2-4] This disparity reflects the substantial influence of social determinants of health, socioeconomic vulnerability, and inequities in access to prenatal care. Despite this high disease burden, recent multicenter studies characterizing the risk factors associated with HDP and their impact on maternal and neonatal outcomes remain scarce. This lack of robust, context-specific evidence limits the applicability of international clinical guidelines to the Dominican health care setting and hinders the development of effective public health strategies for prevention and management.

Identifying the clinical and obstetric factors associated with preeclampsia is essential for optimizing prevention, risk stratification, and timely clinical management.[3,5] Previous studies have identified a history of preeclampsia, chronic hypertension, pregestational diabetes mellitus, chronic kidney disease, autoimmune disorders (particularly systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome) and multifetal pregnancy as major risk factors for the development of preeclampsia. Early identification of women at increased risk facilitates the implementation of preventive interventions, closer antenatal surveillance, and timely treatment, thereby reducing maternal and neonatal morbidity and mortality.[6,8,9]

Growing evidence indicates that preeclampsia is not only an acute obstetric complication but also an important marker of future maternal cardiovascular risk, with affected women at increased risk of developing chronic hypertension, ischemic heart disease, heart failure, and cerebrovascular disease later in life.[10-12] Likewise, preeclampsia is associated with adverse neonatal outcomes, including preterm birth, low birth weight, neonatal intensive care unit admission, and perinatal mortality.[13-15]

Therefore, this study aimed to identify factors associated with the development of preeclampsia and to evaluate the association between HDPs and maternal and neonatal morbidity and mortality in a representative multicenter hospital network in the Dominican Republic.

Methods

Study design and population

This multicenter, observational, analytical, cross-sectional study was conducted with prospective data collection. The study population comprised all pregnant women admitted to the labor and delivery units of 17 hospitals within the NHS, including both provincial hospitals and national referral centers. Data were collected over a fixed 30-day period beginning with patient enrollment at each participating center. A convenience sampling strategy was used, and all eligible patients who met the inclusion criteria during the study period were enrolled.

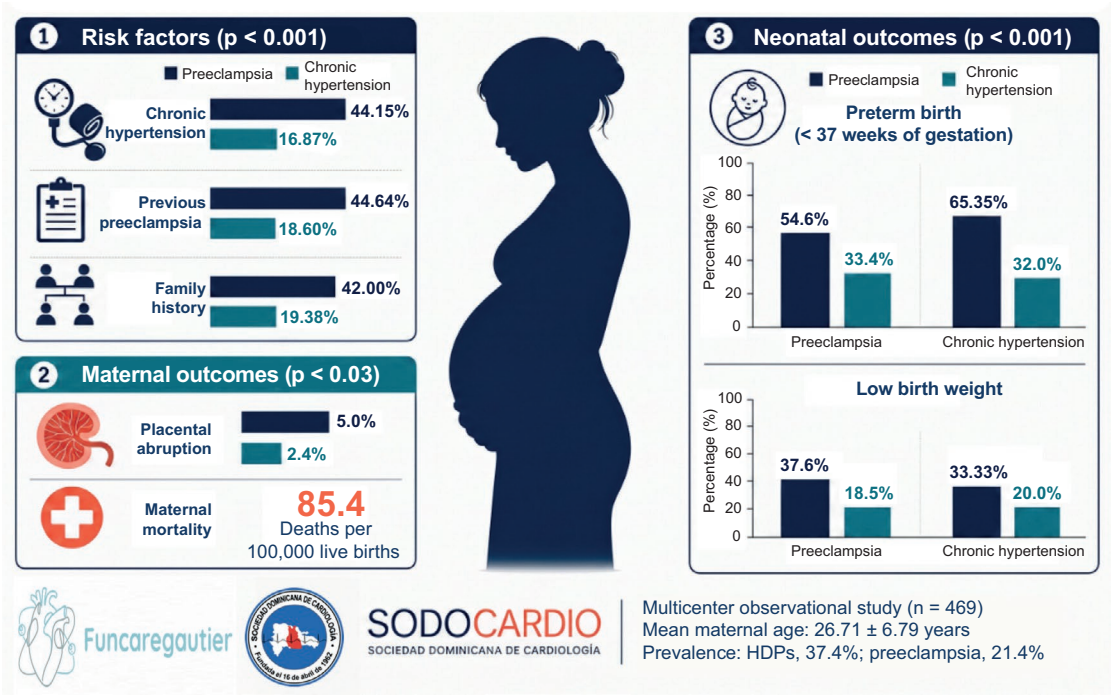
Eligibility criteria

Participants were eligible for inclusion if they were parturients receiving care at one of the participating hospitals and voluntarily provided written informed consent. Patients who declined to participate or whose medical records contained missing essential data or insufficient information to verify the primary study variables were excluded from the study.

Definitions and data collection

Hypertension was defined as systolic blood pressure $\geq$ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure $\geq$ 90 mmHg documented on two separate measurements obtained at least 4 hours apart. Chronic hypertension was defined as hypertension diagnosed before pregnancy or before 20 weeks of gestation. Preeclampsia was defined according to established diagnostic criteria as new-onset hypertension after 20 weeks of gestation accompanied by proteinuria or evidence of maternal end-organ dysfunction. Superimposed preeclampsia was defined as the development of new-onset proteinuria, a sudden worsening of previously controlled blood pressure, or new evidence of end-organ dysfunction in women with preexisting chronic hypertension. Eclampsia was defined as generalized tonic-clonic seizures occurring in a woman with a HDP that could not be explained by a preexisting neurological condition. Gestational diabetes mellitus was defined as fasting plasma glucose $\geq$ 126

Central Illustration: Risk Factors Associated With Preeclampsia and Their Impact on Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality in the Dominican Republic



HDPs: hypertensive disorders of pregnancy. Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2026; 123(7):e20260474.

mg/dL on at least two measurements obtained during the second half of pregnancy in women without a previous diagnosis of diabetes mellitus. Low birth weight was defined as a birth weight < 2,500 g.

Data were collected using standardized case report forms through direct interviews with participants during the peripartum period and a comprehensive review of their medical records and complementary diagnostic tests. Data collectors consisted of trained physicians and senior medical students.

Variables

The variables analyzed were categorized into three domains. Sociodemographic variables included maternal age, nationality, educational level, and employment status. Clinical and obstetric variables comprised chronic hypertension, preeclampsia, eclampsia, preexisting diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, obesity, smoking status, family history of preeclampsia, and previous history of preeclampsia. Maternal and neonatal outcomes included placental abruption, preterm birth (defined as delivery at ≤ 37 weeks of gestation), low birth weight, intrauterine fetal death, and maternal mortality.

Statistical analysis

Data were validated and analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 27 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Continuous variables were expressed as mean ± SD after assessment of normality using the Shapiro-Wilk test. Categorical variables were summarized as frequencies and percentages.

For the bivariate analysis, associations between categorical variables were assessed using Pearson's chi-square test, whereas continuous variables were compared using the independent-samples t test. Variables that were statistically significant in the bivariate analysis or considered clinically relevant were entered into a multivariable logistic regression model to identify independent predictors of preeclampsia. Adjusted odds ratios (AORs) and corresponding 95%CIs were calculated. All

statistical tests were two-sided, and a p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Ethical considerations

The study protocol was approved by the Human Research Ethics Committee of the Dominican Institute of Cardiology and by the NHS, the governmental agency responsible for the public hospital network in the Dominican Republic. Administrative authorization was also obtained from the directors of all participating hospitals.

Before enrollment, all participants received detailed information regarding the study objectives, procedures, potential benefits and risks, and the measures adopted to ensure confidentiality and data protection. All collected information was used exclusively for research purposes, and no personally identifiable information was recorded. Written informed consent was obtained from all participants before study inclusion.

Results

Baseline characteristics

A total of 469 pregnant women from different geographic regions of the Dominican Republic were included in the study (Table 1). The principal findings are summarized in Central Illustration. The mean maternal age was 26.71 ± 6.79 years. Baseline demographic and clinical characteristics are presented in Table 2. Pregestational obesity was the most prevalent baseline risk factor (23.9%), followed by chronic hypertension (17.3%), a family history of preeclampsia (12.0%), and a previous history of preeclampsia (9.0%). Gestational diabetes mellitus and active smoking were less common, affecting 3.8% and 3.0% of participants, respectively. Overall, 37.4% of women developed a HDP. The prevalence of preeclampsia was 21.4% (n = 100), whereas eclampsia occurred in 3.0% of the study population.

Factors associated with the development of preeclampsia

In the bivariate analysis, chronic hypertension, previous preeclampsia, a family history of preeclampsia, and pregestational obesity were all significantly associated with the development of preeclampsia (all p < 0.001). Women with these risk factors had significantly greater odds of developing preeclampsia during the current pregnancy than those without these conditions (Table 3). The results of the multivariable logistic regression analysis, including AORs, 95%CIs, and p-values for all variables included in the model, are presented in Table 4.

Table 1. Participating hospitals included in the study

Hospital	Province/location
San Lorenzo de Los Mina Maternal and Child Hospital	Santo Domingo
Nuestra Señora de la Altagracia Maternity Hospital	National District
Evangelina Rodríguez Maternity Hospital	National District
Reynaldo Almánzar Maternal and Child Hospital	Santo Domingo
Dr. Marcelino Vélez Santana Hospital	National District
Juan Pablo Pina Hospital	San Cristóbal
Nuestra Señora de Regla Hospital	Peravia
Jaime Mota Regional University Hospital	Barahona
Elio Fiallo Hospital	Pedernales
Luis Morillo King Hospital	La Vega
Presidente Estrella Ureña Hospital	Santiago
Immaculate Conception Hospital	Sánchez Ramírez
José Francisco Peña Gómez Hospital	Valverde
Matías Ramón Mella Hospital	Dajabón
Dr. Ricardo Limardo Hospital	Puerto Plata
Antonio Musa Hospital	San Pedro de Macorís
Dr. Ángel Contreras Provincial Hospital	Monte Plata

A total of 17 hospitals representing different geographic regions of the Dominican Republic participated in the study. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260474.

Table 2. Baseline demographic and clinical characteristics of the study population (n = 469)

Variable	Value
Maternal age, years	26.71 ± 6.8
Pregestational obesity	112 (23.9)
Chronic hypertension	81 (17.3)
Family history of preeclampsia	56 (12.0)
Previous history of preeclampsia	42 (9.0)
Gestational diabetes mellitus	18 (3.8)
Current smoking	14 (3.0)

Data are presented as n (%) or mean ± SD as appropriate. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260474.

Table 3. Risk factors associated with the development of preeclampsia

Risk Factor	Preeclampsia, %	No preeclampsia, %	OR (95%CI)	p
Chronic hypertension	44.15	16.87	3.91 (2.51-6.09)	< 0.001
Previous preeclampsia	22.00	5.40	3.53 (2.24-5.56)	< 0.001
Family history of preeclampsia	24.00	8.70	3.01 (1.96-4.62)	< 0.001
Pregestational obesity	37.00	20.30	2.30 (1.43-3.70)	< 0.001

OR: odds ratio. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260474.

Impact on maternal and neonatal morbidity and mortality

A total of four in-hospital maternal deaths occurred during the study period, corresponding to an estimated in-hospital maternal mortality ratio of 85.4 deaths per 100,000 live births. The overall fetal mortality rate was 34 deaths per 1,000 live births.

Both preeclampsia and chronic hypertension were significantly associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes, particularly preterm birth and low birth weight. Detailed associations between HDPs and maternal and neonatal outcomes are presented in Table 5.

Table 4. Multivariable logistic regression analysis of factors associated with the development of preeclampsia

Variable	AOR	95%CI	p
Maternal age (per 1-year increase)	1.00	0.96-1.04	0.992
Family history of preeclampsia	3.75	1.64-8.55	0.002
Chronic hypertension	1.33	0.66-2.67	0.420
Diabetes mellitus	0.46	0.09-2.35	0.349
Previous preeclampsia	2.80	1.22-6.45	0.015
Pregestational obesity (BMI ≥ 30 kg/m^2)	1.37	0.82-2.28	0.232

AOR: adjusted odds ratio; BMI: body mass index. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260474.

Discussion

The findings of this multicenter study demonstrate that HDPs impose a substantial epidemiological and health care burden on the Dominican Republic. The observed prevalence of preeclampsia (21.4%) exceeded the estimates commonly reported in the international literature, which generally range from 3% to 8% in high-income countries. This difference may reflect a higher burden of metabolic and vascular risk factors among women receiving care within the Dominican public health care system, together with structural barriers to timely prenatal care that limit the implementation of evidence-based preventive strategies, including the early initiation of low-dose aspirin in high-risk pregnancies.[1,7,13]

Consistent with the established pathophysiology of HDPs, our analysis identified chronic hypertension, previous preeclampsia, a family history of preeclampsia, and pregestational obesity as significant predictors of preeclampsia. After adjustment for potential confounders, however, chronic hypertension, a family history of preeclampsia, and pregestational obesity remained independently associated with the development of preeclampsia, whereas previous preeclampsia no longer retained statistical significance. These findings reinforce the multifactorial nature of preeclampsia and support the importance of both inherited susceptibility and preexisting cardiometabolic disease in its pathogenesis. Familial aggregation is thought to reflect genetic and epigenetic influences affecting maternal immune adaptation to pregnancy, placental development, and angiogenic signaling pathways.[3,14,16] Likewise, chronic hypertension and obesity likely contribute through endothelial dysfunction, chronic inflammation, oxidative stress, and impaired vascular remodeling, thereby creating a physiological environment that predisposes women to the development of preeclampsia.

Regarding pregestational obesity, the univariable analysis demonstrated a significant association with preeclampsia (OR, 2.30; 95%CI, 1.43-3.70; p < 0.001), consistent with the extensive literature identifying obesity as a major contributor to chronic systemic inflammation, insulin resistance, and endothelial dysfunction.[3,12] In our cohort, 42.5% of women with pregestational obesity developed preeclampsia, compared with 34.7% of those without obesity. However, after adjustment for potential confounders in the multivariable logistic

Table 5. Association of preeclampsia and chronic hypertension with adverse maternal and neonatal outcomes

Exposure/outcome	Exposed group, %	Control group, %	Crude OR (95%CI)	p
Preeclampsia				
Preterm birth (< 37 weeks)	54.60	33.40	2.40 (1.62-3.55)	< 0.001
Low birth weight	37.60	18.50	2.65 (1.73-4.07)	< 0.001
Placental abruption	5.00	2.44	2.11 (0.68-6.54)	0.198
Fetal/neonatal mortality	4.00	1.63	2.52 (0.54-10.37)	0.174
Chronic hypertension				
Preterm birth (< 37 weeks)	65.35	32.00	3.99 (2.55-6.27)	< 0.001
Low birth weight	33.33	20.00	1.99 (1.23-3.25)	0.030

OR: odds ratio. *Reproduced with permission from the Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol.* 2026; 123(7):e20260474.

regression model (Table 4), pregestational obesity was no longer independently associated with preeclampsia (AOR, 1.37; 95%CI, 0.82-2.28; p = 0.231). This attenuation suggests that the effect of obesity may be mediated, at least in part, through its close relationship with other cardiometabolic risk factors, particularly chronic hypertension, rather than representing a fully independent determinant of preeclampsia in this cohort.

The adverse neonatal outcomes observed, particularly preterm birth and low birth weight, reflect both the severity of the disease and the frequent need for medically indicated early delivery to prevent maternal and fetal complications.[5,13] More than half of women with preeclampsia experienced preterm delivery, emphasizing the substantial obstetric burden associated with this condition. In clinical practice, preterm delivery often represents the only definitive intervention capable of preventing progression to life-threatening complications such as eclampsia, placental abruption, HELLP syndrome, and maternal death.[14] Furthermore, the high prevalence of low birth weight is consistent with placental insufficiency resulting from chronic uteroplacental ischemia, which compromises fetal oxygen and nutrient delivery and contributes to fetal growth restriction.[14,16]

An important finding of this study was the estimated in-hospital maternal mortality ratio of 85.4 deaths per 100,000 live births, which remains substantially higher than the targets established by the Sustainable Development Goals. Similarly, the fetal mortality rate of 34 deaths per 1,000 live births underscores the persistent burden of adverse perinatal outcomes associated with HDPs. Together, these findings suggest ongoing deficiencies in early diagnosis, prenatal surveillance, timely referral, and access to specialized obstetric care.[2,4,8]

From a public health perspective, our findings underscore the need to strengthen prenatal care services, improve early identification of women at high risk, and ensure timely access to multidisciplinary obstetric management.[6,9] Historically, HDPs were considered conditions confined to pregnancy that resolved after delivery. However, accumulating evidence indicates that pregnancy serves as a natural cardiovascular stress test, and preeclampsia represents an early manifestation of an underlying predisposition to cardiovascular disease. Women with a history of preeclampsia have a markedly increased long-term risk of chronic hypertension, ischemic heart disease, heart failure, and stroke. Accordingly, coordinated postpartum follow-up involving both obstetricians and cardiologists provides a critical opportunity to identify women at increased cardiovascular risk and implement preventive strategies that may improve long-term maternal health outcomes.[10-12,17,18]

Limitations of the study

Some limitations of this study should be acknowledged. First, its cross-sectional design precludes the establishment of temporal or causal relationships between the identified risk factors and the development of preeclampsia. Second, the collection of some clinical and obstetric history data through structured interviews may have introduced recall or reporting bias. Nevertheless, these limitations are partially offset by the study's multicenter design, which included 17 hospitals distributed across the Dominican Republic. To the best of our knowledge, this represents one of the largest and most geographically representative epidemiological investigations of HDPs conducted in the country.

Conclusions

HDPs remain a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality within the Dominican public health care system.

In the multivariable analysis, chronic hypertension, a family history of preeclampsia, and pregestational obesity were identified as independent predictors of preeclampsia.

Preeclampsia and chronic hypertension were associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes, particularly preterm birth and low birth weight, underscoring the importance of early risk identification, targeted prenatal surveillance, and timely multidisciplinary management to improve maternal and neonatal outcomes.

Author contributions

Conception and design of the research and Critical revision of the manuscript for intellectual content: Severino P, Severino F, Cueto R; Acquisition of data, Analysis and interpretation of the data, Statistical analysis, Funding acquisition and Writing of the manuscript: Severino P, Severino F.

Potential conflict of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Sources of funding

This study was funded with institutional support from the Dominican Society of Cardiology (SODOCARDIO) and the Foundation of Cardiologists Alumni of Dr. Salvador B. Gautier Hospital (FUNCARE Gautier).

Study association

This study is not associated with any thesis or dissertation work.

Ethics approval and consent to participate. This study was approved by the Ethics Committee of the participating hospitals under protocol number SNS-EE-230525. All the procedures in this study were in accordance with the 1975 Helsinki Declaration, updated in 2013. Informed consent was obtained from all participants included in the study.

Use of Artificial Intelligence. The authors did not use any artificial intelligence tools in the development of this work.

Data availability statement

All datasets supporting the results of this study are available upon request from the corresponding author.

References

1. Metoki H, Iwama N, Hamada H, Satoh M, Murakami T, Ishikuro M, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: Definition, Management, and Out-of-Office Blood Pressure Measurement. Hypertens Res. 2022;45(8):1298-309. doi: 10.1038/s41440-022-00965-6.
2. World Health Organization. Trends in Maternal Mortality 2000 to 2020: Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and UNDESA/Population Division. Geneva: World Health Organization; 2023.
3. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, Karumanchi SA, Baird SM, Magee LA, et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement from the American Heart Association. Hypertension. 2022;79(2):e21-e41. doi: 10.1161/HYP.0000000000000208.
4. Ford ND, Cox S, Ko JY, Ouyang L, Romero L, Colarusso T, et al. Hypertensive Disorders in Pregnancy and Mortality at Delivery Hospitalization - United States, 2017-2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022;71(17):585-91. doi: 10.15585/mmwr.mm7117a1.
5. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy Classification, Diagnosis & Management Recommendations for International Practice. Pregnancy Hypertens. 2022;27:148-69. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.
6. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237-60. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891.
7. Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(6):1102-13. doi: 10.2215/CJN.12081115.
8. National Health Service. National Reports of Maternal Mortality in the Dominican Republic. Santo Domingo, Dominican Republic: National Health Service; 2023.
9. Radparvar AA, Vani K, Fiori K, Gupta S, Chavez P, Fisher M, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: Innovative Management Strategies. JACC Adv. 2024;3(3):100864. doi: 10.1016/j.jacadv.2024.100864.
10. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular Disease Risk in Women with Pre-Eclampsia: Systematic Review and Meta-Analysis. Eur J Epidemiol. 2013;28(1):1-19. doi: 10.1007/s10654-013-9762-6.
11. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, et al. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(2):e003497. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
12. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, Gonzalez-Izquierdo A, Prieto-Merino D, Casas JP, et al. Preeclampsia and Cardiovascular Disease in a Large UK Pregnancy Cohort of Linked Electronic Health Records: A CALIBER Study. Circulation. 2019;140(13):1050-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038080.
13. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-Eclampsia. Lancet. 2016;387(10022):999-1011. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00070-7.
14. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019;124(7):1094-112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
15. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-Eclampsia. Lancet. 2021;398(10297):341-54. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7.
16. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-Eclampsia. Lancet. 2010;376(9741):631-44. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
17. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-Eclampsia. Lancet. 2005;365(9461):785-99. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17987-2.
18. Staff AC, Redman CW, Williams D, Leeson P, Moe K, Thilaganathan B, et al. Pregnancy and Long-Term Maternal Cardiovascular Health: Progress Through Harmonization of Research Cohorts and Biobanks. Hypertension. 2016;67(2):251-60. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06357.

REVISTA INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores asociados al uso de inteligencia artificial en la práctica clínica: análisis transversal en médicos de la República Dominicana

Factors associated with the adoption of artificial intelligence in clinical practice: a cross-sectional study among physicians in the Dominican Republic

Vahid Nouri-Kandany[1,2], Lamec A. Fabián-Vásquez[3], Pascual R. Valdez[4], Michelle V. Tolentino-Salcedo[2] y Francisco R. Lizardo-Jiménez[1]*

[1]Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Santo Domingo, Santiago, República Dominicana; [2]Asociación Dominicana de Endocrinólogos del Norte, Santiago, República Dominicana; [3]Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Santo Domingo, Santiago, República Dominicana; [4]Servicio de Medicina Interna, Foro Internacional de Medicina Interna, Universidad Nacional de La Matanza, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción: *La adopción de la inteligencia artificial (IA) en la práctica clínica ha aumentado, aunque en los países de bajos y medianos ingresos sigue siendo heterogénea. El objetivo fue identificar los factores asociados al uso de IA en médicos de la República Dominicana y desarrollar un modelo exploratorio de adopción.* **Métodos:** *Estudio transversal analítico mediante encuesta estructurada aplicada a médicos en ejercicio (n = 507). Se realizaron análisis descriptivos y comparativos, seguidos de un modelo de regresión logística binaria para identificar los factores asociados al uso de IA.* **Resultados:** *La prevalencia de uso de IA fue del 34.9 %. El modelo mostró adecuada calibración (p = 0.833) y buena discriminación (AUC = 0.79). La familiaridad con la IA (OR: 5.32; IC 95%: 3.39-8.37), la recomendación entre colegas (OR: 9.09; IC 95%: 2.18-37.82) y el estatus de médico en formación (OR: 3.35; IC 95%: 2.10-5.34) se asociaron con mayor uso. La atribución de responsabilidad al desarrollador (OR: 0.43; IC 95%: 0.23-0.83) y la percepción de reemplazo laboral (OR: 0.30; IC 95%: 0.13-0.71) se asociaron con menor adopción.* **Conclusiones:** *La adopción de IA se asocia con factores cognitivos, sociales y organizativos. Estos hallazgos sugieren la conveniencia de fortalecer la formación en competencias digitales, promover la confianza profesional y considerar el desarrollo de marcos regulatorios, como implicaciones potenciales derivadas de las asociaciones observadas.*

Palabras clave: *Inteligencia artificial. Práctica clínica. Adopción tecnológica. Médicos. República Dominicana.*

Abstract

Introduction: *The adoption of artificial intelligence (AI) in clinical practice has increased, yet its integration in low- and middle-income countries remains heterogeneous. This study aimed to identify factors associated with AI use among physicians in the Dominican Republic and to develop an exploratory adoption model.* ***Methods:*** *A cross-sectional analytical study was conducted using a structured survey of practicing physicians (n = 507). Descriptive and comparative analyses were performed, followed by a binary logistic regression model to identify factors associated with AI use.* ***Results:*** *AI use prevalence was*

***Correspondencia:**
Vahid Nouri-Kandany
E-mail: vahidkandany@gmail.com

Fecha de recepción: 12-04-2026
Fecha de aceptación: 02-10-2026
DOI: 10.24875/RIAC.26000016

Disponible en internet: 25-11-2026
Rev. interam. cardiol. 2026;3(3):137-150
www.revistainteramericanacardiologia.com

2938-4443 / © 2026 Sociedad Interamericana de Cardiología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

34.9%. The model showed good calibration (p = 0.833) and acceptable discrimination (AUC = 0.79). Familiarity with AI (OR: 5.32; 95% CI: 3.39-8.37), peer recommendation (OR: 9.09; 95% CI: 2.18–37.82), and being a physician in training (OR: 3.35; 95% CI: 2.10-5.34) were associated with higher use. Attributing responsibility to developers (OR: 0.43; 95% CI: 0.23-0.83) and perceiving AI as a threat to professional roles (OR: 0.30; 95% CI: 0.13-0.71) were associated with lower adoption. ***Conclusions:*** *AI adoption is associated with cognitive, social, and organizational factors. These findings suggest that strengthening digital competencies, fostering professional confidence, and considering the development of regulatory frameworks may represent potential implications derived from the observed associations rather than causal relationships.*

Keywords: *Artificial intelligence. Clinical practice. Technology adoption. Physicians. Dominican Republic.*

Introducción

La inteligencia artificial (IA) se ha consolidado como una de las innovaciones más influyentes en la transformación del conocimiento médico y la práctica clínica. Su capacidad para analizar grandes volúmenes de datos, reconocer patrones complejos y generar predicciones precisas ha impulsado una medicina más predictiva, personalizada, preventiva y participativa, fortaleciendo el paradigma de la medicina de precisión[1,2].

Los sistemas de IA se aplican ya en la interpretación de imágenes médicas, la estratificación de riesgos, el apoyo a decisiones terapéuticas y la vigilancia epidemiológica, con mejoras en la eficiencia diagnóstica y la seguridad del paciente[3,4]. Este avance redefine el papel del profesional sanitario, que pasa de intérprete de datos a integrador de conocimiento humano y digital. No obstante, la adopción efectiva de la IA no depende solo de su desarrollo tecnológico, sino también de la interacción de factores individuales, profesionales e institucionales. La familiaridad con las herramientas digitales, la percepción de utilidad clínica, la confianza en los algoritmos y la capacitación tecnológica emergen como factores asociados a su aceptación[5-7].

Pese al entusiasmo global, persisten resistencias derivadas de la falta de formación técnica, la ausencia de marcos normativos y la escasa integración en los flujos clínicos; así, el desafío actual radica menos en crear algoritmos y más en comprender las condiciones humanas, organizativas y éticas de su implementación responsable[8,9]. En el contexto internacional, diversos estudios han explorado la percepción y el uso de la IA por parte de los profesionales de la salud. En Europa, un estudio multicéntrico en radiología evidenció una actitud positiva, con dudas sobre la responsabilidad legal y la validación en la práctica real[10]. En el Reino Unido, un sondeo en salud auditiva mostró una disposición favorable, condicionada por la formación, la interoperabilidad y la claridad regulatoria[11]. En los Estados Unidos de América, una encuesta nacional reveló una adopción desigual entre sistemas de salud, con limitaciones en infraestructura de datos[12].

A su vez, los estudios poblacionales globales indican que la aceptación de la IA médica depende de la alfabetización tecnológica y de la confianza institucional, lo que resalta el componente cultural de su adopción[13]. En América Latina, la expansión de la IA en salud es incipiente y heterogénea, con coexistencia de innovación y brechas estructurales: falta de capacitación formal, escasez de especialistas en ciencia de datos biomédicos y necesidad de fortalecer la gobernanza de la información clínica[14-16]. Algunos países han iniciado estrategias de inversión en IA aplicada a la salud dentro de planes de innovación digital orientados a reducir inequidades[17]. La República Dominicana presenta avances en digitalización hospitalaria, historia clínica electrónica y telemedicina, pero aún enfrenta limitaciones en infraestructura y formación médica digital que condicionan la adopción clínica de la IA. El marco ético y regulatorio es un componente esencial de este proceso. La Organización Mundial de la Salud y la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico han propuesto principios de transparencia, aplicabilidad, equidad, protección de datos y rendición de cuentas para el uso responsable de la IA en salud[8,9,18,19].

La evidencia reciente sugiere que la alfabetización digital de los profesionales constituye un factor clave de adopción, pues los entornos con mayor competencia tecnológica muestran mayor confianza y disposición hacia la IA, mientras que el desconocimiento técnico genera resistencia o uso subóptimo. En el ámbito nacional, la literatura reciente ha introducido conceptos clave para comprender la transición hacia una medicina asistida por inteligencia, como los gemelos digitales para la simulación clínica y el impacto de los modelos de lenguaje generativo en la educación médica y la redefinición de competencias[20-22]. Estos aportes reflejan una visión de inteligencia aumentada, en la que la colaboración humano-máquina amplía las

capacidades diagnósticas y cognitivas del médico sin sustituir su juicio clínico.

Considerando este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo identificar los factores individuales y profesionales asociados al uso de IA en la práctica médica en la República Dominicana, explorando su relación con variables sociodemográficas, formativas y actitudinales. Los resultados permitirán orientar estrategias de capacitación médica continua, políticas institucionales y marcos éticos que promuevan una integración consciente, equitativa y sostenible de la IA en la medicina dominicana.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal analítico de corte único, basado en una encuesta estructurada con recolección de datos primarios, dirigida a médicos en ejercicio en la República Dominicana. El propósito metodológico fue examinar de manera sistemática los factores asociados al uso de IA en la práctica clínica, así como describir las actitudes, las percepciones y los niveles de conocimiento vinculados a su adopción.

Población y muestra

El cuestionario se difundió a través de grupos profesionales de mensajería instantánea (WhatsApp) integrados por médicos de la República Dominicana, incluyendo asociaciones y sociedades médicas, grupos hospitalarios y redes académicas del país. Al inicio del instrumento se especificaba que la encuesta estaba dirigida exclusivamente a médicos en ejercicio o en formación en la República Dominicana. Adicionalmente, el cuestionario incluía un ítem explícito sobre el país de ejercicio del participante, así como sobre su condición profesional. Los criterios de inclusión fueron ser médico titulado y ejercer o encontrarse en formación en el territorio nacional; se excluyeron los estudiantes de pregrado y los profesionales no médicos. Los participantes que no cumplían estos criterios de elegibilidad fueron descalificados de forma automática por la propia plataforma y no accedieron al resto del cuestionario.

Instrumento de recolección

El cuestionario fue elaborado por el equipo investigador y posteriormente sometido a validación de contenido por tres expertos con formación en estadística, metodología de la investigación y medicina clínica. Cada experto evaluó la claridad de los ítems, la pertinencia de las variables, la coherencia lógica del instrumento y su aplicabilidad al contexto médico. El instrumento se fundamentó, además, en los marcos conceptuales *Technology Acceptance Model* (TAM) y *Unified Theory of Acceptance and Use of Technology* (UTAUT), lo que orientó la selección y la formulación de los ítems.

Se realizaron ajustes menores según las recomendaciones de los expertos para optimizar la comprensión y la validez de contenido. No se aplicaron procedimientos de validación psicométrica formal (por ejemplo, análisis factorial confirmatorio ni cálculo de índices cuantitativos de validez de contenido), en coherencia con el propósito descriptivo y exploratorio del instrumento; esta consideración se contempla entre las limitaciones del estudio. La encuesta se distribuyó principalmente a través de chats de WhatsApp conformados por médicos de distintas localizaciones del país, lo que facilitó una amplia difusión regional. Todos los ítems eran de respuesta obligatoria, por lo que no se generaron datos faltantes. De los 509 cuestionarios que superaron el filtro de elegibilidad, se excluyeron dos durante la depuración, conformando la muestra final de 507 participantes. El instrumento completo se presenta como Material Suplementario.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo univariado para la caracterización de la muestra, empleando frecuencias absolutas y relativas, así como medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de las variables. Posteriormente, se efectuaron análisis bivariados mediante las pruebas χ^2 de Pearson, U de Mann-Whitney y gamma de Goodman y Kruskal, seleccionadas de acuerdo con el nivel de medición y la naturaleza de los datos, con el propósito de explorar asociaciones entre variables sociodemográficas y formativas y el uso de IA en la práctica médica.

La construcción del modelo multivariable no se basó exclusivamente en criterios estadísticos, sino en un marco conceptual definido *a priori*, derivado del TAM y de la UTAUT, ampliamente utilizados para explicar la adopción de tecnologías en el ámbito sanitario. A partir de dicho marco se definieron cuatro dominios teóricos, cada uno operativizado con variables disponibles en el instrumento: 1) dominio cognitivo (utilidad y facilidad de uso percibidas), representado por el nivel de conocimiento y la familiaridad autopercibida con la IA; 2) dominio social (influencia social), representado por la recomendación del uso de IA entre colegas; 3) dominio

profesional-organizativo (condiciones facilitadoras), que incluyó el estatus profesional, la especialidad médica, la docencia universitaria y la participación previa en publicaciones científicas; y 4) dominio actitudinal-ético, que comprendió la percepción de reemplazo laboral por la IA y la atribución de responsabilidad ante eventos adversos.

Se incorporaron adicionalmente la edad y el sexo como covariables de ajuste, por su asociación reconocida con la adopción tecnológica. Las covariables definidas *a priori* se incorporaron simultáneamente mediante el método de entrada forzada (*enter*), sin recurrir a procedimientos automáticos de selección secuencial (*stepwise*), con el fin de preservar la integridad del modelo conceptual y evitar el sesgo de selección y la subestimación de los errores estándar asociados a los métodos basados en significación estadística. El conjunto de covariables incluidas correspondió a 20 grados de libertad en el modelo.

Para identificar factores asociados al uso de IA se estimó un modelo de regresión logística binaria mediante el método de máxima verosimilitud, considerando como variable dependiente la utilización de IA (1 = uso; 0 = no uso). El uso de IA fue evaluado mediante el ítem «¿Ha utilizado IA en su práctica médica?», con opciones de respuesta dicotómica (sí/no). No se especificaron herramientas concretas de IA en la pregunta, por lo que la variable refleja el uso autorreportado en sentido amplio. Los participantes que respondieron afirmativamente completaron también un ítem de respuesta múltiple sobre los contextos específicos de uso, entre los que se incluyeron búsqueda de artículos científicos, consultas clínicas específicas, apoyo diagnóstico, redacción de textos científicos y otras aplicaciones.

El modelo se planteó con un enfoque asociativo y exploratorio, orientado a estimar la magnitud y la dirección de las asociaciones entre los factores estudiados y el uso de IA, más que a la predicción individual. La capacidad discriminativa del modelo se evaluó mediante el área bajo la curva (AUC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*) y su calibración mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, empleada con fines descriptivos del ajuste global, dado el carácter exploratorio y asociativo del modelo, y no su finalidad predictiva individual. En todas las pruebas se estableció un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$.

Aspectos éticos

El estudio se realizó conforme a la Declaración de Helsinki y a las directrices internacionales de ética en investigación en seres humanos. Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado digital voluntario. La investigación fue observacional, anónima y sin intervención, no incluyó datos clínicos identificables ni poblaciones vulnerables, y representó riesgo mínimo. Los datos fueron anonimizados y resguardados de forma segura.

Resultados

De los 509 cuestionarios que superaron el filtro de elegibilidad, se excluyeron dos durante la depuración, conformando una muestra final de 507 participantes incluidos en el análisis.

En relación con las características sociodemográficas y profesionales de la muestra, se observó una mayor concentración de participantes en el grupo etario de 30 a 35 años, con una edad media de 40.49 años y una desviación estándar de 11.24, lo que refleja una dispersión moderada de las edades. En cuanto al sexo, predominó el femenino (64.9%) frente al masculino (35.1%). Respecto a la distribución geográfica, la mayoría de los participantes residían en Santiago (49.0%), seguida por Santo Domingo (23.0%) y La Vega (10.0%); el 18.0% restante correspondieron a otras provincias del territorio nacional, incluyendo Bonao, Baní, Santiago Rodríguez, Mao y otras localidades, lo que refleja una cobertura heterogénea de distintas regiones del país. Respecto al año de graduación, los egresados a partir de 2017 constituyeron el grupo más numeroso (33.7%), seguidos de quienes finalizaron su formación entre 2008 y 2016 (29.4%). En relación con el estatus profesional, la mayoría eran médicos especialistas (59.8%), mientras que casi un tercio se encontraban en formación dentro de programas de residencia médica (32.7%); adicionalmente, una proporción relevante reportaron actividad docente universitaria (23.5%) y casi la mitad habían participado previamente en publicaciones científicas (47.7%) (Tabla 1).

La distribución de la muestra por especialidades evidenció una marcada concentración en medicina familiar (35.1%) y en el grupo de otras especialidades (33.5%), que en conjunto representaron más de dos tercios de los médicos encuestados. Asimismo, radiología tuvo una presencia relevante (11.0%), mientras que medicina interna constituyó el 9.3% de la muestra. El resto de las especialidades presentaron proporciones considerablemente menores, como se detalla en la tabla 2, lo que refleja una distribución heterogénea con predominio de áreas vinculadas a la atención primaria y a especialidades diversas.

Tabla 1. Médicos clasificados por estatus profesional, docencia universitaria y participación en publicaciones

Clasificación	n	%
Estatus profesional		
Especialista	303	59.8
Médico general	33	6.5
Médico en formación	166	32.7
Jubilado*	5	1.0
Total	507	100
Docencia universitaria		
No	388	76.5
Sí	119	23.5
Total	507	100
Participación en publicaciones		
No	265	52.3
Sí, autor principal	107	21.1
Sí, coautor	135	26.6
Total	507	100

*Los cinco médicos jubilados incluidos en la muestra reportaron actividad clínica activa al momento de la encuesta, por lo que fueron considerados elegibles para el análisis.

Tabla 2. Distribución de la muestra por especialidad médica

Especialidad	n	%
Medicina general	20	3.9
Medicina interna	47	9.3
Medicina familiar	178	35.1
Ginecología	5	1.0
Cuidados intensivos	2	0.4
Cirugía	23	4.5
Pediatría	6	1.2
Radiología	56	11.0
Otras especialidades	170	33.5
Total	507	100

Conocimientos en IA

En cuanto al nivel de conocimiento sobre IA, más de la mitad de los participantes reportaron únicamente conocimientos básicos (51.5%), mientras que casi un tercio indicaron haber oído hablar del tema sin formación específica (31.0%). En contraste, los niveles intermedios y avanzados fueron poco frecuentes, y la participación en actividades de investigación o desarrollo en IA resultó marginal. Asimismo, se identificó un grupo muy reducido de médicos que nunca habían oído hablar de la IA. Como se muestra en la tabla 3, hubo una marcada concentración de la muestra en los niveles iniciales de conocimiento.

Tabla 3. Distribución de la muestra por nivel de conocimiento en inteligencia artificial

Nivel de conocimiento	n	%
He oído hablar de IA	157	31.0
Conocimientos básicos de IA	261	51.5
Conocimientos intermedios de IA	72	14.2
Conocimientos avanzados de IA	8	1.6
Investigación/desarrollo activo con IA	5	1.0
Nunca he oído hablar de IA	4	0.8
Total	507	100.0

IA: inteligencia artificial.

En relación con la preferencia entre el juicio médico y el asistido por IA, una amplia mayoría de los participantes indicaron que debe prevalecer el juicio clínico del profesional (82.6%), mientras que las posturas alternativas mostraron una frecuencia considerablemente menor, incluyendo la priorización de la decisión del paciente o de la propia IA. Respecto a las principales preocupaciones asociadas al uso de IA en medicina, las más señaladas se vincularon con limitaciones en la empatía y en la adaptación a la complejidad de los casos clínicos, concentrando aproximadamente un tercio de las respuestas. En cuanto a la asignación de responsabilidad legal ante eventos adversos, la opción más frecuente fue la atribución al médico tratante (40.4%) (Tabla 4).

Análisis exploratorio de preocupaciones y actitudes hacia la IA

Edad y percepción de reemplazo laboral por la IA

Al analizar las proporciones dentro de cada grupo etario (porcentajes por fila), la percepción sobre un eventual reemplazo del trabajo médico por la IA resultó descriptivamente similar entre ambos grupos. El desacuerdo con dicha afirmación alcanzó el 69.4% entre los médicos de 40 años o menos –el 40.2% «en desacuerdo» y el 29.2% «totalmente en desacuerdo»– y el 71.3% entre los mayores de 40 años –42.7% y 28.6%, respectivamente–. La postura neutral («ni de

Tabla 4. Análisis de juicio médico frente a inteligencia artificial, preocupaciones éticas y responsabilidad

Análisis	n	%
Juicio médico vs. juicio IA		
Juicio médico	419	82.6
Opinión de la IA	10	2.0
Elección del paciente	46	9.1
No lo sé	32	6.3
Total	507	100.0
Preocupación por el uso de la IA en medicina		
Es difícil aplicarla a temas controvertidos	48	9.5
No es lo suficientemente flexible para cada paciente	146	28.8
No se puede utilizar en situaciones imprevistas por información inadecuada	79	15.6
Baja capacidad para considerar el bienestar emocional del paciente	153	30.2
Desarrollada con poca experiencia clínica	25	4.9
No lo sé	56	11.0
Total	507	100.0
Responsabilidad ante eventos adversos		
Médico a cargo	205	40.4
Paciente que consintió	30	5.9
Centro de salud	49	9.7
Políticas de salud pública del país	97	19.1
Empresa que creó la IA	85	16.8
No lo sé	41	8.1
Total	507	100.0

IA: inteligencia artificial.

acuerdo ni en desacuerdo») fue del 19.6% en los médicos más jóvenes y del 13.1% en los de mayor edad, mientras que el acuerdo («de acuerdo» y «totalmente de acuerdo») correspondió al 11.0 % y al 15.6 %, respectivamente. La prueba de χ^2 de Pearson no evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la percepción de reemplazo laboral por la IA (χ^2 [4, n = 507] = 5.76; p = 0.218), con un tamaño del efecto pequeño (V de Cramer = 0.107). En consecuencia, la opinión sobre el posible reemplazo del trabajo médico por la IA no difiere de forma significativa según el grupo etario (Tabla 5).

Grupos más preocupados por los riesgos de la IA

En la muestra total, el 51.9% de los médicos presentaron una actitud negativa hacia la IA, según el índice exploratorio de actitud. Al desagregar por especialidad, las mayores prevalencias se observaron en medicina interna (70.2%; 33/47) y pediatría (66.7%; 4/6); en los intensivistas, la prevalencia fue del 50.0% (1/2), valor ligeramente inferior al global. Estas cifras deben interpretarse con cautela por el reducido número de participantes en algunas especialidades, por lo que no se establece una jerarquía entre ellas.

En relación con la edad, los médicos menores de 30 años presentaron la mayor proporción de actitudes negativas (34.8%), seguidos por los grupos de 36-41 años (27.0%) y 50-58 años (27.3%). Este patrón indica que las preocupaciones éticas y legales asociadas a la IA no se restringen a los médicos de mayor edad, sino que también están presentes en profesionales jóvenes.

Entre los participantes con actitud negativa hacia la IA, las principales preocupaciones identificadas fueron la limitada capacidad de empatía de los sistemas de IA (29.2%), la dificultad para enfrentar situaciones clínicas imprevistas (30.9%) y la incertidumbre en torno a la responsabilidad legal ante posibles errores. En este último aspecto, el 42.7% consideraron que la responsabilidad debería recaer en la empresa desarrolladora, seguido por el 22.7% que señalaron al sistema de salud.

En conjunto, estos resultados descriptivos sugieren que las preocupaciones frente al uso de la IA son más frecuentes en los profesionales jóvenes y en aquellos clasificados con una actitud general negativa, según el índice exploratorio utilizado, sin que las diferencias por especialidad permitan establecer un ordenamiento robusto dado el reducido tamaño de algunos subgrupos.

Análisis inferenciales

Conocimiento en IA y edad

El análisis realizado revela que existe una asociación estadísticamente significativa entre la edad de los participantes y su nivel de conocimiento sobre la IA. Específicamente, la prueba de χ^2 de Pearson (χ^2 = 40.323; gl = 5; p < 0.001) indica que las diferencias observadas en los niveles de conocimiento no son atribuibles al azar.

En cuanto a la fuerza de esta asociación, las medidas simétricas muestran un valor de phi = 0.197 y V de Cramer = 0.197, ambos con una significación aproximada de p < 0.001, lo que sugiere que la relación es débil a moderada. Estos resultados indican que, si bien la edad se asocia con el nivel de conocimiento sobre IA, dicha asociación no es exclusiva y probablemente también contribuyan otros factores.

En términos prácticos, se observa que los participantes de 35 años o menos se concentran mayormente

Tabla 5. Percepción sobre el eventual reemplazo del trabajo médico por la inteligencia artificial, según grupo de edad (n = 507)

Grupo de edad (años)	Considera que la IA podría reemplazar su trabajo					Total
	Totalmente en desacuerdo	En desacuerdo	Ni de acuerdo ni en desacuerdo	De acuerdo	Totalmente de acuerdo	
≤ 40						
n	88	121	59	28	5	301
%	29.2%	40.2%	19.6%	9.3%	1.7%	100.0%
> 40						
n	59	88	27	29	3	206
%	28.6%	42.7%	13.1%	14.1%	1.5%	100.0%
Total						
n	147	209	86	57	8	507
%	29.0%	41.2%	17.0%	11.2%	1.6%	100.0%

Porcentajes calculados por fila (dentro de cada grupo etario). Prueba de χ^2 de Pearson: χ^2 (4, n = 507) = 5.76; p = 0.218; V de Cramer = 0.107.

en los niveles básicos o iniciales de conocimiento, mientras que los de 36 años o más presentan una mayor proporción de conocimientos intermedios y avanzados, e incluso presencia (aunque baja) en el ámbito de investigación o desarrollo activo en IA. Sin embargo, también es en este grupo donde se encuentran los pocos casos de personas que nunca han oído hablar de la IA.

Modelo de regresión logística binaria para el uso de IA en la práctica médica

El modelo de regresión logística binaria y exploratorio fue estimado con la totalidad de la muestra analítica (n = 507), sin valores perdidos, e incluyó 177 eventos correspondientes al uso de IA en la práctica médica, lo que representa una prevalencia del 34.9%. La prueba ómnibus del modelo fue estadísticamente significativa (χ^2 = 132.998; gl = 20; p < 0.001).

Los pseudocoeficientes de determinación mostraron valores de R^2 de Cox y Snell = 0.231 y R^2 de Nagelkerke = 0.318. La convergencia se alcanzó en cinco iteraciones.

La evaluación de la calibración mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow mostró un adecuado ajuste del modelo (χ^2 = 4.258; gl = 8; p = 0.833). En cuanto a la capacidad discriminativa, el AUC fue de 0.790 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.749-0.831; p < 0.001) (Fig. 1).

En la figura 1 se observa la curva ROC del modelo de regresión logística para el uso de IA en la práctica médica. Se halló un AUC de 0.790, lo que indica una adecuada capacidad discriminativa. La tabla de

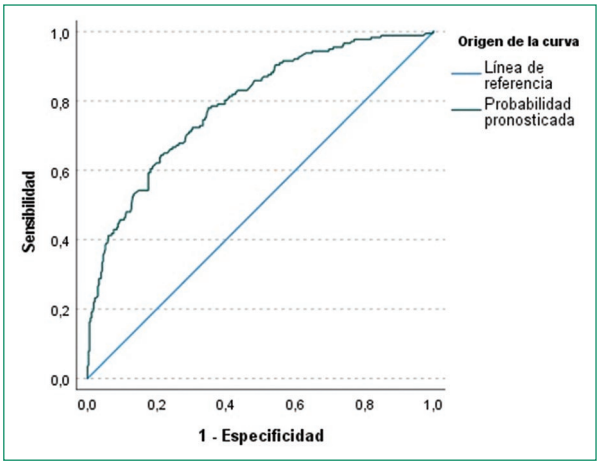


Figura 1. Curva ROC del modelo de regresión logística para el uso de inteligencia artificial en la práctica médica. Se muestra el área bajo la curva (AUC = 0.790), lo que indica una adecuada capacidad discriminativa.

clasificación, utilizando un punto de corte de 0.50, mostró una sensibilidad del 50.3%, una especificidad del 87.3% y una exactitud global del 74.4%.

El análisis multivariado evidenció que la familiaridad con la IA se asoció con mayor probabilidad de uso (*odds ratio* [OR]: 5.32; IC 95%: 3.39-8.37). La recomendación del uso de IA entre colegas también se asoció con mayor probabilidad de adopción (OR: 9.09; IC 95%: 2.18-37.82). Asimismo, el estatus profesional de médico en formación se asoció con mayor probabilidad de uso en comparación con la categoría de referencia (OR: 3.35; IC 95%: 2.10-5.34).

En contraste, la atribución de responsabilidad por eventos adversos al creador de la IA se asoció con

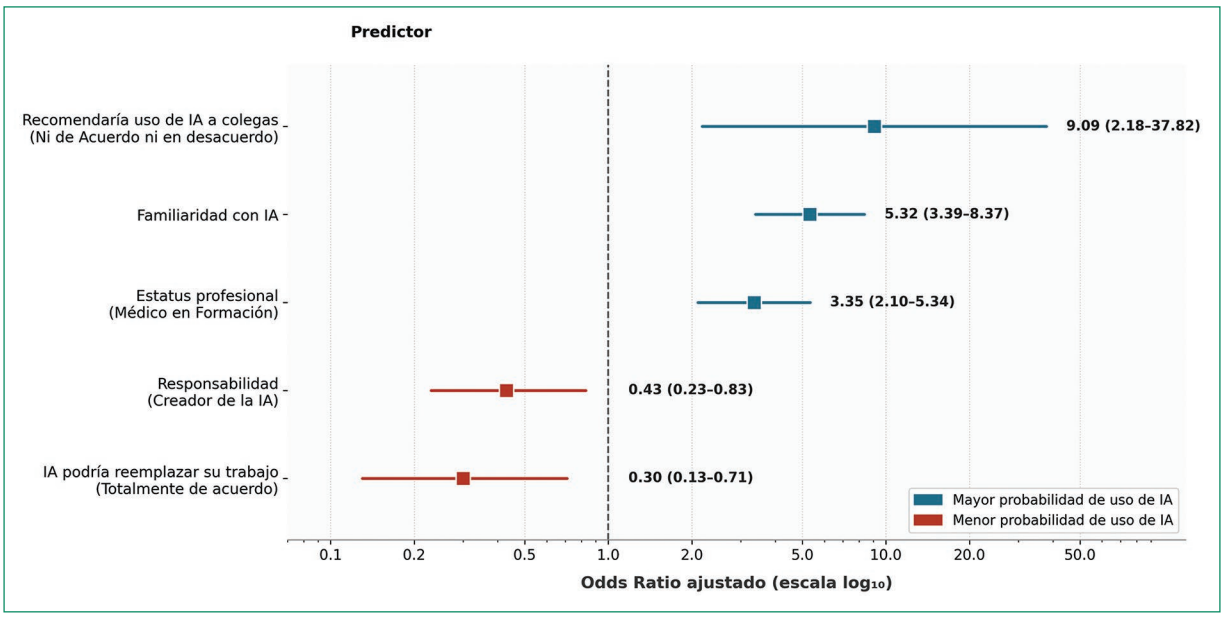


Figura 2. *Forest plot* del modelo de factores asociados al uso de inteligencia artificial (IA) en la práctica médica. Se presentan las *odds ratio* (OR) ajustadas con sus intervalos de confianza del 95% para las variables incluidas en el modelo de regresión logística binaria. La línea vertical representa OR = 1 (ausencia de efecto). Los valores de OR > 1 indican mayor probabilidad de uso de IA, mientras que valores < 1 indican menor probabilidad. Se observan asociaciones significativas para familiaridad con la IA, recomendación entre colegas, estatus profesional (médico en formación), atribución de responsabilidad al creador de la IA y percepción de reemplazo laboral.

menor probabilidad de adopción (OR: 0.43; IC 95%: 0.23-0.83), al igual que la percepción de que la IA podría reemplazar el trabajo médico (OR: 0.30; IC 95%: 0.13-0.71).

El *forest plot* mostró la magnitud y la dirección de las asociaciones ajustadas de los factores incluidos en el modelo, observando asociaciones estadísticamente significativas en aquellos cuyos intervalos de confianza no cruzaron el valor de OR = 1 (Fig. 2).

Modelo conceptual del uso de IA en la práctica médica

Con el fin de integrar los hallazgos en un marco interpretativo, se elaboró un modelo conceptual (Fig. 3) que combina dos niveles de información. Por una parte, los elementos empíricos, derivados directamente del modelo de regresión logística, corresponden a las asociaciones observadas y sus magnitudes. Entre los factores asociados de manera positiva, la familiaridad con la IA (OR: 5.3) y el estatus de médico en formación (OR: 3.3) se asociaron con una mayor probabilidad de uso; la recomendación de su uso entre colegas mostró la asociación de mayor magnitud numérica (OR: 9.1), si bien la amplitud de su intervalo de confianza (IC 95%: 2.18-37.82) obliga a interpretar esta estimación con cautela y desaconseja considerarla el factor de mayor relevancia relativa. En sentido inverso, la atribución de responsabilidad al desarrollador de la IA ante eventos adversos (OR: 0.43) y la percepción de que esta tecnología podría reemplazar el trabajo médico (OR: 0.30) se asociaron con una menor probabilidad de adopción.

Por otra parte, los elementos teóricos –la organización de estas variables en dominios cognitivo, social y organizativo, así como las etiquetas conceptuales de percepción de facilidad, influencia social y condiciones facilitadoras– no fueron medidos como constructos formales en este estudio, sino que corresponden a la adaptación de los marcos TAM y UTAUT, empleados aquí como estructura interpretativa. En consecuencia, el esquema no debe leerse en su totalidad como evidencia empírica del estudio; las magnitudes de asociación constituyen resultados propios, mientras que la arquitectura conceptual que las organiza representa un marco teórico de referencia que facilita su interpretación y orienta futuras investigaciones (Fig. 3).

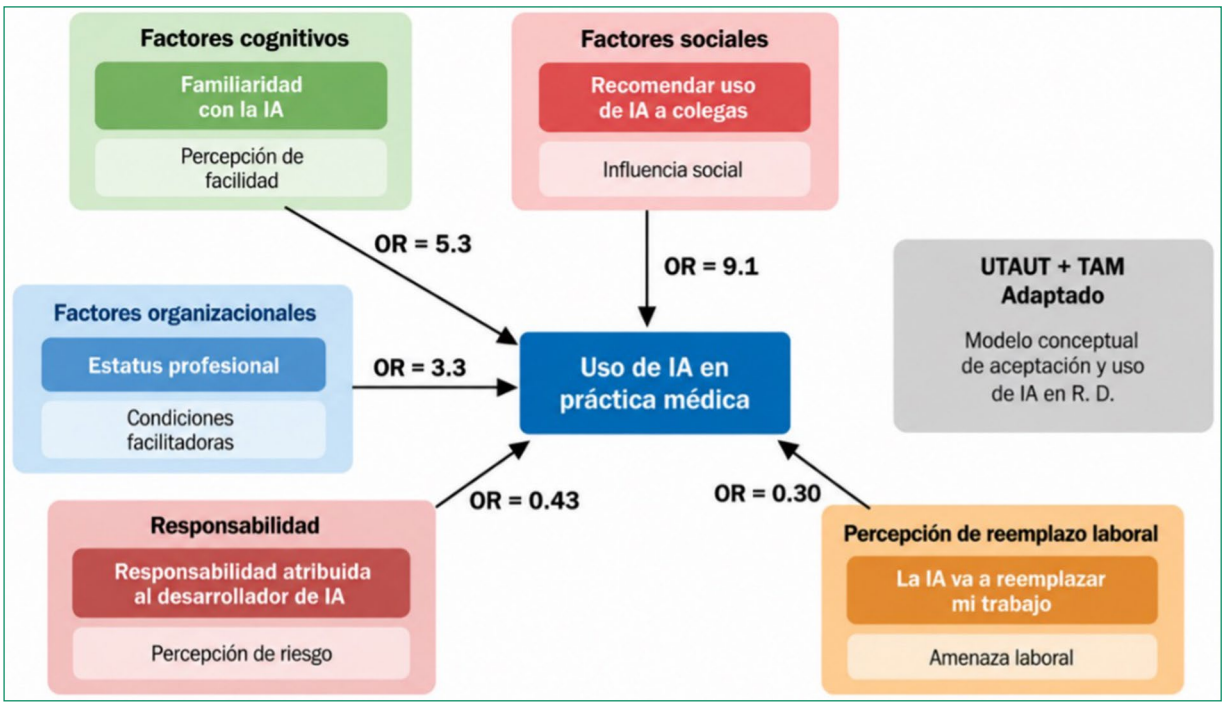


Figura 3. Modelo conceptual del uso de inteligencia artificial (IA) en la práctica médica basado en UTAUT y TAM. Se presentan las odds ratio (OR) ajustadas del modelo logístico: familiaridad con la IA (OR: 5.3), recomendación entre colegas (OR: 9.1) y estatus profesional (OR: 3.3) se asocian con mayor uso; atribución de responsabilidad al desarrollador (OR: 0.43) y percepción de reemplazo laboral (OR: 0.30) se asocian con menor uso.

Discusión

El presente estudio identificó que el uso de IA en la práctica médica dominicana se asocia principalmente con factores sociales, formativos y cognitivos. La asociación de mayor magnitud correspondió a la recomendación entre colegas, lo que resalta el peso del componente social en la adopción, en concordancia con los marcos TAM y UTAUT. El estatus de médico en formación se asoció de forma robusta con un mayor uso, coherente con estudios recientes en residentes, y la familiaridad previa también mostró una asociación positiva, aunque sujeta a posible bidireccionalidad. En sentido inverso, la atribución de responsabilidad y la percepción de reemplazo laboral se asociaron con una menor adopción. En conjunto, estos hallazgos configuran un proceso multidimensional en el que los factores sociales y formativos predominan sobre los estrictamente demográficos.

Dado el diseño transversal del estudio, los resultados deben interpretarse como asociaciones y no como relaciones causales.

Estudios realizados en Malasia y Brasil han identificado expectativas favorables hacia la incorporación de inteligencia artificial en la práctica médica, aunque persisten preocupaciones relacionadas con su implementación clínica, regulación y posibles efectos sobre las competencias profesionales[23,24].

En el análisis descriptivo, las mayores proporciones observadas de actitudes negativas hacia la IA correspondieron a medicina interna (70,2%; 33/47) y pediatría (66,7%; 4/6), mientras que en cuidados intensivos fue del 50,0% (1/2). Sin embargo, debido al reducido tamaño muestral de algunas especialidades, estos resultados deben interpretarse con cautela y no permiten establecer diferencias concluyentes entre disciplinas. Aunque estudios internacionales han descrito diferencias en la aceptación de la IA según el contexto profesional[23,24], nuestros datos no permiten establecer una jerarquía robusta entre especialidades.

Un hallazgo de particular interés fue la asociación entre el estatus de médico en formación y una mayor probabilidad de uso de IA (OR: 3.35; IC 95%: 2.10-5.34). A diferencia de otras estimaciones del modelo, esta asociación se caracterizó por un intervalo de confianza estrecho, lo que sugiere una estimación estable y refuerza su relevancia. Este patrón es coherente con

lo reportado por Cabrol et al.[25] en un estudio transversal francés de diseño metodológico comparable, que documentó una mayor familiaridad y más uso de IA entre los residentes de medicina de familia que entre sus médicos supervisores, evidenciando diferencias generacionales en la aceptación tecnológica.

Diversas explicaciones plausibles podrían dar cuenta de este resultado. En primer lugar, los médicos en formación han transitado su educación en un entorno de mayor exposición a herramientas digitales y de IA generativa, lo que podría traducirse en una adopción más natural de estas tecnologías. En segundo lugar, la formación reciente y el contacto cotidiano con tareas académicas –búsqueda bibliográfica, redacción y estudio de casos– favorecerían un uso instrumental frecuente de la IA con fines de aprendizaje. En tercer lugar, los profesionales en etapas tempranas de su carrera podrían presentar una menor resistencia al cambio y una mayor disposición a experimentar con nuevas herramientas. Resulta notable que este hallazgo, vinculado al rol formativo, coexista con la mayor cautela actitudinal observada en los médicos más jóvenes, lo que sugiere que la propensión al uso de IA respondería más a la etapa formativa y a la exposición académica que a la edad cronológica en sí misma. Este resultado tiene una implicación práctica directa: los programas de residencia constituyen un escenario privilegiado para la incorporación estructurada de competencias en IA, dado que sus integrantes ya muestran una mayor receptividad hacia estas herramientas.

Los análisis descriptivos mostraron variaciones en algunas percepciones según la edad y la especialidad. Sin embargo, no se identificó una asociación estadísticamente significativa entre el grupo etario y la percepción de reemplazo laboral. Estudios previos han destacado la importancia de la experiencia clínica y la exposición a estas tecnologías en la formación de actitudes[26,27]. Las preocupaciones éticas identificadas en la muestra, particularmente la limitada capacidad de empatía de los sistemas de IA y las dificultades para responder a situaciones clínicas complejas, deben interpretarse sin atribuir diferencias concluyentes a especialidades específicas, debido al reducido tamaño de algunos subgrupos. La literatura describe inquietudes similares en áreas donde el juicio clínico contextual y la relación médico-paciente son fundamentales[28,29], destacando la necesidad de marcos éticos y legales robustos que acompañen la adopción tecnológica. Estos hallazgos refuerzan que la implementación de IA debe integrar no solo formación técnica, sino también estrategias orientadas a abordar explícitamente las preocupaciones éticas y de responsabilidad percibidas por los profesionales.

Los resultados indican una preferencia por el juicio médico tradicional sobre el asistido por IA, con el objetivo de preservar la autonomía clínica y la centralidad de la relación médico-paciente. Aunque un estudio realizado en Alemania muestra una mayor apertura hacia la IA, esta se limita a contextos con supervisión humana y marcos regulatorios sólidos. En contraste, en nuestro entorno predomina una atribución individual de la responsabilidad al médico tratante, lo que podría frenar la integración de la IA, especialmente en escenarios clínicos complejos[30].

La edad se asocia parcialmente con el nivel de conocimiento en IA, observándose una mayor formación en médicos de mayor edad y unos niveles iniciales en los más jóvenes, lo que resalta la necesidad de estrategias educativas diferenciadas según la etapa profesional y sugiere que otros factores, como la formación, la experiencia y el acceso a actualización continua, pueden influir de manera relevante en dicha competencia.

Nivel de conocimiento sobre IA

Los hallazgos de este estudio evidencian patrones que coinciden en gran medida con la literatura internacional, pero también muestran especificidades del contexto dominicano que resultan esenciales para comprender la adopción de la IA en la práctica médica nacional. En cuanto al nivel de conocimiento, la muestra mostró un predominio de habilidades básicas y una proporción mínima de formación avanzada, lo que reproduce lo documentado en un metaanálisis reciente[31], en el que el aprendizaje pasivo y no estructurado predominó entre los médicos de atención primaria. Esta coincidencia subraya la existencia de una brecha sustancial en alfabetización digital, concordante con hallazgos provenientes de otros países de bajos y medianos ingresos, como los de un estudio realizado en Pakistán[32], donde menos de una quinta parte de los médicos reportaron un nivel adecuado de familiaridad con la IA. En conjunto, estos resultados acentúan la urgente necesidad de desarrollar programas educativos formales y sistemáticos, tanto en la formación de grado como en la educación médica continua, que permitan fortalecer las competencias digitales indispensables para una adopción efectiva y segura de estas tecnologías.

Respecto a las actitudes hacia la IA, la tendencia general observada fue positiva, coincidiendo con estudios previos que describen un entusiasmo creciente

por la aplicación clínica de la IA. Sin embargo, nuestra población manifestó reservas más marcadas, centradas en aspectos éticos, emocionales y clínicos. La falta de empatía de los sistemas de IA, su rigidez ante escenarios imprevistos y la preocupación por la responsabilidad legal fueron señalamientos recurrentes, lo que refleja un tipo de cautela diferente de la encontrada en contextos con mayor madurez digital, donde predominan las preocupaciones de gobernanza, privacidad y equidad. Esta diferencia puede interpretarse como reflejo de una práctica clínica dominicana fuertemente centrada en la relación médico-paciente, en la que el componente emocional constituye un factor asociado y relevante de la percepción profesional[28,33-37].

La percepción del posible reemplazo profesional por la IA constituye un hallazgo relevante. En ambos grupos etarios predominó el desacuerdo con la posibilidad de que la IA reemplazara el trabajo médico (69,4% en ≤ 40 años y 71,3% en > 40 años). Sin embargo, no se identificó una asociación estadísticamente significativa entre la edad y esta percepción ($\chi^2 = 5,76$; $p = 0,218$; V de Cramer = 0,107; tabla 5). Por tanto, los resultados no permiten establecer diferencias generacionales concluyentes. En conjunto, los hallazgos sugieren una percepción predominante de la IA como herramienta complementaria, más que sustitutiva, del juicio clínico humano, en concordancia con la literatura previa[29,33,34,37].

En términos de preocupaciones éticas, clínicas y legales, los resultados de nuestro estudio coinciden con las categorías más amplias identificadas en revisiones globales[28,35].

La falta de confianza, la opacidad algorítmica, los riesgos de sesgos y la ausencia de marcos regulatorios han sido señalados internacionalmente como barreras críticas. En nuestra muestra, estas preocupaciones se reflejaron de manera más concreta en la incertidumbre sobre la asignación de responsabilidad legal ante errores asistidos por IA, en la duda sobre la capacidad de los algoritmos para manejar situaciones clínicas complejas y en la necesidad de transparencia en los procesos de decisión clínica automatizada. La atribución predominante de la responsabilidad legal al médico tratante refleja probablemente una cultura paternalista que, pese a actitudes favorables hacia la IA, constituye una barrera clave para su adopción, al intensificar el temor a asumir de forma individual los riesgos legales en ausencia de marcos regulatorios claros.

Cabe precisar que la magnitud de las OR no debe interpretarse como una jerarquía de importancia entre los factores, dado que dichos valores dependen de la escala, la distribución y la categoría de referencia de cada variable, y no son directamente comparables entre predictores de distinta naturaleza. Por ello, los resultados se describen en términos de dirección y magnitud de asociación, sin establecer un ordenamiento de relevancia.

Modelo

Los hallazgos del presente estudio muestran que la adopción de IA en la práctica médica se asocia principalmente con factores cognitivos y sociales, en concordancia con la evidencia internacional reciente. En este sentido, nuestros resultados coinciden con lo descrito por Heinrichs et al.[24], quienes demostraron que la adopción de tecnologías basadas en IA entre médicos depende no solo de aspectos técnicos, sino también de factores conductuales, percepciones clínicas y niveles de confianza en su integración en la práctica real. De manera similar, Alhur et al.[38] reportaron actitudes generalmente favorables hacia la IA, aunque con persistencia de barreras relacionadas con formación insuficiente, preocupaciones éticas y limitaciones estructurales, lo que resulta concordante con nuestros hallazgos sobre el papel de la responsabilidad percibida y la amenaza laboral como factores inhibidores de la adopción. Asimismo, la fuerte asociación observada entre la familiaridad con la IA y su uso efectivo coincide con lo señalado por Mertoğlu et al.[39], quienes documentaron que los déficits en conocimiento técnico y competencias prácticas constituyen obstáculos relevantes para la implementación clínica de estas tecnologías. No obstante, debe considerarse que la variable «familiaridad con la IA» fue evaluada mediante un ítem de autopercepción («¿Está de acuerdo en que tiene buena familiaridad con la IA?»), lo que introduce un problema de bidireccionalidad inherente al diseño transversal: si bien una mayor familiaridad podría facilitar la adopción de IA, el uso previo de estas herramientas también podría haber generado la familiaridad reportada. En consecuencia, la OR estimada (5.32) no permite establecer la dirección causal de esta asociación y debe interpretarse exclusivamente como una medida de covariación entre ambas variables en el momento de la medición. Serán necesarios estudios longitudinales para determinar si la familiaridad precede causalmente al uso o si ambas variables se refuerzan mutuamente en un proceso de retroalimentación positiva.

Aunque el modelo presentó una capacidad discriminativa aceptable (AUC = 0.790), su sensibilidad fue del 50.3%, lo que indica que identificó de manera correcta

solo cerca de la mitad de los médicos que utilizaban IA en su práctica. Esto supone una capacidad limitada para detectar los casos positivos y podría clasificar erróneamente como no usuarios a una proporción considerable de médicos que sí emplean estas tecnologías, lo que restringe su utilidad práctica. Por ello, sus resultados deben interpretarse con fines exploratorios y no como una herramienta autónoma de clasificación o de toma de decisiones. La reducción del umbral de clasificación podría aumentar la sensibilidad, aunque a costa de una posible disminución de la especificidad. Investigaciones posteriores deberán evaluar puntos de corte alternativos, incorporar predictores adicionales y realizar procesos de validación externa.

Estos hallazgos también son coherentes con lo reportado por Pedro et al.[35], quienes describieron que la adopción de IA entre médicos europeos se asocia con la experiencia previa y la exposición tecnológica, junto con persistentes preocupaciones éticas y regulatorias. En la misma línea, la elevada magnitud de asociación observada para la recomendación entre colegas respalda el papel del componente social en la aceptación tecnológica, lo que resulta consistente con evidencia previa que identifica la influencia social como uno de los predictores más robustos de la intención de uso de IA entre profesionales de la salud, junto con la confianza y el riesgo percibido como moduladores centrales de su adopción[28]. Finalmente, la adopción de la IA en salud sigue siendo desigual por barreras éticas, tecnológicas, regulatorias y sociales, en coherencia con nuestros resultados; no obstante, nuestro estudio añade que los factores cognitivos, sociales y organizativos –en especial la recomendación entre colegas y la confianza profesional– se asocian de manera relevante con la adopción en el contexto latinoamericano[40,41].

Nuestros hallazgos también se alinean con marcos internacionales recientes, como el consenso FUTURE-AI, que destaca la explicabilidad, la robustez y la gobernanza como pilares para la adopción clínica de la IA[42]. En nuestro estudio, las preocupaciones sobre responsabilidad legal, la preferencia por el juicio clínico y la asociación negativa entre percepción de reemplazo laboral y uso de IA reflejan la centralidad de la confianza profesional y la supervisión humana en su implementación, en consonancia con la literatura sobre confianza en la IA[43-45]. En el contexto latinoamericano, estos resultados dialogan con iniciativas regionales orientadas a fortalecer la gobernanza y la adopción responsable de la IA en los sistemas de salud.

Generalización de los hallazgos

La extrapolación de estos resultados a otros países latinoamericanos debe realizarse con cautela debido a la heterogeneidad regional en digitalización sanitaria, infraestructura tecnológica y formación en competencias digitales. La prevalencia de uso de IA observada es dependiente del contexto y del método de reclutamiento, por lo que no debe generalizarse directamente. En cambio, las asociaciones entre factores cognitivos, sociales y actitudinales y el uso de IA, sustentadas en modelos consolidados de aceptación tecnológica (TAM y UTAUT), podrían ser transferibles a contextos similares. Estos hallazgos constituyen un punto de partida para futuros estudios multicéntricos que evalúen la influencia de las diferencias estructurales entre los sistemas de salud sobre la adopción de la IA.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Este estudio aporta evidencia original sobre los factores asociados al uso de IA en la práctica médica en la República Dominicana, mediante un enfoque integral que incorpora variables sociodemográficas, formativas y actitudinales. Entre sus fortalezas destacan el tamaño muestral (n = 507), la diversidad profesional de los participantes, un instrumento validado por expertos y un análisis multivariable basado en marcos consolidados (TAM y UTAUT), lo que aporta evidencia relevante de un contexto latinoamericano subrepresentado.

Entre las limitaciones, el muestreo no probabilístico por WhatsApp pudo introducir un sesgo de selección por afinidad tecnológica, sobreestimando la prevalencia de uso, agravado por el predominio de la atención primaria. El diseño transversal impide establecer causalidad, sin descartar causalidad inversa, y el autorreporte de la variable dependiente y varios factores no permite descartar un sesgo de deseabilidad social en la misma dirección. El uso de IA se midió como un desenlace binario y agregado, sin distinguir aplicaciones administrativas de las de impacto clínico. La subescala de actitud mostró baja consistencia interna (α = 0.545), y variables como la familiaridad, la recomendación entre colegas y el uso de IA podrían reflejar dimensiones de un mismo proceso de adopción, por lo que sus asociaciones expresan un fenómeno multidimensional más que efectos separables. Finalmente, la razón de eventos por variable (8.85), algo inferior al umbral clásico de 10, pudo ampliar los intervalos de confianza de variables con baja frecuencia –como la recomendación entre colegas–, aunque el modelo

global mostró un ajuste y una discriminación adecuados. Estas limitaciones subrayan la necesidad de estudios longitudinales y multicéntricos con instrumentos validados.

Conclusiones

En coherencia con el objetivo planteado, este estudio identificó los factores individuales, profesionales y actitudinales asociados al uso de IA en la práctica médica en la República Dominicana, y permitió construir un modelo exploratorio que respalda el carácter multidimensional del proceso de adopción. Los hallazgos son consistentes con la hipótesis de que dicho proceso responde a la interacción de factores cognitivos, sociales y organizativos. La asociación observada para la recomendación entre colegas concuerda con la relevancia del componente social en la adopción tecnológica descrita en el contexto latinoamericano, mientras que la coexistencia de factores positiva e inversamente asociados evidencia la naturaleza multidimensional del fenómeno y respalda la utilidad del modelo conceptual propuesto. Dado el diseño transversal, estos hallazgos deben interpretarse como asociaciones y no como relaciones causales, sin que pueda descartarse la causalidad inversa entre las variables actitudinales y el uso de IA. Futuras investigaciones longitudinales y multicéntricas permitirán evaluar la evolución de la adopción y validar estos hallazgos en distintos contextos sanitarios.

Implicaciones para la práctica

A modo de implicaciones potenciales –y no de conclusiones directas del estudio–, las asociaciones observadas sugieren líneas de acción concretas. La influencia de la recomendación entre colegas respalda el desarrollo de estrategias de difusión basadas en redes de líderes de opinión clínicos, que aprovechen los canales de influencia entre pares. La mayor propensión al uso entre los médicos en formación, frente a la menor adopción de los especialistas ya graduados, sugiere priorizar la alfabetización en IA dirigida a estos últimos e incorporar contenidos estructurados sobre IA en los programas de residencia. La asociación entre la familiaridad y el uso refuerza la utilidad de la formación continua orientada a fortalecer competencias digitales prácticas. Por último, dado que la atribución de responsabilidad ante eventos adversos y la percepción de reemplazo laboral se asociaron con una menor adopción, resulta pertinente establecer marcos institucionales que definan la responsabilidad profesional en el uso de IA y aborden de manera explícita las preocupaciones éticas y laborales de los profesionales. Estas orientaciones requieren confirmación mediante estudios de diseño longitudinal.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que se utilizó ChatGPT 5.0 para la creación de figuras, tablas y pies de tablas, y para la corrección gramatical.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/RIAC.26000016. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

1. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. Nat Med. 2019;25:44-56.
2. Rajkomar A, Dean J, Kohane I. Machine learning in medicine. N Engl J Med. 2019;380:1347-58.
3. Jiang F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. Stroke Vasc Neurol. 2017;2:230-43. doi: 10.1136/svn-2017-000101.
4. He J, Baxter SL, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. Nat Med. 2019; 25:30-6.
5. Pinto dos Santos D, Giese D, Brodehl S, Chon SH, Staab W, Kleinert R, et al. Medical students' attitude towards artificial intelligence: a multicentre survey. Eur Radiol. 2019;29:1640-6. doi: 10.1007/s00330-018-5601-1.
6. Oh S, Kim JH, Choi SW, Lee HJ, Hong J, Kwon SH. Physician confidence in artificial intelligence: an online mobile survey. J Med Internet Res. 2019;21:e12422. doi: 10.2196/12422.
7. Choudhury A, Elkefi S. Factors influencing clinicians' willingness to use an AI-based clinical decision support system. Front Digit Health. 2022;4:920662. doi: 10.3389/fdgth.2022.920662.

8. World Health Organization. Global strategy on digital health 2020–2025. Geneva: WHO; 2021.
9. World Health Organization. Ethics and governance of artificial intelligence for health. Geneva: WHO; 2021.
10. Zanardo M, Visser JJ, Colarieti A, Cuocolo R, Klontzas ME, Pinto dos Santos D, et al. Impact of AI on radiology: a EuroAIM/EuSoMII 2024 survey among members of the European Society of Radiology. Insights Imaging. 2024;15:240. doi: 10.1186/s13244-024-01801-w.
11. Oremule B, Saunders GH, Kluk K, d'Elia A, Bruce IA. Understanding, experience and attitudes towards artificial intelligence technologies for clinical decision support in hearing health: a mixed-methods survey of healthcare professionals in the UK. J Laryngol Otol. 2024;138:928-35. doi: 10.1017/S0022215124000550.
12. Poon EG, Lemak CH, Rojas JC, Guptill J, Classen D. Adoption of artificial intelligence in healthcare: survey of health system priorities, successes, and challenges. J Am Med Inform Assoc. 2025;32:1093-100. doi: 10.1093/jamia/ocaf065.
13. Busch F, Hoffmann L, Xu L, Zhang LJ, Hu B, García-Juárez I, et al. Multinational attitudes toward AI in health care and diagnostics among hospital patients. JAMA Netw Open. 2025;8:e2514452.
14. Pan American Health Organization. Inteligencia artificial en salud pública: desafíos y oportunidades. Washington, D.C.: PAHO; 2023.
15. Organisation for Economic Co-operation and Development. Artificial intelligence and the health workforce: perspectives from medical associations. OECD Health Working Papers No. 28. Paris: OECD; 2024. doi: 10.1787/9a31d8af-en.
16. Comisión Económica para América Latina y el Caribe; Centro Nacional de Inteligencia Artificial. Índice Latinoamericano de Inteligencia Artificial (ILIA) 2024. Santiago: CEPAL/CENIA; 2024. Disponible en: https://cepal.org/es/notas/ilia-2024.
17. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO). Recommendation on the ethics of artificial intelligence. Paris: UNESCO; 2021. Disponible en: https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000381137.
18. Organisation for Economic Co-operation and Development. AI in health: huge potential, huge risks. Paris: OECD; 2024.
19. Nouri Kandany V. El futuro de la medicina en la era de gemelos digitales. Revista Argentina de Medicina. 2024;12:1-7.
20. Valdez Disla A, Nouri Kandany V, Valdez P. El desempeño del ChatGPT en la resolución de un examen de residencia médica: ¿un indicador de la evolución de inteligencia artificial en educación médica? Ciencia y Salud. 2024;8:1-8.
21. Valdez PR, Nouri Kandany V. Inteligencia artificial en medicina: retos éticos y recomendaciones desde Latinoamérica. Rev Argent Med. 2025;13:195-9. doi: 10.61222/29pdam47.
22. Mat Reffien MA, Selamat EM, Sobri HNM, Mohamed Hanan MF, Abas MI, Mohd Ishak MF, et al. Physicians' attitude towards artificial intelligence in medicine, their expectations and concerns: an online mobile survey. Malays J Public Health Med. 2021;21:181-9. doi: 10.37268/mjphm/vol.21/no.1/art.742.
23. Giavina-Bianchi M, Amaro E Jr, Machado BS. Medical expectations of physicians on AI solutions in daily practice: cross-sectional survey study. JMIRx Med. 2024;5. doi:10.2196/50803.
24. Heinrichs H, Kies A, Nagel SK, Kiessling F. Physicians' attitudes toward artificial intelligence in medicine: mixed methods survey and interview study. J Med Internet Res. 2025;27:e74187. doi: 10.2196/74187.
25. Cabrol A, Portet F, Escourrou E, Dupouy J, Delahaye M, Oustric S. Artificial intelligence in family medicine: a comparative study of use, attitudes, ethics, and training needs between residents and supervisors. Fam Med. 2026;58:427-33. doi: 10.22454/FamMed.2026.939793.
26. Alrashed FA, Ahmad T, Alsabih AO, Mahmoud S, Almurdi MM, Abdulghani HM. Exploring medical doctors' confidence in artificial intelligence: the role of specialty, experience, and perceived job security. Healthcare (Basel). 2025;13:2377. doi: 10.3390/healthcare13182377.
27. Vo V, Chen G, Aquino YSJ, Carter SM, Do QN, Woode ME. Multi-stakeholder preferences for the use of artificial intelligence in healthcare: a systematic review and thematic analysis. Soc Sci Med. 2023;338:116357. doi: 10.1016/j.socscimed.2023.116357.
28. Doraiswamy PM, Blease C, Bodner K. Artificial intelligence and the future of psychiatry: insights from a global physician survey. Artif Intell Med. 2020;102:101753. doi: 10.1016/j.artmed.2019.101753.
29. Arvai N, Katonai G, Meskó B. Health care professionals' concerns about medical AI and psychological barriers and strategies for successful implementation: scoping review. J Med Internet Res. 2025;27:e66986. doi: 10.2196/66986.
30. Negash S, Gundlack J, Buch C, Apfelbacher T, Schildmann J, Frese T, et al. Physicians' attitudes and acceptance towards artificial intelligence in medical care: a qualitative study in Germany. Front Digit Health. 2025;7:1616827. doi: 10.3389/fdgth.2025.1616827.
31. Abdulazeem H, Meckawy R, Schwarz S, Novillo-Ortiz D, Klug S. Knowledge, attitude, and practice of primary care physicians toward clinical AI-assisted digital health technologies: systematic review and meta-analysis. Int J Med Inform. 2025;201:105945. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2025.105945.
32. Umer M, Naveed A, Maryam Q, Malik AR, Bashir N, Kandel K. Investigating awareness of artificial intelligence in healthcare among medical students and professionals in Pakistan: a cross-sectional study. Ann Med Surg (Lond). 2024;86:2606-11. doi: 10.1097/MS9.0000000000001957.
33. Al-Medfa MK, Al-Ansari AMS, Darwish AH, Qreeballa TA, Jahrami H. Physicians' attitudes and knowledge toward artificial intelligence in medicine: benefits and drawbacks. Heliyon. 2023;9:e14744. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e14744.
34. Sauerbrei A, Kerasidou A, Lucivero F, Hallowell N. The impact of artificial intelligence on the person-centred, doctor-patient relationship: some problems and solutions. BMC Med Inform Decis Mak. 2023;23:73. doi: 10.1186/s12911-023-02162-y.
35. Pedro AR, Dias MB, Laranjo L, Cunha AS, Cordeiro JV. Artificial intelligence in medicine: a comprehensive survey of medical doctor's perspectives in Portugal. PLoS One. 2023;18:e0290613. doi: 10.1371/journal.pone.0290613.
36. Scheetz J, Rothschild P, McGuinness M, Hadoux X, Soyer HP, Janda M, et al. A survey of clinicians on the use of artificial intelligence in ophthalmology, dermatology, radiology and radiation oncology. Sci Rep. 2021;11:5193. doi: 10.1038/s41598-021-84698-5.
37. da Costa RL, Pereira M, Pereira AA, Canas J, Correia R, Dimande C. Factors influencing the adoption of artificial intelligence in healthcare: a study on the role of knowledge and benefits in clinical and managerial decision-making. Businesses. 2025;5:44. doi: 10.3390/businesses5040044.
38. Alhur AA, Aljuhani AE, Alshmmari HS, Alhur AA. Medical practitioners' perceptions of artificial intelligence in healthcare: a mixed-methods study. J Pioneer Med Sci. 2025;14:213-9. doi: 10.47310/jpms2025140826.
39. Mertoğlu S. Assessing physicians' readiness for medical artificial intelligence. Anatol J Gen Med Res. 2025;35:211-22. doi: 10.4274/anatoljmed.2025.52523.
40. Mohamed G, Eldin Ahmed I, Mohamed A, Parambath SA. Factors influencing healthcare professional adoption of artificial intelligence: a mixed-methods systematic review and meta-analysis. InfoSci. Trend. 2026;3:1-19. doi: 10.61882/ist.202603.11.01.
41. Ahmed MI, Spooner B, Isherwood J, Lane M, Orrock E, Dennison A. A systematic review of the barriers to the implementation of artificial intelligence in healthcare. Cureus. 2023;15:e46454. doi: 10.7759/cureus.46454.
42. Lekadir K, Frangi AF, Porras AR, Glocker B, Cintas C, Langlotz CP, et al. FUTURE-AI: international consensus guideline for trustworthy and deployable artificial intelligence in healthcare. BMJ. 2025;388:e081554. doi: 10.1136/bmj-2024-081554.
43. Vollmer S, Mateen BA, Bohner G, Király FJ, Ghani R, Jonsson P, et al. Machine learning and artificial intelligence research for patient benefit: 20 critical questions on transparency, replicability, ethics, and effectiveness. BMJ. 2020;368:l6927. doi: 10.1136/bmj.l6927.
44. Challen R, Denny J, Pitt M, Gompels L, Edwards T, Tsaneva-Atanasova K. Artificial intelligence, bias and clinical safety. BMJ Qual Saf. 2019;28:231-7. doi: 10.1136/bmjqs-2018-008370.
45. Rocha U, Bonidia R, Kong JD, Dauhajre M, Struchiner C, Goedert G, et al. Democratising artificial intelligence for pandemic preparedness and global governance in Latin American and Caribbean countries. Microb Biotechnol. 2025;18:e70256. doi: 10.1111/1751-7915.70256.

REVISTA INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El momento de un análisis holístico de la derivada aVR en el síndrome coronario agudo

Time for a holistic analysis of lead aVR in acute coronary syndrome

Nelson L. Moreno-Ruíz

Servicio de Cardiología, Clínica Colsanitas S.A., Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia

Resumen

Históricamente relegada a un segundo plano, la derivada aVR se ha consolidado como una herramienta de utilidad diagnóstica y pronóstica en el síndrome coronario agudo. Al ser considerada una derivación «cuasi intracardiaca» que observa la base del corazón, permite detectar isquemia subendocárdica circunferencial grave, característica de la enfermedad del tronco coronario izquierdo (TCI) o multivaso. Los criterios de Yamaji resaltan que un supradesnivel del ST (STE) en aVR, especialmente cuando supera al de V1, es un predictor altamente útil de obstrucción del TCI. Sin embargo, el análisis no debe limitarse al ascenso del ST. Existe una relación en forma de U donde tanto la elevación como la depresión del segmento ST en aVR se asocian con una mayor mortalidad hospitalaria. Asimismo, la presencia de una onda T positiva o isoeléctrica en esta derivada funciona como un predictor independiente de riesgo cardiovascular. Es fundamental que el médico no descarte una oclusión crítica basándose solo en la ausencia de STE en aVR, sino que integre patrones globales del electrocardiograma y la estabilidad hemodinámica del paciente para una evaluación holística.

Palabras clave: *Síndrome coronario agudo. Derivada aVR. Tronco coronario izquierdo. Electrocardiografía. Pronóstico.*

Abstract

Historically relegated to a secondary role, aVR has emerged as a key diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. Owing to its distinctive "quasi-intracardiac" direction facing the base of the heart, it is uniquely positioned to detect severe circumferential subendocardial ischemia, often seen in left main coronary artery (LMCA) or multivessel disease. The Yamaji criteria emphasize that ST-segment elevation (STE) in aVR – particularly when greater than in V1 – is a useful electrocardiographic predictor of acute LMCA obstruction. Beyond ST elevation, the lead abnormalities reveal a U-shaped risk profile: both significant elevation and depression of the ST segment in aVR are linked to increased in-hospital mortality. Furthermore, an "abnormal" positive or isoelectric T wave in aVR (aVRT+) has been identified as an independent predictor of long-term cardiovascular death. Ultimately, clinicians must adopt a holistic approach, recognizing that the absence of STE in aVR does not rule out LMCA occlusion, and must always prioritize global ECG patterns and hemodynamic status.

Keywords: *Acute coronary syndrome. Lead aVR. Left main coronary artery. Electrocardiography. Prognosis.*

Correspondencia:
Nelson L. Moreno-Ruíz
E-mail: neldoctor@yahoo.com

Fecha de recepción: 08-02-2026
Fecha de aceptación: 11-09-2026
DOI: 10.24875/RIAC.26000010

Disponible en internet: 25-11-2026
Rev. interam. cardiol. 2026;3(3):151-158
www.revistainteramericanacardiologia.com

2938-4443 / © 2026 Sociedad Interamericana de Cardiología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Las derivadas unipolares aumentadas de las extremidades (aVR, aVL y aVF), introducidas por Goldberger[1], forman parte del electrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivaciones desde 1942. La derivada aVR, en particular, recibió durante décadas menor atención clínica que sus contrapartes, lo que llevó a que diversas revisiones la denominaran «la derivada olvidada»[2,3]. Sin embargo, la evidencia acumulada en las últimas dos décadas ha posicionado a la aVR como un marcador pronóstico y diagnóstico de primer orden en múltiples escenarios clínicos, por lo que su análisis debería ser sistemático[4].

El fundamento de su utilidad en el síndrome coronario agudo (SCA) radica en su perspectiva anatómica singular: aVR explora la base del corazón desde el polo positivo ubicado en el brazo derecho, proporcionando una visión que ninguna otra derivada convencional ofrece. Esta característica le permite detectar isquemia subendocárdica circunferencial grave, sugestiva de enfermedad del tronco coronario izquierdo (TCI) o de enfermedad coronaria multivaso, cuadros asociados a una elevada mortalidad si no se reconocen y tratan oportunamente.

El trabajo pionero de Papapietro et al.[5] en 1980, realizado en 97 pacientes con SCA, demostró que el supradesnivel del segmento ST (STE) en el ECG se correlaciona directamente con la extensión del territorio isquémico y con la anatomía coronaria confirmada por angiografía. Si bien ese estudio no analizó de manera específica la derivada aVR, estableció el principio fundamental de que la magnitud del STE, el número de derivadas afectadas y la distribución topográfica de los cambios constituyen un «mapa eléctrico» que permite inferir la arteria responsable de la oclusión. Estos conceptos sentaron las bases sobre las cuales las investigaciones posteriores establecerían el rol actual de aVR en el SCA.

El objetivo de esta revisión fue sintetizar la evidencia disponible sobre el valor diagnóstico y pronóstico de la derivada aVR en el SCA, con énfasis en el reconocimiento electrocardiográfico de la oclusión del TCI y la enfermedad multivaso, así como proponer un algoritmo práctico para la aplicación clínica sistemática de sus hallazgos.

Métodos

El presente trabajo corresponde a una revisión narrativa de tema. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS y Cochrane Library, abarcando publicaciones comprendidas entre enero de 1980 y diciembre de 2023. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda (en inglés y español): 'lead aVR', 'aVR ST elevation', 'acute coronary syndrome', 'left main coronary artery occlusion' y 'electrocardiographic recognition', combinados mediante operadores booleanos (AND y OR). Se incluyeron estudios observacionales, ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas que evaluaran el valor diagnóstico o pronóstico de la derivada aVR en el contexto del SCA. Se excluyeron reportes de caso aislados, artículos de opinión sin respaldo empírico y publicaciones no disponibles en texto completo. La selección final incluyó 18 referencias, priorizando aquellas con mayor impacto metodológico y relevancia clínica directa.

Fundamentos electrofisiológicos, vectoriales y su importancia en el síndrome coronario agudo

Bases anatómicas y electrofisiológicas de la derivada aVR

La derivada aVR registra la diferencia de potencial entre el electrodo positivo colocado en el brazo derecho y el potencial promedio de los electrodos de los otros dos miembros. Como señaló el propio Goldberger[1], esta posición confiere a aVR una perspectiva única: observa las variaciones del potencial eléctrico desde la base cardiaca, de forma análoga a lo que ocurre dentro de la cavidad ventricular izquierda. Por este motivo se la denomina derivación «cuasi intracardiaca», en contraste con aVL y aVF, consideradas «cuasi extracardiacas», dado que exploran la pared lateral alta y la cara inferior del ventrículo izquierdo, respectivamente.

Las diferencias fundamentales entre estas perspectivas son clínicamente relevantes: mientras que las derivadas «cuasi extracardiacas» (aVL y aVF) detectan isquemia en territorios circunscritos de la pared ventricular, la derivada aVR, al orientarse hacia la cavidad ventricular, capta simultáneamente los cambios eléctricos generados por el endocardio circunferencial del ventrículo izquierdo. Esto la hace especialmente sensible a la isquemia subendocárdica difusa, que es la firma eléctrica de la enfermedad de TCI o multivaso[6].

Adicionalmente, aVR es la única derivada convencional capaz de detectar de manera directa cambios

eléctricos en la aurícula derecha, el tracto de salida del ventrículo derecho y los segmentos basales del tabique interventricular. Esta propiedad explica su utilidad en el diagnóstico de taquiarritmias supraventriculares, intoxicaciones por antidepresivos tricíclicos –que producen bloqueo de los canales de sodio y generan un patrón típico de STE en aVR– y pericarditis aguda, donde el STE difuso se acompaña característicamente de infradesnivel de PR en la mayoría de las derivadas con elevación de PR en aVR.

Análisis vectorial del segmento ST en el SCA

Desde una perspectiva vectorial, el segmento ST refleja la distribución espacial de la corriente de lesión generada por el miocardio isquémico. Cuando se desencadena una isquemia subendocárdica circunferencial grave, típica de una lesión en el TCI o de la enfermedad multivaso, el vector de lesión del segmento ST se aleja del ápex y se dirige hacia la base del corazón, apuntando hacia el cuadrante superior derecho (entre –90° y 180° en el plano frontal). Este desplazamiento eléctrico se manifiesta como STE en aVR, acompañado de un infradesnivel difuso del ST en las derivadas que exploran la pared ventricular (especialmente DI, DII y V4-V6).

El estudio de Gorgels et al.[7] en 1993 constituyó una de las piedras angulares en el interés de la derivada aVR como herramienta en el SCA. Mediante la comparación de los ECG de 113 pacientes registrados en periodos libres de síntomas (Fig. 1) y durante episodios de ángor o estrés (Fig. 2), los autores demostraron que tanto el número de derivadas con cambios en el segmento ST como la magnitud total de la desviación del ST (suma de milímetros de ascenso/descenso) presentaron una correlación positiva directa con el número de arterias coronarias enfermas. La enfermedad del TCI y la multivaso se asociaron con magnitudes de desviación del ST superiores a 12 mm en más del 85% de los pacientes, con un valor predictivo cercano al 86%. Asimismo, el estudio describió el denominado patrón electrocardiográfico *Left Main:* STE en aVR acompañado de infradesnivel del ST en ocho o más derivadas –especialmente DI, DII y V4 a V6–, presente en el 90% de los pacientes con enfermedad del TCI.

En 2019, Gibbs et al.[8] denominaron «signo de la aVR» a la combinación de STE en la derivada aVR con infradesnivel del ST en múltiples derivadas (isquemia subendocárdica difusa). Si bien este patrón es sugestivo de un pronóstico ominoso, es importante destacar que no es patognomónico de oclusión aguda del TCI. El diagnóstico diferencial debe incluir isquemia subendocárdica por enfermedad multivaso sin oclusión aguda, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, taquicardia supraventricular con cardiopatía subyacente, intoxicación por antidepresivos tricíclicos, tromboembolia pulmonar masiva y síndrome de Wellens en fase hiperaguda. La integración de los hallazgos electrocardiográficos con el contexto clínico y hemodinámico es imprescindible para una interpretación correcta.

Reconocimiento de la arteria responsable del infarto

Criterios de Yamaji y diferenciación de TCI vs. descendente anterior vs. arteria coronaria derecha

El reconocimiento de la arteria responsable en presencia de STE en aVR ha sido estudiado por diversos grupos, destacando los trabajos de Yamaji et al.[9] y de Prieto-Solís et al.[10]. En 2001, Yamaji et al.[9] analizaron los ECG de ingreso de 86 pacientes con infarto agudo de miocardio divididos en tres grupos según la arteria responsable confirmada por angiografía: grupo TCI (n = 16), grupo descendente anterior (DA) (n = 46) y grupo arteria coronaria derecha (ACD) (n = 24). Los hallazgos más relevantes fueron los siguientes: el STE en aVR fue significativamente más frecuente en el grupo TCI (88%) que en los grupos DA (43%) y ACD (8%). En el grupo TCI, la magnitud del STE en aVR fue mayor o igual que la elevación en V1 en la mayoría de los casos. La combinación de STE en aVR > 0.05 mV junto con STE en aVR > ST en V1 demostró una sensibilidad del 81%, una especificidad del 80% y una precisión diagnóstica del 81% para identificar la obstrucción del TCI frente a la DA. El estudio concluyó que la elevación del segmento ST en aVR, especialmente cuando supera a la elevación en V1, constituye un predictor electrocardiográfico temprano y muy útil de obstrucción aguda del TCI. La principal limitación de este trabajo fue la exclusión de pacientes con enfermedad de la arteria circunfleja (ACx) y con enfermedad coronaria multivaso. Los datos del estudio de Gorgels et al.[7] muestran que el patrón *Left Main* estuvo presente en el 12% de los pacientes con compromiso de la ACx y hasta en el 50% de aquellos con enfermedad multivaso, lo que indica que el compromiso de aVR no es exclusivo del TCI ni de la DA proximal.

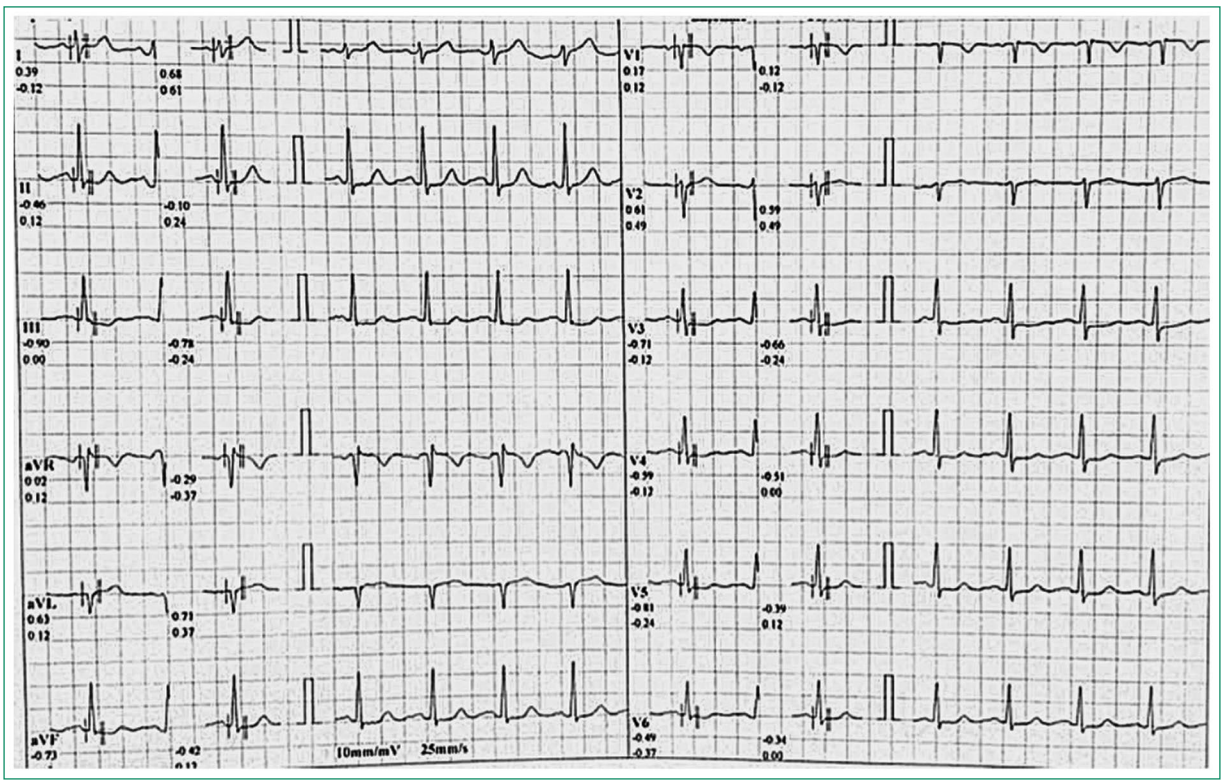


Figura 1. Registro electrocardiográfico en periodo libre de síntomas. Se observa el segmento ST en aVR y en precordiales sin ascenso ni descenso. Compárese con los cambios del ST en estas derivadas durante un episodio de ángor en la figura 2. *Imagen de registro propio de los autores.*

Análisis vectorial del ST y el QRS: estudio de Prieto-Solís et al.[10]

El trabajo de Prieto-Solís et al.[10], basado en el análisis de los vectores espaciales medios propuesto por el Dr. Grant[11] en 1950, estudió 57 pacientes con ECG compatibles con obstrucción del TCI (infradesnivel generalizado del ST y elevación en aVR). En el plano frontal, el vector del ST dirigido hacia el cuadrante superior derecho (entre –90° y 180°) estuvo presente en el 100% de los pacientes con afección del TCI, con una especificidad del 78%, acompañado de un vector del ST en el plano horizontal de dirección anterior o paralela en el 95% de los casos. El análisis del vector del QRS mostró que la obstrucción del TCI tiende a desplazar el eje hacia la izquierda –patrón de bloqueo fascicular anterior izquierdo (BFAI)–, lo que refleja isquemia en las fibras de la subdivisión anterior de la rama izquierda. También se identificó que el compromiso de la ACx puede desviar el vector del ST hacia el cuadrante superior derecho (33% de los pacientes), pero con vector horizontal de dirección posterior, mientras que la ACD (17% de los pacientes) desviaba el vector frontal entre 90° y 180° con dirección posterior en el plano horizontal. La debilidad de este trabajo es la pequeña muestra, con escasa representación de pacientes con enfermedad multivaso (n = 5) y con enfermedad de la DA (n = 3). Como señalan Carrillo et al.[12], en el SCA la enfermedad de tres vasos o la combinación de TCI con enfermedad de tres vasos es mucho más prevalente que la obstrucción aislada del TCI, lo que limita la generalización de estos hallazgos a la práctica clínica real. La duración del evento isquémico es otro factor relevante: si el episodio es breve o el ECG se registra fuera de la ventana sintomática, los cambios pueden ser mínimos o incluso inexistentes.

Metaanálisis de Kazemi et al.[13]: síntesis cuantitativa de la evidencia

El metaanálisis de Kazemi et al.[13], publicado en *European Journal of Medical Research* en 2022, representa la síntesis cuantitativa más completa disponible hasta la fecha sobre el valor del STE en aVR en el SCA. El estudio incluyó 45 estudios calificados con un total de 52,175 participantes, con búsqueda bibliográfica en

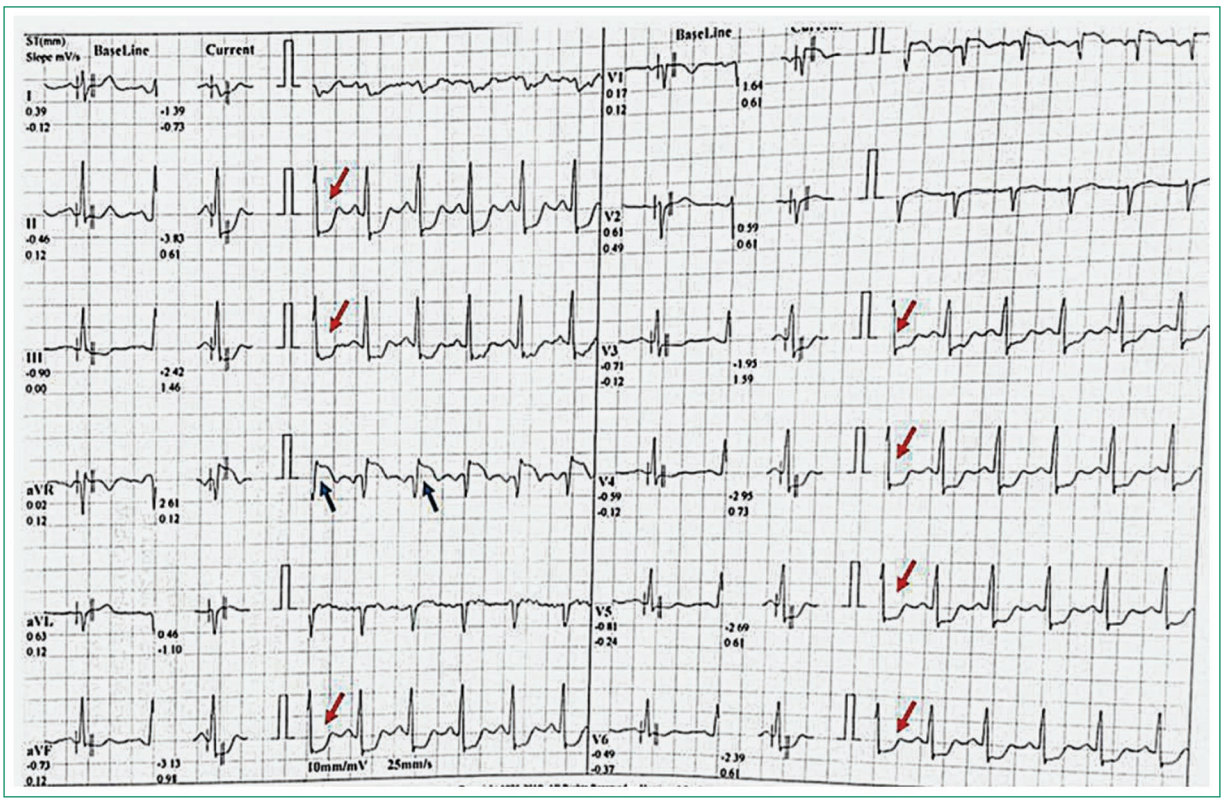


Figura 2. Registro electrocardiográfico durante la ergometría y el ángor. Las flechas rojas señalan el infradesnivel del ST en múltiples derivadas precordiales. La flecha azul señala la elevación del ST en aVR (patrón *left-main*). *Imagen de registro propio de los autores.*

Scopus, PubMed, Google Scholar, Web of Science y Cochrane Library hasta noviembre de 2021.

Los principales hallazgos fueron los siguientes: el STE en aVR se asoció con una *odds ratio* (OR) de 5.48 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3.88-7.76) para enfermedad del TCI, de 2.21 (IC 95%: 1.78-3.27) para enfermedad de tres vasos y de 6.21 (IC 95%: 3.49-11.6) para la combinación de ambas (TCI, tres vasos o ambas). En términos de pronóstico, el STE en aVR se asoció con una OR de 2.99 (IC 95%: 1.90-4.72) para muerte hospitalaria y de 3.09 (IC 95%: 2.17-4.39) para mortalidad a 90 días, aunque no logró predecir significativamente la mortalidad a 30 días (OR: 1.11; IC 95%: 0.95-1.31). En cuanto a los puntos de corte óptimos, el subgrupo de STE > 1 mm mostró la mayor sensibilidad para identificar enfermedad del TCI (sensibilidad: 0.90; IC 95%: 0.82-0.98), mientras que STE > 0.5 mm ofreció la mayor sensibilidad para detectar enfermedad del TCI, de tres vasos o ambas (0.76; IC 95%: 0.61-0.90). La especificidad más alta para ambos desenlaces se obtuvo con STE > 1.5 mm.

Sin embargo, es fundamental interpretar estos resultados con la cautela metodológica apropiada para los metaanálisis de estudios observacionales. Los propios autores reportan una heterogeneidad estadística significativa en varios de los análisis agrupados (I^2 = 81.4% para enfermedad de tres vasos; p < 0.0001), lo que refleja diferencias importantes entre los estudios incluidos en cuanto a diseño, definición de «positividad» del STE en aVR, características de los pacientes, tratamiento recibido y criterios angiográficos empleados. Por último, la variabilidad en las definiciones de los desenlaces clínicos –especialmente en lo que respecta al tipo de enfermedad coronaria evaluada– limita la comparabilidad directa entre estudios. En consecuencia, las cifras de OR deben interpretarse como estimaciones de la magnitud de la asociación y no como valores absolutos de certeza diagnóstica, debiendo siempre integrarse con el contexto clínico global.

Combinación de criterios electrocardiográficos: estudio de Liu et al.[14]

Liu et al.[14] evaluaron cómo combinar criterios del ECG de 12 derivaciones para mejorar la precisión

Tabla 1. Puntos clave en el análisis de la derivada aVR en el síndrome coronario agudo

Categoría	Hallazgo principal	Relevancia clínica
Perspectiva anatómica de aVR	Derivación «cuasi intracardiaca» que explora la base del corazón y la cavidad ventricular izquierda	Detecta isquemia subendocárdica circunferencial grave; única derivada con visión directa de aurícula derecha, TSVD y tabique basal
Patrón *left main*	STE en aVR+infradesnivel del ST en ≥ 8 derivadas (especialmente DI, DII y V4-V6)	Presente en el 90% de los pacientes con TCI (Gorgels et al.[7], 1993); sugestivo de isquemia subendocárdica difusa
Criterios de Yamaji	STE en aVR > 0.05 mV y STE en aVR > STE en V1	Sensibilidad del 81% y especificidad del 80% para oclusión del TCI vs. DA
Metaanálisis de Kazemi et al.[13] (2022)	OR: 5.48 para TCI; OR: 2.21 para tres vasos; OR: 6.21 para TCI o tres vasos; OR: 2.99 para muerte hospitalaria	Síntesis de 45 estudios (52,175 pacientes). Heterogeneidad significativa (I^2 = 81.4%); los resultados deben interpretarse con cautela metodológica
Relación en forma de U	Tanto la elevación (> 1.5 mm) como la depresión del ST (> –1.0 mm) en aVR aumentan la mortalidad	Mortalidad 15.5% con STE > 1.5 mm vs. 14.2% con depresión > –1.0 mm, frente a 10.3% con ST isoeléctrico (Wong et al.[15], 2012)
Onda T en aVR	Onda T positiva o isoeléctrica (aVRT+) es hallazgo patológico	Predictor independiente de mortalidad cardiovascular (HR: 2.15) en seguimiento a largo plazo (Sirén et al. [16], 2020)
Juicio clínico integral	La ausencia de STE en aVR no descarta oclusión del TCI	El diagnóstico requiere evaluación del patrón global del ECG (STE en DI, aVL, V2-V5 ± BFAI/BCRD) y del estado hemodinámico

BCRD: bloqueo completo de rama derecha; BFAI: bloqueo fascicular anterior izquierdo; DA: descendente anterior; ECG: electrocardiograma; HR: *hazard ratio;* OR: *odds ratio;* TCI: tronco coronario izquierdo; TSVD; tracto de salida del ventrículo derecho.

diagnóstica de la oclusión total del TCI. En un análisis retrospectivo de 84 pacientes con oclusión total del TCI (flujo TIMI 0), confirmada por angiografía, compararon los hallazgos electrocardiográficos con los de 384 pacientes con oclusión subtotal del TCI, oclusión proximal de la DA, oclusión en tercio medio de la DA, oclusión de la ACx y oclusión de la ACD.

Los hallazgos más relevantes para la práctica clínica se resumen a continuación. En la oclusión total del TCI (presentación más frecuente: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST [IAMCEST] en el 54% de los casos), el patrón electrocardiográfico que mayor especificidad demostró fue la combinación de STE en aVR y aVL con STE en DI y V2-V5 sin elevación en V1, con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 95%; cuando este patrón se acompañó de BFAI, la especificidad ascendió al 99%, pero la sensibilidad se redujo al 39%. En la oclusión subtotal del TCI (infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST en 93% de los casos), el STE en aVR estuvo presente en el 60% de los pacientes. En la oclusión proximal de la DA (IAMCEST en el 86%) predominó la elevación del ST en V1-V5 y en DI-aVL-V1-V5. La oclusión de la ACx se manifestó principalmente como IAMCEST con STE en la cara inferior (DII, DIII, aVF) en el 71% de los casos. La oclusión de la ACD produjo IAMCEST con STE en DII, DIII y aVF en la mayoría de los casos, con bloqueo auriculoventricular de alto grado en el 12%, una frecuencia significativamente mayor que en las otras arterias.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de un análisis electrocardiográfico integral que trascienda la evaluación aislada de aVR y contemple el patrón topográfico global de los cambios del ST en todas las derivadas.

Cambios adicionales en la derivada aVR y situación clínica

Riesgo en forma de U: espectro completo del segmento ST en aVR

El análisis de la derivada aVR en el SCA no puede limitarse a la elevación del ST; por el contrario, debe integrarse con otras variables electrocardiográficas y clínicas. Wong et al.[15] investigaron la importancia pronóstica del espectro completo de cambios del segmento ST en aVR en 15,315 pacientes del ensayo clínico HERO-2 con IAMCEST. Los pacientes se estratificaron según el nivel de desviación del ST en aVR al ingreso: elevación (> 1.5 mm, > 1.0 mm y > 0.5 mm), isoeléctrico (0 mm) y depresión (> –0.5 mm y

> –1.0 mm). Los hallazgos revelaron una relación en forma de U: tanto la elevación como la depresión del ST en aVR se asociaron con mayor mortalidad en comparación con el grupo con ST isoeléctrico. El STE en aVR confirmó ser predictor de mal pronóstico, especialmente en infartos de cara anterior, con una tasa de mortalidad del 15.5% para elevaciones > 1.5 mm frente al 10.3% del grupo con ST en 0 mm. El hallazgo más relevante fue que la depresión del ST en aVR (especialmente > –1.0 mm) también se asoció con mortalidad elevada (14.2%), reflejando isquemia o infarto en el ápice inferior del ventrículo izquierdo, zona frecuentemente subdetectada en las derivadas estándar.

Valor pronóstico de la onda T en aVR

En condiciones normales, la onda T en aVR es negativa. Los cambios en la morfología de la onda T en esta derivada también poseen relevancia pronóstica independiente. Sirén et al.[16] analizaron 354 pacientes del estudio TACOS *(Tampere Acute Coronary Syndrome Study)*[17] con cambios isquémicos en el ECG, con una mediana de seguimiento de 5.6 años. Definieron la onda T en aVR como «anormal» (aVRT+) cuando era positiva o isoeléctrica (≥ 0 mV). Los pacientes con aVRT+ presentaron una tasa de mortalidad por causa cardiovascular y por todas las causas significativamente mayor en comparación con aquellos con onda T negativa (23.2% vs. 10.1% y 35.8% vs. 23.3%, respectivamente). Tras ajustar por edad, sexo, diabetes, tabaquismo y niveles de troponina, la aVRT+ se mantuvo como predictor independiente de mortalidad cardiovascular (*hazard ratio:* 2.15). Este hallazgo indica que el análisis de la onda T en aVR proporciona información pronóstica adicional a los criterios clásicos del segmento ST, contribuyendo a identificar pacientes con mayor riesgo de muerte por causa cardiovascular tras un evento coronario agudo.

Ausencia de STE en aVR: no excluye oclusión del TCI

Dado que la variabilidad electrocardiográfica en el SCA depende de múltiples factores –incluyendo la circulación colateral, la extensión de la enfermedad multivaso, el momento del registro del ECG y el estado hemodinámico del paciente–, el análisis aislado de la derivada aVR es insuficiente para predecir o descartar el compromiso de una arteria responsable. En el estudio de Liu et al.[14], los patrones electrocardiográficos con mayor valor predictivo para oclusión total del TCI fueron la combinación de STE en aVR + aVL y STE en DI, aVL y V2-V5 sin elevación en V1 (sensibilidad del 62% y especificidad 95%); la asociación con BFAI elevó la especificidad al 99%, aunque a expensas de una sensibilidad reducida al 39%. González y Escabí[18] reportaron casos de oclusión total del TCI sin STE en aVR, con patrones de STE en V2-V5 y DI-aVL asociados a BFAI o bloqueo completo de rama derecha del haz de His (BCRD) de nueva aparición, en pacientes con inestabilidad hemodinámica grave, lo que enfatiza que el criterio diagnóstico debe ser integral y no reducirse a una sola derivada.

En la tabla 1 se resumen los puntos clave para el análisis sistemático de la derivada aVR en el SCA.

Conclusiones

El análisis de la derivada aVR en el SCA, a partir de la evidencia revisada, permite extraer tres puntos de aplicación clínica concreta:

- Primero, el STE en aVR, especialmente cuando supera al de V1 (criterios de Yamaji), es un predictor electrocardiográfico temprano de obstrucción del TCI con una precisión diagnóstica del 81%. El metaanálisis de Kazemi et al.[13], el más grande disponible, con 52,175 pacientes, confirma que este hallazgo se asoció con mayor probabilidad de enfermedad del TCI (OR: 5.48) y de mortalidad hospitalaria (OR: 2.99).
- Segundo, la evaluación de aVR debe incluir el espectro completo de cambios del segmento ST –no solo la elevación, sino también la depresión– y la morfología de la onda T. La relación en forma de U de la mortalidad y el hallazgo de aVRT+ son herramientas de estratificación del riesgo que el clínico no debe omitir.
- Tercero, y quizás el más crítico desde la perspectiva práctica, la ausencia de STE en aVR no descarta una oclusión total del TCI. El diagnóstico debe basarse en el patrón electrocardiográfico global –incluyendo la distribución topográfica del STE, la presencia de BFAI o BCRD de nueva aparición, y la sumatoria total de desviación del ST– integrado siempre con la evaluación clínica y el estado hemodinámico del paciente.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

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

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Goldberger E. The aVL, aVR, and aVF leads: a simplification of standard lead electrocardiography. Am Heart J. 1942;24:378-96.
2. George A, Arumugham PS, Figueredo VM. aVR — the forgotten lead. Exp Clin Cardiol. 2010;15:e36-44.
3. Lopera-Mejía L, Ocampo-Moreno D, Lopera-Cardona S, Ospina-Soto S, Duque-Ramírez M. aVR: la derivada olvidada. Rev Colomb Cardiol. 2022;29:414-21.
4. Williamson K, Mattu A, Plautz CU, Binder A, Brady WJ. Electrocardiographic applications of lead aVR. Am J Emerg Med. 2006; 24:864-74.
5. Papapietro SE, Niess GS, Paine TD, Mantle JA, Rackley CE, Russell RO, et al. Transient electrocardiographic changes in patients with unstable angina: relation to coronary arterial anatomy. Am J Cardiol. 1980;46:28-33.
6. Tamura A. Significance of lead aVR in acute coronary syndrome. World J Cardiol. 2014;6:630-7.
7. Gorgels AP, Vos MA, Mulleneers R, de Zwaan C, Bär FW, Wellens HJ. Value of the electrocardiogram in diagnosing the number of severely narrowed coronary arteries in rest angina pectoris. Am J Cardiol. 1993;72:999-1003.
8. Gibbs MA, Leedekerken JB, Littmann L. Evolution of our understanding of the aVR sign. J Electrocardiol. 2019;56:121-4.
9. Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S, Murakami T, Hina K, Kita T, et al. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography: ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V1. J Am Coll Cardiol. 2001;38:1348-54.
10. Prieto-Solís JA, Benito N, Martín-Durán R. Diagnóstico electrocardiográfico de la obstrucción del tronco coronario izquierdo mediante el análisis vectorial del segmento ST y el complejo QRS. Rev Esp Cardiol. 2008;61:137-45.
11. Grant RP. Spatial vector electrocardiography: a method for calculating the spatial electrical vectors of the heart from conventional leads. Circulation. 1950;2:676-97.
12. Carrillo A, Fiol M, Amézaga R, Bayés de Luna A. Diagnóstico electrocardiográfico de la obstrucción del tronco común izquierdo. Rev Esp Cardiol. 2009;62:100-1.
13. Kazemi E, Mansoursamaei A, Bijan M, Hosseinzadeh A, Sheibani H. The prognostic effect of ST-elevation in lead aVR on coronary artery disease, and outcome in acute coronary syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2022;27:302.
14. Liu C, Yang F, Hu Y, Zhang J, Li X, Guo Z, et al. Combining electrocardiographic criteria for predicting acute total left main coronary artery occlusion. Front Cardiovasc Med. 2022;9:936687.
15. Wong CK, Gao W, Stewart RAH, French JK, Aylward PEG, White HD. The prognostic meaning of the full spectrum of aVR ST-segment changes in acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2012;33:384-92.
16. Sirén M, Koivula K, Eskola MJ, Martiskainen M, Huhtala H, Laurikka J, et al. The prognostic significance of a positive or isoelectric T wave in lead aVR in patients with acute coronary syndrome and ischemic ECG changes in the presenting ECG — long-term follow-up data of the TACOS study. J Electrocardiol. 2020;60:131-7.
17. Nikus KC, Eskola MJ, Virtanen VK, Harju J, Huhtala H, Mikkelsson J, et al. Mortality of patients with acute coronary syndromes still remains high: a follow-up study of 1188 consecutive patients admitted to a university hospital. Ann Med. 2007;39:63-71.
18. González-Bravo DH, Escabí-Mendoza J. Electrocardiographic recognition of unprotected left main ST-segment elevation myocardial infarction: looking beyond aVR. JACC Case Rep. 2021;3:754-9.

REVISTA INTERAMERICANA DE CARDIOLOGÍA

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Continuo cardio-reno-metabólico-hepático y desajuste evolutivo: revisión de alcance

Cardio-reno-metabolic-hepatic continuum and evolutionary mismatch: a scoping review

Gustavo L. Escalada-Lesme

Servicio de Cardiología Clínica, Gran Hospital Nacional de Itauguá, Itauguá, Paraguay

Resumen

El continuo cardio-reno-metabólico-hepático (CRMH) se propone como un marco integrador de las interrelaciones cardiovasculares, renales, metabólicas y hepáticas. El objetivo de esta revisión de alcance fue mapear y caracterizar la evidencia sobre exposiciones, mecanismos fisiopatológicos y manifestaciones clínicas comprendidas dentro de diez dominios fisiopatológicos especificados a priori como estructura analítica de la revisión, caracterizar patrones de convergencia entre ellos y explorar posteriormente su posible interpretación desde el desajuste evolutivo. Se realizó una revisión de alcance siguiendo las recomendaciones metodológicas del Joanna Briggs Institute y se reportó de acuerdo con PRISMA-ScR. La búsqueda se efectuó en PubMed/MEDLINE entre enero y marzo de 2026 mediante 10 estrategias correspondientes a dominios fisiopatológicos preespecificados. Las 10 búsquedas independientes recuperaron 11,790 resultados brutos acumulados, con potencial solapamiento entre ellos; 1284 registros fueron cribados por título y resumen, 267 publicaciones se evaluaron a texto completo y 70 cumplieron los criterios de elegibilidad. La síntesis mostró patrones de convergencia entre los dominios, particularmente en torno a resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado, activación neurohormonal, disfunción endotelial y adiposidad ectópica. Estos hallazgos sustentan una visión integrada del CRMH. Su interpretación desde el desajuste evolutivo constituye un marco conceptualmente plausible y generador de hipótesis, pero no demuestra causalidad ni un origen evolutivo común.

Palabras clave: *Evolución biológica. Síndrome metabólico. Hipertensión. Resistencia a la insulina. Enfermedades cardiovasculares. Enfermedad renal crónica.*

Abstract

The cardio-renal-metabolic-hepatic (CRMH) continuum is proposed as an integrative framework for cardiovascular, renal, metabolic, and hepatic interrelationships. This scoping review aimed to map and characterize evidence on exposures, pathophysiological mechanisms, and clinical manifestations within ten pathophysiological domains prespecified a priori as the analytical framework of the review, characterize patterns of convergence across them, and subsequently explore their potential interpretation from an evolutionary mismatch perspective. The review followed Joanna Briggs Institute methodological recommendations and was reported according to PRISMA-ScR. PubMed/MEDLINE was searched between January and March 2026 using 10 strategies corresponding to prespecified pathophysiological domains. The 10 independent searches retrieved 11,790 cumulative raw results, with potential overlap across searches; 1284 records underwent title and abstract screening,

Correspondencia:
Gustavo L. Escalada-Lesme
E-mail: gescala@live.com

Fecha de recepción: 29-06-2026
Fecha de aceptación: 02-10-2026
DOI: 10.24875/RIAC.26000027

Disponible en internet: 25-11-2026
Rev. interam. cardiol. 2026;3(3):159-175
www.revistainteramericanacardiologia.com

2938-4443 / © 2026 Sociedad Interamericana de Cardiología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

267 publications were assessed in full text, and 70 met the eligibility criteria. The synthesis showed convergence across domains, particularly involving insulin resistance, chronic low-grade inflammation, neurohormonal activation, endothelial dysfunction, and ectopic adiposity. These findings support an integrated view of CRMH. Their interpretation through evolutionary mismatch represents a conceptually plausible, hypothesis-generating framework but does not establish causality or demonstrate a common evolutionary origin.

Keywords: *Biological evolution. Metabolic syndrome. Hypertension. Insulin resistance. Cardiovascular diseases. Chronic kidney disease.*

Introducción

Durante las últimas décadas se ha producido una profunda transformación en la comprensión de las enfermedades crónicas no transmisibles. La enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal crónica, la obesidad, la diabetes *mellitus* tipo 2, la hipertensión arterial y, más recientemente, la enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD, *Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease*), han dejado de considerarse enfermedades aisladas para ser interpretadas como componentes de una red biológica compleja e interdependiente[1-3].

La coexistencia de estas condiciones es frecuente y se sustenta en mecanismos fisiopatológicos compartidos. La obesidad visceral se asocia con mayor riesgo de hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular; a su vez, la diabetes y la enfermedad renal amplifican recíprocamente el riesgo cardiovascular y renal[4-6]. En este contexto, la American Heart Association propuso el síndrome cardiovascular-riñón-metabolismo (CKM, *Cardiovascular-Kidney-Metabolic*), que reconoce la interrelación de alteraciones cardiovasculares, renales y metabólicas, y la participación de mecanismos como resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado, activación neurohormonal y disfunción endotelial[7].

La MASLD amplía esta perspectiva integradora. Su estrecha asociación con obesidad visceral, resistencia a la insulina, hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular, así como su relación con alteraciones del metabolismo sistémico, inflamación y lipotoxicidad, sustentan la pertinencia de considerar explícitamente el componente hepático dentro de esta red fisiopatológica[8-11].

La medicina evolutiva ofrece un marco adicional para explorar esta convergencia. Este campo plantea que algunas enfermedades crónicas contemporáneas pueden interpretarse, al menos parcialmente, como resultado de la interacción de características biológicas configuradas a lo largo de la evolución humana y exposiciones ambientales que se han modificado con rapidez[12-14]. Mecanismos relacionados con la conservación de energía, almacenamiento de grasa, homeostasis del sodio, respuesta al estrés y sincronización circadiana pudieron conferir ventajas en determinados contextos ancestrales, pero su interacción con los ambientes contemporáneos caracterizados por abundancia energética, ultraprocesados, sedentarismo, cronodisrupción, privación de sueño y estrés psicosocial persistente podría contribuir a fenotipos de vulnerabilidad cardiometabólica[15-19].

Este fenómeno, denominado desajuste evolutivo (*evolutionary mismatch*), ha sido propuesto como una posible perspectiva interpretativa para diferentes enfermedades metabólicas y cardiovasculares[20-25]. Sin embargo, la plausibilidad de una explicación evolutiva no demuestra por sí misma causalidad ni permite atribuir necesariamente una característica biológica contemporánea a una adaptación ancestral específica. La relación entre exposiciones ambientales modernas, mecanismos fisiopatológicos compartidos y enfermedad multiorgánica debe, por tanto, diferenciarse de su posterior interpretación evolutiva[26-28].

En este contexto, se ha propuesto el *Homo cardiovascularis* como un marco conceptual para explorar, desde una perspectiva evolutiva, la posible interacción de características biológicas conservadas, exposiciones ambientales contemporáneas y enfermedades crónicas[29]. En la presente revisión, este concepto se considera una propuesta complementaria y generadora de hipótesis, y no una enfermedad o categoría diagnóstica independiente ni un modelo causal validado.

En el presente trabajo se propone el continuo cardio-reno-metabólico-hepático (CRMH) como un marco integrador para analizar la relación entre alteraciones cardiovasculares, renales, metabólicas y hepáticas. El concepto no pretende definir un síndrome clínico independiente ni sustituir al síndrome CKM formalmente establecido, sino ampliar la perspectiva analítica mediante la incorporación explícita del componente hepático. Los mecanismos que podrían explicar la convergencia entre estos componentes y su posible

interpretación desde el desajuste evolutivo no han sido suficientemente caracterizados de manera integrada[30].

El objetivo de esta revisión fue mapear, sintetizar y caracterizar la evidencia disponible sobre exposiciones, mecanismos fisiopatológicos y manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas y hepáticas comprendidas dentro de los dominios preespecificados, identificar patrones de convergencia entre ellos y explorar posteriormente su posible interpretación dentro del marco del desajuste evolutivo.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó una revisión de alcance *(scoping review)* estructurada, tomando como referencia las recomendaciones metodológicas del Joanna Briggs Institute para revisiones de alcance. El reporte del estudio se realizó de acuerdo con la extensión *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR).

Pregunta de investigación

La revisión se estructuró utilizando el marco PCC:

- Población: seres humanos.
- Concepto: desajuste evolutivo sistémico y mecanismos fisiopatológicos asociados.
- Contexto: enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensión arterial, obesidad visceral y MASLD.

La pregunta de investigación fue la siguiente: ¿qué mecanismos fisiopatológicos relacionados con el desajuste evolutivo han sido descritos en la literatura científica, y cómo podrían contribuir al desarrollo integrado del continuo CRMH?

Definición operativa del desajuste evolutivo sistémico

En la presente revisión se definió el desajuste evolutivo sistémico como la discordancia persistente entre adaptaciones biológicas moldeadas durante la evolución humana y exposiciones ambientales modernas capaces de alterar simultáneamente múltiples sistemas fisiológicos. Este fenómeno favorece la aparición de mecanismos compartidos, incluyendo resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado, activación neurohormonal, disfunción endotelial y alteraciones metabólicas, que pueden contribuir al desarrollo integrado de enfermedad cardiovascular, renal, metabólica y hepática.

Dominios fisiopatológicos preespecificados

Antes de realizar las búsquedas bibliográficas definitivas se establecieron *a priori* 10 dominios fisiopatológicos como estructura operativa para organizar la identificación y la síntesis de la evidencia. Su selección se fundamentó en la literatura previa sobre medicina evolutiva y enfermedad cardiorrenometabólica, junto con el conocimiento fisiopatológico de exposiciones ambientales y mecanismos biológicos recurrentemente relacionados con enfermedad cardiovascular, renal, metabólica y hepática.

Los dominios fueron definidos con el propósito de representar diferentes dimensiones potencialmente vinculadas con la interacción del ambiente contemporáneo y la fisiología humana, y de permitir una búsqueda estructurada de una literatura heterogénea y distribuida entre distintas disciplinas. Su preespecificación tuvo, por tanto, una finalidad metodológica y organizativa, y no debe interpretarse como un hallazgo derivado de la revisión ni como una clasificación validada o exhaustiva del desajuste evolutivo sistémico.

La evidencia recuperada se organizó dentro de los siguientes 10 dominios fisiopatológicos preespecificados:

1) Obesidad visceral y expansión ectópica del tejido adiposo.
2) Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora.
3) Conservación evolutiva del sodio, sensibilidad a la sal e hipertensión arterial.
4) Inflamación crónica de bajo grado e *inflammaging.*
5) Cronodisrupción y alteración de los ritmos circadianos.
6) Privación de sueño y recuperación biológica insuficiente.
7) Sedentarismo y pérdida del movimiento biológicamente esperado.
8) Ultraprocesados, dieta occidental y carga glucémica moderna.
9) Disbiosis intestinal y alteración del ecosistema microbiano ancestral.
10) Estrés psicosocial crónico y activación persistente del eje neuroendocrino.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada en PubMed/MEDLINE entre el 15 de enero y el 31 de marzo de 2026. No se establecieron restricciones

temporales predefinidas, con el propósito de recuperar tanto literatura contemporánea como publicaciones históricas relacionadas con los dominios fisiopatológicos analizados.

Se seleccionó PubMed/MEDLINE como fuente bibliográfica principal por su cobertura de la literatura biomédica y clínica pertinente a los componentes cardiovascular, renal, metabólico y hepático abordados en esta revisión, así como por permitir la aplicación reproducible de las estrategias de búsqueda empleadas. No se realizaron búsquedas sistemáticas adicionales en otras bases bibliográficas, como Embase o Scopus; por tanto, la posibilidad de que literatura relevante indexada exclusivamente en otras fuentes no haya sido recuperada se considera una limitación de la revisión.

Las búsquedas se organizaron según los diez dominios fisiopatológicos preespecificados descritos en el apartado anterior.

Las estrategias de búsqueda se establecieron mediante combinaciones de términos libres en idioma inglés y los operadores booleanos AND y OR. Se desarrolló una estrategia específica para cada uno de los 10 dominios fisiopatológicos preespecificados, utilizando términos relacionados con las exposiciones, los mecanismos y las manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas y hepáticas pertinentes a cada dominio. Las cadenas de búsqueda utilizadas se presentan de forma reproducible en el Material Suplementario 1. Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en el Material Suplementario 2.

La utilización de estrategias independientes por dominio respondió a la heterogeneidad de las exposiciones y de los mecanismos analizados, y permitió organizar la recuperación de evidencia relacionada con cada componente fisiopatológico sin requerir que las publicaciones abordaran explícitamente una hipótesis evolutiva. La concordancia de los resultados con una interpretación basada en el desajuste evolutivo no constituyó un criterio de elegibilidad; dicha interpretación se realizó tras la selección y la caracterización de la evidencia.

Las 10 búsquedas fueron realizadas de forma independiente y sus resultados se registraron antes del proceso de cribado y selección. Debido al solapamiento temático entre los dominios fisiopatológicos preespecificados, una misma publicación podía ser recuperada mediante más de una estrategia. En consecuencia, los valores correspondientes a cada dominio representan resultados brutos de búsquedas independientes, y su suma constituye un total acumulado de resultados brutos, no un número de publicaciones únicas. El número bruto de resultados recuperados mediante cada estrategia se presenta en el Material Suplementario 3.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual mediante la revisión de las listas de referencias de las publicaciones incluidas y de revisiones, documentos de consenso y fuentes conceptuales pertinentes, con el propósito de identificar publicaciones potencialmente elegibles no recuperadas mediante las estrategias electrónicas. Las publicaciones identificadas mediante búsqueda manual fueron sometidas a los mismos criterios de elegibilidad aplicados a las recuperadas mediante las estrategias electrónicas.

Proceso de selección de la evidencia

Las 10 estrategias de búsqueda se llevaron a cabo de forma independiente en PubMed/MEDLINE y recuperaron un total acumulado de 11,790 resultados brutos. Debido al carácter transversal de los dominios evaluados y al solapamiento entre las estrategias de búsqueda, una misma publicación pudo ser recuperada en más de una búsqueda.

Los resultados fueron sometidos a una fase inicial de depuración, que incluyó la identificación de registros redundantes y la eliminación de referencias que no cumplían los criterios generales de elegibilidad. Tras esta etapa, 1284 registros fueron retenidos para el cribado estructurado por título y resumen. Posteriormente, 267 publicaciones fueron evaluadas a texto completo y 70 se incluyeron en la síntesis final.

La decisión de inclusión en la síntesis final se basó exclusivamente en el cumplimiento de los criterios de elegibilidad preespecificados. Durante la evaluación a texto completo se verificó que cada publicación correspondiera a una población y un tipo de fuente elegibles, abordara al menos uno de los dominios fisiopatológicos preespecificados y aportara información sobre exposiciones, mecanismos fisiopatológicos o manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas o hepáticas pertinentes a la pregunta de revisión. La concordancia de los resultados con la hipótesis de desajuste evolutivo, la dirección de las asociaciones observadas o su capacidad para respaldar el modelo conceptual propuesto no constituyeron criterios de inclusión. Las 70 publicaciones incluidas correspondieron a las fuentes que, tras la evaluación a texto completo, cumplieron estos criterios de elegibilidad.

El cribado por título y resumen, y la evaluación de los textos completos, los realizó un único revisor. Las

decisiones de elegibilidad se aplicaron conforme a los criterios de inclusión y exclusión predefinidos. Se reconoce que la participación de solo un revisor puede incrementar el riesgo de error de selección y de sesgo de confirmación, particularmente en una revisión con un componente interpretativo conceptual. Por este motivo, los dominios fisiopatológicos fueron preespecificados antes de las búsquedas definitivas, los criterios de elegibilidad se establecieron independientemente de la concordancia de los resultados con la hipótesis evolutiva, y la interpretación del desajuste evolutivo se realizó tras la selección y la síntesis de la evidencia.

Durante la fase inicial de depuración no se conservó un registro cuantitativo independiente que permitiera discriminar retrospectivamente el número exacto de duplicados del número de referencias descartadas por otros motivos. En consecuencia, estos componentes no se presentan de manera separada en el diagrama de flujo, evitando una reconstrucción retrospectiva no verificable de los datos.

La elegibilidad de las publicaciones se determinó de acuerdo con su correspondencia con alguno de los dominios fisiopatológicos preespecificados y con su aporte de evidencia sobre exposiciones, mecanismos fisiopatológicos o manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas o hepáticas pertinentes a la pregunta de revisión. La inclusión no requirió que los estudios evaluaran explícitamente una hipótesis de desajuste evolutivo, dado que la relación entre la evidencia empírica recuperada y dicho marco conceptual fue considerada posteriormente durante la etapa de síntesis e interpretación.

Criterios de inclusión

Se incluyeron publicaciones que cumplieran los siguientes criterios:

- Estudios en humanos o publicaciones de síntesis de la evidencia referidas a poblaciones humanas. De manera complementaria, se admitieron estudios experimentales que aportaran evidencia mecanística directamente pertinente a alguno de los dominios fisiopatológicos preespecificados.
- Publicaciones que evaluaran al menos uno de los 10 dominios fisiopatológicos preespecificados.
- Publicaciones que aportaran información sobre exposiciones, mecanismos fisiopatológicos o manifestaciones clínicas relacionadas con los componentes cardiovascular, renal, metabólico o hepático.
- Publicaciones procedentes de medicina evolutiva, biología evolutiva humana o ciencias de la adaptación que evaluaran explícitamente mecanismos, exposiciones o hipótesis relacionados con alguno de los dominios fisiopatológicos preespecificados.

También se consideraron publicaciones relevantes provenientes del campo de la medicina evolutiva, la biología evolutiva humana y las ciencias de la adaptación.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios realizados exclusivamente en población pediátrica.
- Estudios experimentales realizados exclusivamente en modelos animales, celulares o in vitro que no aportaran evidencia mecanística directamente pertinente a alguno de los diez dominios fisiopatológicos preespecificados.
- Publicaciones que no evaluaran ninguno de los 10 dominios fisiopatológicos preespecificados.
- Publicaciones que, aun abordando alguno de los dominios preespecificados, no aportaran información sobre exposiciones, mecanismos fisiopatológicos o manifestaciones clínicas relacionadas con los componentes cardiovascular, renal, metabólico o hepático.
- Publicaciones para las cuales no se dispusiera de información suficiente para determinar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad.

Extracción y síntesis de la información

De cada publicación incluida se registraron el autor, el año de publicación, el diseño o el tipo de publicación, y el dominio fisiopatológico o conceptual predominante. Además, para la presente síntesis se caracterizó descriptivamente la naturaleza de la evidencia según su relación con la interpretación basada en el desajuste evolutivo. Las características de las publicaciones incluidas se presentan en el Material suplementario 4.

Para la síntesis, la naturaleza de la evidencia se distinguió en tres categorías descriptivas: 1) evidencia evolutiva directa, correspondiente a publicaciones que evaluaron explícitamente hipótesis, adaptaciones o mecanismos desde una perspectiva evolutiva; 2) evidencia mecanística compatible, constituida por estudios que describieron mecanismos fisiopatológicos congruentes con el marco del desajuste evolutivo, sin evaluar directamente su origen o significado evolutivo; y 3) evidencia epidemiológica o clínica contemporánea, correspondiente a estudios que documentaron asociaciones entre exposiciones, fenotipos, mecanismos o manifestaciones clínicas sin investigar específicamente

una hipótesis evolutiva. Esta clasificación tuvo una finalidad descriptiva y no constituye una gradación formal de certeza, calidad metodológica ni fuerza de la evidencia.

La síntesis tuvo como objetivo mapear y caracterizar la evidencia disponible dentro de los dominios fisiopatológicos preespecificados e identificar patrones de convergencia entre exposiciones, mecanismos y manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas y hepáticas. La inclusión de las publicaciones se determinó mediante los criterios de elegibilidad previamente establecidos, con independencia de que sus resultados fueran concordantes o no con una interpretación basada en el desajuste evolutivo.

Dada la naturaleza de la revisión de alcance, la síntesis no tuvo como objetivo estimar cuantitativamente efectos ni establecer relaciones causales. La interpretación de los hallazgos desde el marco del desajuste evolutivo se realizó tras la selección y la caracterización de la evidencia, y se consideró una síntesis conceptual generadora de hipótesis, no una demostración de causalidad ni una validación del modelo propuesto.

De acuerdo con el enfoque metodológico de las revisiones de alcance, no se realizaron una evaluación formal del riesgo de sesgo ni una gradación de la certeza de la evidencia de los estudios incluidos.

Consideraciones metodológicas

Dado que la presente revisión tuvo naturaleza exploratoria y conceptual, los resultados fueron interpretados con el propósito de identificar relaciones fisiopatológicas plausibles y generar un marco integrador de comprensión biológica. No se realizaron metaanálisis ni estimaciones cuantitativas de asociación, por lo que las conclusiones deben interpretarse como una síntesis narrativa de la evidencia disponible y como una propuesta conceptual susceptible de validación futura mediante investigaciones prospectivas específicamente diseñadas. Además de mapear la evidencia disponible, la presente revisión tuvo como propósito integrar los hallazgos identificados dentro de un modelo conceptual orientado a explorar posibles relaciones fisiopatológicas entre el desajuste evolutivo sistémico y el continuo CRMH.

Resultados

Identificación y selección de la evidencia

Las 10 estrategias de búsqueda realizadas de forma independiente en PubMed/MEDLINE recuperaron 11,790 resultados brutos. Debido al solapamiento temático entre los dominios fisiopatológicos preespecificados, este valor corresponde a la suma de los resultados obtenidos en las distintas estrategias y no al número de publicaciones únicas. Tras la depuración preliminar de los resultados, 1284 registros fueron retenidos para el cribado estructurado por título y resumen. De estos, 267 artículos fueron evaluados a texto completo y 70 cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la síntesis final (Tabla 1 y Fig. 1).

Las características metodológicas y la clasificación temática de las publicaciones incluidas en la síntesis conceptual final se presentan en el Material Suplementario 4.

Las estrategias correspondientes a resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora, conservación evolutiva del sodio e hipertensión arterial, disbiosis intestinal, sedentarismo y estrés psicosocial crónico presentaron el mayor volumen de resultados brutos recuperados. Las estrategias relacionadas con inflamación crónica de bajo grado, privación de sueño y cronobiología presentaron un menor volumen de resultados brutos recuperados.

La distribución de los resultados brutos recuperados mediante cada estrategia de búsqueda se presenta en la tabla 2.

Síntesis de la evidencia por dominios fisiopatológicos preespecificados

La evidencia incluida fue organizada y sintetizada dentro de los 10 dominios fisiopatológicos preespecificados. Estos dominios constituyeron la estructura analítica de la revisión y no representan categorías derivadas de los resultados. La síntesis permitió caracterizar, dentro de cada dominio, las exposiciones y los mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura, y explorar sus patrones de convergencia con los componentes cardiovascular, renal, metabólico y hepático del continuo CRMH.

Los dominios fisiopatológicos preespecificados comprendieron obesidad visceral y expansión ectópica del tejido adiposo, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora, conservación evolutiva del sodio e hipertensión arterial, inflamación crónica de bajo grado e *inflammaging,* cronodisrupción, privación de sueño, sedentarismo, consumo de ultraprocesados, disbiosis intestinal y estrés psicosocial crónico.

La síntesis transversal de la evidencia mostró patrones recurrentes de convergencia entre los dominios preespecificados, particularmente en torno a

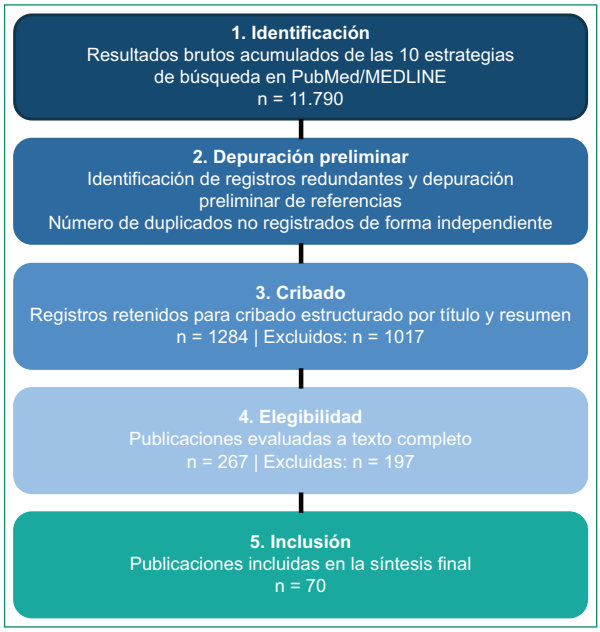


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA-ScR del proceso de identificación, selección y síntesis de la evidencia. Las 10 búsquedas independientes realizadas en PubMed/MEDLINE recuperaron 11,790 resultados brutos acumulados, con potencial solapamiento entre ellas; por tanto, este valor no representa publicaciones únicas. Tras el proceso de depuración, cribado y evaluación a texto completo, 70 publicaciones fueron incluidas en la síntesis conceptual final.

Tabla 1. Resumen del proceso de identificación y selección de la evidencia

Etapa	n
Resultados brutos acumulados de 10 búsquedas independientes en PubMed/MEDLINE	11,790*
Registros retenidos para cribado por título y resumen	1284
Publicaciones evaluadas a texto completo	267
Publicaciones que cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidas en la síntesis final	70

*Corresponden a resultados brutos acumulados de diez búsquedas independientes con potencial solapamiento y no representan publicaciones únicas.

Tabla 2. Distribución de los resultados brutos recuperados según dominio fisiopatológico preespecificado

Dominio fisiopatológico preespecificado	Resultados brutos recuperados, n
Obesidad visceral y expansión ectópica del tejido adiposo	464
Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora	3580
Conservación evolutiva del sodio, sensibilidad a la sal e hipertensión arterial	1673
Inflamación crónica de bajo grado e *inflammaging*	174
Cronodisrupción y alteración de los ritmos circadianos	614
Privación de sueño y recuperación biológica insuficiente	549
Sedentarismo y pérdida del movimiento biológicamente esperado	1281
Ultraprocesados, dieta occidental y carga glucémica moderna	781
Disbiosis intestinal y alteración del ecosistema microbiano ancestral	1526
Estrés psicosocial crónico y activación persistente del eje neuroendocrino	1148
Total acumulado	11,790

Los valores corresponden al número bruto de resultados recuperados mediante cada una de las 10 estrategias de búsqueda realizadas de forma independiente en PubMed/MEDLINE. Debido al solapamiento temático entre los dominios fisiopatológicos preespecificados, una misma publicación podía ser recuperada por más de una estrategia. En consecuencia, el total acumulado de 11,790 corresponde a la suma de los resultados brutos de las 10 búsquedas y no representa el número de publicaciones únicas.

mecanismos fisiopatológicos compartidos, como resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado, activación neurohormonal, disfunción endotelial, adiposidad ectópica y alteraciones metabólicas. Estos mecanismos se encontraron vinculados, con diferente grado y distinta naturaleza de evidencia, a manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas y hepáticas.

La distribución de los dominios fisiopatológicos, sus principales exposiciones ambientales asociadas, la interpretación evolutiva propuesta y las expresiones clínicas observadas dentro del continuo CRMH se resumen en la tabla 3.

Para caracterizar la naturaleza de la evidencia sin establecer una gradación formal de su certeza o calidad, las publicaciones incluidas fueron consideradas según tres niveles descriptivos: evidencia evolutiva directa, evidencia mecanística compatible y evidencia epidemiológica o clínica contemporánea. Esta clasificación permitió distinguir entre estudios que evaluaron explícitamente hipótesis o mecanismos evolutivos, aquellos que describieron mecanismos fisiopatológicos compatibles con dicho marco sin investigar directamente su significado evolutivo, y aquellos que documentaron asociaciones clínicas o epidemiológicas contemporáneas. Esta categorización tuvo una finalidad exclusivamente descriptiva y no constituye una

Tabla 3. Síntesis conceptual de los dominios fisiopatológicos preespecificados y su posible interpretación desde el desajuste evolutivo

Dominio fisiopatológico	Exposiciones contemporáneas relacionadas	Mecanismos fisiopatológicos predominantes	Manifestaciones dentro del continuo CRMH	Interpretación evolutiva propuesta*
Obesidad visceral y expansión ectópica del tejido adiposo	Exceso energético crónico y disponibilidad alimentaria permanente	Adiposopatía, lipotoxicidad, inflamación metabólica y resistencia a la insulina	Obesidad visceral, DM2, HTA, MASLD y ECV	La exposición energética sostenida podría generar discordancia con mecanismos de almacenamiento energético desarrollados en ambientes con disponibilidad alimentaria diferente de la contemporánea
Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora	Sobrecarga nutricional, exceso energético y sedentarismo	Hiperinsulinemia compensadora, alteración del metabolismo de la glucosa y de los lípidos, y disfunción metabólica sistémica	DM2, obesidad visceral, HTA, MASLD y ECV	Mecanismos de regulación y almacenamiento energético potencialmente favorables bajo determinadas condiciones ancestrales podrían resultar desfavorables ante una exposición energética persistente y la inactividad física
Conservación del sodio, sensibilidad a la sal e hipertensión arterial	Elevada ingesta de sodio, obesidad, baja actividad física y entorno alimentario moderno	Retención renal de sodio, expansión de volumen, activación neurohormonal y disfunción vascular	HTA, ERC, insuficiencia cardiaca y ECV	La elevada eficiencia en la conservación de sodio y de volumen podría resultar discordante con ambientes caracterizados por disponibilidad abundante y sostenida de sodio
Inflamación crónica de bajo grado e *inflammaging*	Adiposidad visceral, sobrealimentación, sedentarismo y exposiciones metabólicas persistentes	Activación inmunometabólica, estrés oxidativo y señalización inflamatoria crónica	Aterosclerosis, DM2, ERC, MASLD y ECV	Respuestas inflamatorias potencialmente beneficiosas frente a amenazas agudas podrían adquirir efectos adversos cuando su activación es persistente y metabólicamente inducida
Cronodisrupción y alteración de los ritmos circadianos	Luz artificial nocturna, trabajo por turnos, irregularidad horaria y alteración de ciclos sueño-vigilia	Desincronización circadiana, alteración neuroendocrina y disfunción metabólica	HTA, obesidad, DM2 y ECV	La discordancia entre ritmos biológicos endógenos y señales ambientales contemporáneas podría favorecer alteraciones metabólicas y cardiovasculares
Privación de sueño y recuperación biológica insuficiente	Restricción crónica del sueño, horarios irregulares y demandas sociales o laborales persistentes	Activación simpática, alteraciones hormonales, inflamación y resistencia a la insulina	HTA, obesidad, DM2 y ECV	La reducción crónica del tiempo de sueño podría constituir una exposición discordante con mecanismos fisiológicos dependientes de ciclos regulares de actividad y recuperación
Sedentarismo y reducción de la actividad física habitual	Inactividad prolongada y disminución del gasto energético cotidiano	Disminución de sensibilidad a la insulina, menor capacidad oxidativa y desacondicionamiento metabólico	Obesidad, DM2, HTA, MASLD y ECV	La reducción marcada de la actividad física podría generar discordancia con una fisiología desarrollada bajo condiciones de mayor demanda energética habitual
Ultraprocesados, dieta occidental y elevada carga glucémica	Alta densidad energética, hidratos de carbono refinados, exceso de sodio, grasas de baja calidad y baja fibra	Sobrealimentación, resistencia a la insulina, dislipidemia, inflamación y alteraciones de la microbiota	Obesidad visceral, DM2, HTA, MASLD y ECV	La rápida transformación de la alimentación podría superar la capacidad de adaptación fisiológica a exposiciones nutricionales cualitativa y cuantitativamente diferentes de las predominantes durante gran parte de la evolución humana

(Continúa)

Tabla 3. Síntesis conceptual de los dominios fisiopatológicos preespecificados y su posible interpretación desde el desajuste evolutivo *(continuación)*

Dominio fisiopatológico	Exposiciones contemporáneas relacionadas	Mecanismos fisiopatológicos predominantes	Manifestaciones dentro del continuo CRMH	Interpretación evolutiva propuesta*
Disbiosis intestinal y alteración de la microbiota	Dieta occidental, baja ingesta de fibra, antibióticos y otras exposiciones ambientales modernas	Alteración de la diversidad y de la función microbiana, permeabilidad intestinal e inmunometabolismo alterado	Obesidad, DM2, MASLD y ECV	Cambios recientes del entorno y de la alimentación podrían modificar las relaciones huésped-microbiota desarrolladas durante la historia evolutiva humana; su relevancia causal para el CRMH permanece incompletamente establecida
Estrés psicosocial crónico y activación neuroendocrina persistente	Estrés laboral y social, incertidumbre y exposición prolongada a estresores psicosociales	Activación simpática y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, alteraciones metabólicas e inflamatorias	HTA, obesidad visceral, DM2 y ECV	Sistemas fisiológicos eficaces para responder a estresores agudos podrían generar efectos adversos cuando son activados de manera repetida o sostenida por exposiciones psicosociales contemporáneas

*Las interpretaciones evolutivas presentadas en esta columna constituyen hipótesis conceptuales derivadas de la integración de la evidencia y no implican demostración de causalidad, de ventaja adaptativa ancestral ni de selección evolutiva específica. La naturaleza de la evidencia que sustenta cada dominio se caracteriza separadamente en la tabla 4.
CRMH: continuo cardio-reno-metabólico-hepático; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; MASLD: enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica.

evaluación formal de la calidad, la certeza ni la fuerza de la evidencia. La síntesis correspondiente a cada dominio fisiopatológico se presenta en la tabla 4.

Resultados de la síntesis conceptual

La integración de la evidencia seleccionada permitió elaborar un modelo conceptual destinado a representar las posibles relaciones entre exposiciones ambientales modernas, mecanismos fisiopatológicos compartidos y manifestaciones clínicas del continuo CRMH.

Dentro de este modelo, exposiciones como el consumo de ultraprocesados, el sedentarismo, la cronodisrupción, la privación de sueño, el estrés psicosocial crónico y la alteración del ecosistema microbiano intestinal aparecen asociadas de manera recurrente con obesidad visceral y con mecanismos fisiopatológicos compartidos, incluyendo resistencia a la insulina, inflamación crónica de bajo grado, activación simpática persistente y disfunción endotelial.

La síntesis conceptual derivada de la literatura identificó una convergencia de estos mecanismos en distintas manifestaciones clínicas del continuo CRMH, incluyendo hipertensión arterial, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y MASLD.

La representación gráfica del modelo conceptual derivado de la síntesis se presenta en la figura 2.

Discusión

La presente revisión de alcance permitió mapear la evidencia procedente de 10 dominios fisiopatológicos preespecificados y mostró unos patrones recurrentes de convergencia entre exposiciones contemporáneas, mecanismos biológicos y manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas y hepáticas. Entre los mecanismos compartidos descritos con mayor recurrencia se encontraron la adiposidad visceral y ectópica, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado, la activación neurohormonal, la disfunción endotelial y las alteraciones del metabolismo energético. Esta convergencia apoya una interpretación integrada de procesos tradicionalmente estudiados desde disciplinas u órganos diferentes, aunque la naturaleza heterogénea de la evidencia no permite establecer una secuencia causal común ni atribuir estos fenómenos a un mecanismo único[31-33].

La naturaleza de la evidencia fue heterogénea entre los dominios analizados. Mientras algunos se encuentran ampliamente caracterizados mediante estudios fisiopatológicos, epidemiológicos y clínicos contemporáneos, en otros predominan asociaciones observacionales,

Tabla 4. Síntesis descriptiva de la naturaleza de la evidencia según dominio fisiopatológico preespecificado

Dominio fisiopatológico preespecificado	Evidencia evolutiva directa	Evidencia mecanística compatible	Evidencia epidemiológica/ clínica contemporánea	Principales limitaciones interpretativas
Obesidad visceral y adiposidad ectópica	Hipótesis evolutivas sobre almacenamiento energético y discordancia entre disponibilidad energética ancestral y ambiente moderno	Evidencia sobre expansión del tejido adiposo visceral, adiposidad ectópica, disfunción adipocitaria y resistencia a la insulina	Asociación entre adiposidad visceral/ ectópica, alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular	La evidencia fisiopatológica y epidemiológica no demuestra por sí misma que el fenotipo contemporáneo sea consecuencia de una adaptación evolutiva específica
Resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora	Hipótesis del genotipo/ fenotipo ahorrador y modelos de adaptación energética	Evidencia sobre resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, alteración del metabolismo energético y disfunción metabólica	Asociación con obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2 y riesgo cardiovascular	Las hipótesis evolutivas son plausibles, pero su relación causal con la resistencia a la insulina contemporánea no ha sido demostrada directamente
Conservación del sodio, sensibilidad a la sal e hipertensión arterial	Hipótesis sobre conservación ancestral del sodio y adaptación a ambientes con disponibilidad limitada	Evidencia sobre balance de sodio, función renal, activación neurohormonal y simpática, y regulación de la presión arterial	Amplia evidencia clínica y epidemiológica sobre hipertensión, sensibilidad a la sal y riesgo cardiovascular	La existencia de mecanismos de conservación de sodio no demuestra que la hipertensión contemporánea constituya necesariamente una consecuencia directa de selección evolutiva
Inflamación crónica de bajo grado e *inflammaging*	Interpretaciones evolutivas de la respuesta inmunitaria y de los compromisos entre defensa, reparación y envejecimiento	Evidencia sobre inflamación sistémica persistente, inmunometabolismo e *inflammaging*	Asociación entre inflamación crónica, envejecimiento y fenotipos cardiometabólicos	Predomina la evidencia mecanística y asociativa; la atribución de estos fenómenos a presiones selectivas ancestrales permanece principalmente interpretativa
Cronodisrupción y alteración de ritmos circadianos	Marco evolutivo de sincronización biológica con ciclos ambientales de luz-oscuridad y actividad-reposo	Evidencia sobre relojes circadianos, regulación metabólica y alteraciones producidas por desalineación circadiana	Asociación entre alteraciones circadianas y fenotipos metabólicos y cardiovasculares	La asociación entre cronodisrupción y enfermedad no demuestra que el riesgo observado sea específicamente consecuencia de un desajuste evolutivo
Privación de sueño y recuperación biológica insuficiente	Compatibilidad conceptual con patrones ancestrales de sincronización ambiental, sin evidencia evolutiva directa uniforme	Evidencia sobre regulación autonómica, metabólica, neuroendocrina e inflamatoria asociada al sueño	Asociación entre duración/calidad del sueño y obesidad, hipertensión y riesgo cardiometabólico	La evidencia contemporánea es predominantemente clínica y epidemiológica; la interpretación evolutiva es mayormente inferida
Sedentarismo y reducción de la actividad física	Modelos evolutivos que consideran la actividad física habitual como componente del entorno biológico humano	Evidencia sobre efectos metabólicos, vasculares y musculares de la inactividad física	Evidencia epidemiológica y de intervención sobre actividad física, enfermedad cardiovascular y riesgo metabólico	Los beneficios de la actividad física están bien establecidos, pero no constituyen por sí mismos demostración de la hipótesis de desajuste evolutivo
Ultraprocesados, dieta occidental y carga nutricional moderna	Literatura sobre nutrición ancestral y discordancia entre patrones alimentarios históricos y alimentación industrial moderna	Evidencia sobre densidad energética, composición dietaria, saciedad, balance energético y alteraciones metabólicas	La evidencia clínica y epidemiológica relaciona los patrones dietarios modernos y ultraprocesados con la obesidad y con alteraciones cardiometabólicas	La heterogeneidad de exposiciones dietarias y la evolución histórica de los patrones alimentarios dificultan atribuir los efectos a un único mecanismo evolutivo

(Continúa)

Tabla 4. Síntesis descriptiva de la naturaleza de la evidencia según dominio fisiopatológico preespecificado *(continuación)*

Dominio fisiopatológico preespecificado	Evidencia evolutiva directa	Evidencia mecanística compatible	Evidencia epidemiológica/ clínica contemporánea	Principales limitaciones interpretativas
Disbiosis intestinal y alteración del ecosistema microbiano	Hipótesis sobre coevolución huésped-microbiota y modificación del ecosistema microbiano por cambios ambientales y dietarios	Evidencia sobre microbiota, metabolismo, señalización inmunitaria y comunicación intestino-cerebro	Asociaciones entre composición/función de la microbiota, obesidad y alteraciones metabólicas	Existe heterogeneidad considerable en la caracterización de la microbiota; gran parte de la interpretación evolutiva permanece inferida y parte de la evidencia mecanística procede de modelos experimentales
Estrés psicosocial crónico y activación neuroendocrina	Interpretación evolutiva de respuestas adaptativas agudas al estrés frente a exposiciones psicosociales crónicas contemporáneas	Evidencia sobre alostasis, activación simpática y neuroendocrina, y sus efectos cardiovasculares y metabólicos	Asociación epidemiológica entre estrés psicosocial y enfermedad cardiovascular/ metabólica	Resulta difícil separar mecanismos biológicos de factores sociales, conductuales y contextuales; la interpretación evolutiva es principalmente conceptual

Las categorías presentadas describen la naturaleza de la evidencia identificada y su relación con el marco conceptual analizado. No constituyen una evaluación formal de la calidad metodológica, la certeza ni la fuerza de la evidencia. La presencia de evidencia mecanística o epidemiológica compatible con el modelo no demuestra por sí misma un origen evolutivo ni establece causalidad. La evidencia evolutiva directa corresponde a fuentes que abordan explícitamente hipótesis, adaptaciones o mecanismos desde una perspectiva evolutiva.

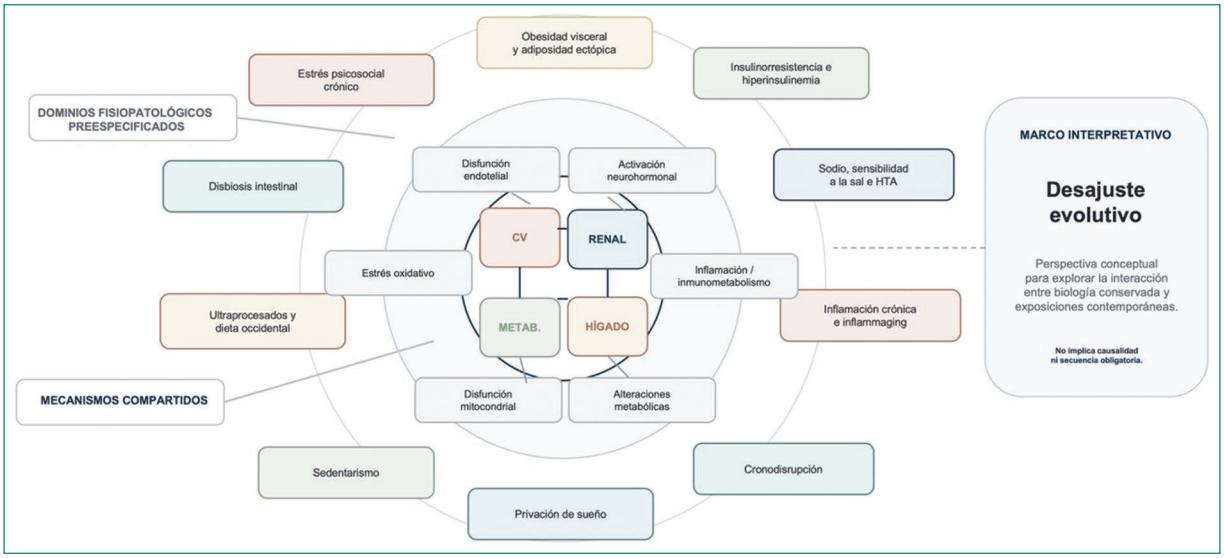


Figura 2. Modelo conceptual de convergencia fisiopatológica en el continuo cardio-reno-metabólico-hepático. Los dominios fisiopatológicos preespecificados convergen sobre mecanismos biológicos compartidos que interactúan de forma potencialmente bidireccional con los componentes cardiovascular, renal, metabólico y hepático. La disposición circular representa interacción y convergencia, sin implicar una secuencia fisiopatológica obligatoria ni relaciones causales entre los componentes. El desajuste evolutivo se presenta como un marco interpretativo generador de hipótesis y no como un mecanismo causal demostrado. CRMH: continuo cardio-reno-metabólico-hepático; CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial.

evidencia mecanística o interpretaciones indirectas. En particular, la evidencia que demuestra de manera directa que una adaptación evolutiva específica sea la causante de una manifestación clínica contemporánea es limitada. Por ello, resulta fundamental distinguir entre evidencia empírica de asociaciones actuales, mecanismos

fisiopatológicos compatibles con el modelo y su posterior interpretación desde una perspectiva evolutiva.

Uno de los principales patrones observados fue la convergencia de exposiciones aparentemente diferentes (incluidos patrones dietarios contemporáneos, inactividad física, cronodisrupción, privación de sueño, alteraciones del ecosistema microbiano y estrés psicosocial) sobre mecanismos fisiopatológicos parcialmente compartidos[34-36]. Esta convergencia proporciona una base biológica para explorar las interacciones de los componentes cardiovascular, renal, metabólico y hepático como una red interdependiente, sin implicar que todos los individuos recorran una misma secuencia fisiopatológica ni que cada exposición actúe necesariamente a través de los mismos intermediarios.

La disbiosis intestinal constituye uno de los dominios en expansión dentro de la investigación cardio-reno-metabólica. Las alteraciones de la composición y de la función del ecosistema microbiano intestinal se han asociado con patrones dietarios occidentales y con modificaciones de la regulación inmunometabólica, la permeabilidad intestinal y distintas vías inflamatorias sistémicas. Sin embargo, una proporción relevante de esta evidencia es mecanística, experimental u observacional, y persisten importantes desafíos relacionados con la heterogeneidad poblacional, los métodos de caracterización de la microbiota y la direccionalidad de las asociaciones. Por tanto, su participación dentro del marco propuesto debe considerarse biológicamente plausible, pero todavía no permite establecer una relación causal uniforme entre cambios ambientales, microbiota y manifestaciones del continuo CRMH.

El síndrome CKM constituye un marco clínico formal para reconocer la interrelación de las alteraciones cardiovasculares, renales y metabólicas. En la presente revisión, el término «continuo CRMH» se utiliza como una construcción analítica complementaria que incorpora el componente hepático, dada la estrecha relación de la MASLD con obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular[37-39]. La obesidad, a su vez, se asocia con un mayor riesgo cardiovascular a lo largo de la vida[40]. El continuo CRMH propuesto no constituye un síndrome clínico independiente ni pretende sustituir o redefinir el síndrome CKM.

La incorporación de una perspectiva evolutiva representa un nivel interpretativo adicional y diferenciado. Mientras el síndrome CKM posee una definición clínica establecida, el marco CRMH utilizado en esta revisión busca explorar la convergencia fisiopatológica de cuatro componentes orgánicos y su posible relación con exposiciones ambientales contemporáneas. Por tanto, ambos conceptos operan en niveles diferentes y no deben considerarse equivalentes[40].

Desde la medicina evolutiva, estos patrones pueden explorarse mediante la hipótesis del desajuste evolutivo. Este marco propone que determinadas características biológicas configuradas en ambientes diferentes de los actuales pueden interactuar de forma desfavorable con exposiciones contemporáneas, como exceso energético, sedentarismo, alteraciones circadianas o estrés persistente[41-43]. Sin embargo, las explicaciones evolutivas presentan limitaciones epistemológicas importantes: la plausibilidad adaptativa de un mecanismo no demuestra que este haya sido seleccionado específicamente por la función propuesta, ni permite inferir causalidad a partir de su compatibilidad con un escenario ancestral. En consecuencia, el desajuste evolutivo debe considerarse en esta revisión como una hipótesis interpretativa susceptible de contrastación y no como una explicación causal demostrada del continuo CRMH.

Implicancias del modelo para la comprensión contemporánea de la hipertensión arterial

La hipertensión arterial continúa siendo uno de los principales factores asociados con enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardiaca, accidente cerebrovascular y enfermedad renal crónica en todo el mundo. Tradicionalmente, su fisiopatología ha sido explicada mediante alteraciones hemodinámicas, activación neurohormonal, disfunción endotelial, rigidez arterial y trastornos en la regulación renal del sodio. Aunque estos mecanismos mantienen plena validez biológica, los hallazgos de la presente revisión sugieren que podrían representar componentes de un proceso fisiopatológico más amplio[44].

La evidencia analizada muestra que múltiples exposiciones ambientales modernas convergen sobre mecanismos directamente relacionados con el desarrollo de hipertensión arterial. La obesidad visceral favorece la activación simpática, la hiperinsulinemia y la expansión de volumen. La resistencia a la insulina promueve la retención renal de sodio, la alteración endotelial y la activación neurohormonal. La inflamación crónica de bajo grado contribuye a la disfunción vascular y al remodelado arterial. El sueño insuficiente, la cronodisrupción y el estrés psicosocial crónico incrementan la actividad simpática y modifican la regulación neuroendocrina de la presión arterial. Simultáneamente, los

ultraprocesados y la disbiosis intestinal pueden amplificar los procesos inflamatorios, metabólicos y vasculares que favorecen una elevación sostenida de la presión arterial[45-48].

Desde esta perspectiva, la hipertensión arterial podría interpretarse no solo como una enfermedad vascular o renal, sino como una manifestación clínica de una alteración biológica sistémica. Esta interpretación resulta coherente con la frecuente coexistencia de hipertensión arterial, obesidad visceral, diabetes *mellitus* tipo 2, MASLD y enfermedad renal crónica observada en la práctica clínica.

Este enfoque también posee implicancias potenciales para la prevención cardiovascular. Si bien el control farmacológico de la presión arterial continúa siendo esencial, los hallazgos de esta revisión sugieren que las intervenciones dirigidas a modificar el entorno biológico moderno podrían actuar sobre mecanismos más profundos del continuo CRMH. La promoción de actividad física regular, patrones alimentarios con menos procesados, sueño adecuado, sincronización circadiana y reducción del estrés podrían entenderse no solo como recomendaciones de estilo de vida, sino como intervenciones dirigidas a disminuir la discordancia entre la biología ancestral y el ambiente contemporáneo[49-51].

Alcance interpretativo y potencial utilidad del marco evolutivo

Una de las potenciales utilidades del marco propuesto radica en su capacidad para integrar observaciones procedentes de múltiples disciplinas dentro de una misma perspectiva conceptual. Tradicionalmente, la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* tipo 2, la enfermedad renal crónica, la MASLD y la enfermedad cardiovascular han sido estudiadas como enfermedades separadas o como componentes de asociaciones clínicas frecuentes. Sin embargo, la revisión de la evidencia disponible sugiere que estas condiciones comparten mecanismos fisiopatológicos recurrentes que trascienden las fronteras convencionales entre especialidades médicas[52].

El concepto de desajuste evolutivo ofrece una posible explicación biológica para esta convergencia. No obstante, esta interpretación debe considerarse un marco conceptual integrador basado en evidencia convergente procedente de múltiples disciplinas, más que una explicación causal definitivamente demostrada. Es así que, en lugar de interpretar cada enfermedad como un fenómeno independiente, se propone explorar si estas condiciones pueden interpretarse como diferentes manifestaciones de una vulnerabilidad sistémica que puede estar relacionada con la interacción de las características biológicas conservadas y las exposiciones ambientales contemporáneas[53].

Otra fortaleza del modelo es su capacidad para integrar de manera simultánea factores biológicos, conductuales, ambientales y sociales. La mayoría de los modelos tradicionales se centran en mecanismos específicos o en órganos determinados. En contraste, el enfoque evolutivo permite incorporar elementos como la alimentación ultraprocesada, el sedentarismo, la cronodisrupción, la privación de sueño, la disbiosis intestinal y el estrés psicosocial dentro de una estructura explicativa común, facilitando una comprensión más amplia de la enfermedad cardiorrenometabólica contemporánea[54].

En este contexto, el concepto Homo cardiovascularis puede considerarse una propuesta conceptual complementaria y generadora de hipótesis para interpretar, desde una perspectiva evolutiva, algunos de los patrones de convergencia observados entre los dominios analizados. Este marco no constituye una enfermedad o categoría diagnóstica independiente ni un modelo causal validado, y la evidencia sintetizada en la presente revisión no debe interpretarse como demostración de sus postulados. Más bien, ofrece una perspectiva interpretativa adicional para explorar cómo determinadas características biológicas conservadas podrían interactuar con exposiciones ambientales contemporáneas y contribuir a la expresión de fenotipos cardiovasculares, renales, metabólicos y hepáticos. En consecuencia, la relación entre el marco Homo cardiovascularis y el continuo CRMH propuesto en esta revisión debe entenderse como una integración conceptual generadora de hipótesis y no como evidencia de validación de un modelo evolutivo específico[55].

Perspectivas biológicas emergentes del desajuste evolutivo

El creciente desarrollo de disciplinas como la cronobiología, el inmunometabolismo, la biología de sistemas y la investigación del microbioma ha ampliado significativamente la comprensión de los mecanismos relacionados con las exposiciones ambientales modernas y la enfermedad crónica. La comunicación bidireccional entre la microbiota intestinal y el sistema nervioso central, mediada por vías neuronales, neuroendocrinas, inmunitarias y metabólicas, constituye un ejemplo de esta complejidad fisiológica[55]. Por su parte, las investigaciones sobre inflamación asociada al envejecimiento,

medicina evolutiva, regulación circadiana y alostasis aportan fundamentos biológicos para explorar posibles relaciones entre estos procesos, sin demostrar que actúen simultáneamente como causa de todas las manifestaciones multiorgánicas del continuo CRMH[56-60].

De forma paralela, el concepto de *inflammaging* ha permitido comprender cómo la exposición persistente a factores ambientales adversos puede favorecer estados de inflamación crónica de bajo grado capaces de acelerar procesos de envejecimiento biológico y daño multiorgánico. Asimismo, la evidencia emergente sobre alimentos ultraprocesados, pérdida de diversidad microbiana y alteración de los ritmos biológicos ha fortalecido la hipótesis de que numerosos determinantes de la enfermedad cardiorrenometabólica moderna podrían compartir raíces biológicas comunes dentro de un mismo contexto de desajuste evolutivo[61-65].

Aunque muchos de estos mecanismos continúan siendo objeto de investigación, su integración dentro del marco conceptual propuesto ofrece nuevas oportunidades para comprender la complejidad de las enfermedades crónicas modernas desde una perspectiva más amplia e interdisciplinaria. En conjunto, estos hallazgos muestran la existencia de múltiples interfaces entre mecanismos metabólicos, inmunitarios, circadianos, neuroendocrinos y microbianos cuya integración puede contribuir a generar nuevas hipótesis sobre la interrelación de las exposiciones contemporáneas y la enfermedad multiorgánica, sin que ello implique demostrar un origen evolutivo común.

La hipertensión arterial como paradigma clínico del desajuste evolutivo

Entre las manifestaciones analizadas dentro del continuo CRMH, la hipertensión arterial constituye un ejemplo particularmente ilustrativo para explorar la hipótesis del desajuste evolutivo. La regulación de la presión arterial depende de mecanismos estrechamente relacionados con el balance de sodio y agua, la función renal, la actividad neurohormonal y simpática, el metabolismo energético y la respuesta al estrés, todos ellos sensibles a modificaciones del entorno y del comportamiento[66-68].

Desde una perspectiva evolutiva, se ha propuesto que mecanismos fisiológicos capaces de favorecer la conservación de sodio y agua, sostener la perfusión tisular y facilitar respuestas neurohumorales rápidas frente a desafíos ambientales pudieron resultar ventajosos en determinados contextos ancestrales. En ambientes contemporáneos, caracterizados por una elevada disponibilidad de sodio y energía, menor actividad física, adiposidad visceral y exposición persistente a estímulos neuroendocrinos, la expresión sostenida de estos mecanismos podría contribuir, junto con determinantes genéticos, ambientales y sociales, al desarrollo y el mantenimiento de la hipertensión arterial[67-70].

Esta interpretación no implica que la hipertensión arterial constituya una adaptación evolutiva ni demuestra que sus mecanismos actuales deriven de presiones selectivas específicas. Más bien, plantea la posibilidad de que sistemas fisiológicos conservados, cuya función incluye mantener la homeostasis circulatoria y responder a variaciones ambientales, puedan tener consecuencias desfavorables cuando operan de manera persistente en condiciones diferentes de aquellas en las que se configuró la fisiología humana. Desde esta perspectiva, el marco evolutivo complementa –sin sustituir– los modelos renal, vascular, neurohormonal y metabólico establecidos de la hipertensión arterial, y ofrece una hipótesis integradora susceptible de evaluación empírica.

Implicancias para la investigación futura

Los hallazgos de la presente revisión plantean la necesidad de estudios prospectivos y de cohortes longitudinales diseñados para evaluar de manera integrada las exposiciones y los mecanismos comprendidos en los distintos dominios fisiopatológicos analizados, así como su relación temporal con manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas y hepáticas. Particularmente relevantes serán los estudios capaces de diferenciar asociaciones epidemiológicas contemporáneas, mecanismos fisiopatológicos compartidos y predicciones específicamente derivadas de la hipótesis del desajuste evolutivo.

Un paso posterior deberá consistir en determinar si la integración de estos dominios aporta información pronóstica incremental respecto de los modelos clínicos establecidos. Solo tras su validación prospectiva podría explorarse su potencial contribución al desarrollo de biomarcadores, fenotipos integrados o herramientas de estratificación del riesgo destinadas a identificar individuos con mayor susceptibilidad a la progresión multiorgánica. En consecuencia, la utilidad predictiva, la reproducibilidad y la aplicabilidad clínica del marco conceptual propuesto deberán ser evaluadas mediante investigaciones epidemiológicas, traslacionales y clínicas específicamente diseñadas para contrastar sus postulados.

Limitaciones

La presente revisión presenta varias limitaciones. En primer lugar, por su naturaleza de revisión de alcance, estuvo orientada a mapear y caracterizar la evidencia disponible, y no a estimar cuantitativamente efectos ni establecer relaciones causales. La literatura incluida procede, además, de disciplinas diversas, entre ellas cardiología, nefrología, endocrinología, hepatología, cronobiología, inmunología y medicina evolutiva, lo que introduce una heterogeneidad conceptual y metodológica entre las fuentes de evidencia. Asimismo, de acuerdo con el alcance exploratorio de la revisión, no se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo de los estudios individuales ni una gradación de la certeza de la evidencia; por tanto, las categorías utilizadas para caracterizar su naturaleza no deben interpretarse como una jerarquización formal de su calidad o fuerza.

En segundo lugar, la selección de las fuentes de evidencia fue realizada por un único revisor, en lugar de mediante evaluación independiente por duplicado, lo que incrementa el riesgo potencial de errores de selección y sesgo de confirmación. Aunque los dominios fisiopatológicos fueron preespecificados y se aplicaron criterios explícitos de elegibilidad independientemente de la concordancia de los resultados con la hipótesis evolutiva, estas medidas no eliminan por completo dicha limitación. Este aspecto adquiere particular relevancia en una revisión que incorpora posteriormente un componente interpretativo conceptual.

Asimismo, las búsquedas bibliográficas se realizaron solo en PubMed/MEDLINE. Si bien esta base proporciona una amplia cobertura de la literatura biomédica pertinente a los dominios estudiados, la ausencia de búsquedas complementarias en otras bases de datos, como Embase o Scopus, pudo limitar la exhaustividad de la recuperación e introducir un sesgo de selección de fuentes. Adicionalmente, debido a que las 10 estrategias de búsqueda fueron realizadas de manera independiente y presentaban solapamiento temático, una misma publicación podía ser recuperada en más de un dominio. Durante la depuración inicial no se conservó un registro cuantitativo independiente del número exacto de duplicados eliminados, por lo que esta cifra no pudo reconstruirse retrospectivamente con precisión.

Otra limitación relevante deriva de la naturaleza de la evidencia disponible para sustentar una interpretación evolutiva. Una proporción importante de los estudios incluidos aporta evidencia fisiopatológica, epidemiológica o clínica compatible con determinados componentes del marco propuesto, pero no evalúa directamente hipótesis de desajuste evolutivo. La contrastación empírica de explicaciones evolutivas aplicadas a enfermedades contemporáneas presenta, además, importantes desafíos metodológicos. Por consiguiente, resulta necesario distinguir entre evidencia evolutiva directa, evidencia mecanística compatible y evidencia epidemiológica o clínica contemporánea, sin asumir que la convergencia entre estas categorías demuestre un origen evolutivo común. La plausibilidad biológica de una explicación evolutiva no constituye, por sí misma, una demostración de causalidad ni una evidencia de que una característica determinada haya sido seleccionada específicamente por la función propuesta.

Por último, la fragmentación tradicional de la investigación cardiovascular, renal, metabólica y hepática limita la disponibilidad de estudios que evalúen de manera simultánea los diferentes componentes del continuo propuesto. Asimismo, las diferencias terminológicas entre disciplinas pudieron dificultar la identificación de algunas publicaciones pertinentes. En consecuencia, el continuo CRMH y su posible interpretación desde el desajuste evolutivo deben entenderse en este trabajo como un marco conceptual integrador y generador de hipótesis, complementario a los modelos clínicos establecidos, y no como un síndrome clínico independiente ni como un modelo causal validado. Sus postulados requieren evaluación mediante estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales específicamente diseñados para contrastar predicciones derivadas del marco propuesto.

Conclusiones

La evidencia sintetizada en esta revisión de alcance muestra patrones de convergencia entre exposiciones contemporáneas, mecanismos fisiopatológicos y manifestaciones cardiovasculares, renales, metabólicas y hepáticas tradicionalmente estudiadas de forma separada. La adiposidad visceral y ectópica, la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado, la activación neurohormonal, la disfunción endotelial y las alteraciones del metabolismo energético emergen como mecanismos recurrentes dentro de esta red de interacciones, aunque con diferente naturaleza de evidencia entre los dominios analizados.

El continuo CRMH propuesto en esta revisión ofrece un marco conceptual para integrar estas interrelaciones y considerar explícitamente el componente hepático junto con los componentes cardiovascular, renal y metabólico. Su posible interpretación desde la perspectiva del desajuste evolutivo constituye una hipótesis integradora biológicamente plausible, pero la evidencia disponible no

permite demostrar un origen evolutivo común ni establecer relaciones causales entre adaptaciones ancestrales específicas y enfermedades contemporáneas.

En consecuencia, el valor del marco propuesto reside principalmente en su capacidad para organizar evidencia procedente de diferentes disciplinas, identificar áreas de convergencia y generar hipótesis susceptibles de contrastación. Estudios prospectivos, epidemiológicos, traslacionales y experimentales deberán determinar si esta integración aporta información mecanística, predictiva o clínica adicional a los modelos actualmente establecidos.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que utilizó herramientas de inteligencia artificial para la redacción o soporte del manuscrito, en concreto Microsoft Copilot (Microsoft Corporation) y ChatGPT, exclusivamente como apoyo para la edición lingüística (reformulación de frases y mejora de estilo). Las herramientas no fueron utilizadas para generar datos, realizar análisis estadísticos, producir resultados, elaborar tablas o imágenes ni formular interpretaciones o conclusiones científicas. El autor asume la plena responsabilidad por el contenido final del artículo.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/RIAC.26000027. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado *online* para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Referencias

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019. Update from the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76:2982-3021.
2. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The cardiovascular disease continuum validated. Clinical evidence of improved patient outcomes. Circulation. 2006;114:2850-70.
3. Verma S, McMurray JJV. The serendipitous story of SGLT2 inhibitors in heart failure. Circulation. 2019;139:2537-41.
4. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2023;81:1228-45.
5. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity. Clinical challenges and implications for management. Circulation. 2018;137:1391-406.
6. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes. What can be unified and what needs to be individualized. Circulation. 2023;147:604-19.
7. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS, et al. Cardiovascular-kidney-metabolic health. A presidential advisory from the American Heart Association. Circulation. 2023;148:1606-35.
8. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell SH, Barb D, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023;78:1966-86.
9. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. Global epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Hepatology. 2023;77:2098-111.
10. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD and cardiovascular disease. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:685-97.
11. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident chronic kidney disease. Gut. 2022;71:156-62.
12. Nesse RM, Bergstrom CT, Ellison PT, Flier JS, Gluckman P, Govindaraju DR, et al. Making evolutionary biology a basic science for medicine. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(Suppl 1):1800-7.
13. Stearns SC, Medzhitov R. Evolutionary medicine. Nat Rev Genet. 2015;16:561-5.
14. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, Low FM, Beedle AS. Principles of evolutionary medicine. Oxford: Oxford University Press; 2016.
15. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. N Engl J Med. 1985;312:283-9.
16. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet. Health implications for the 21st century. Am J Clin Nutr. 2005;81:341-54.
17. Matchock RL. Circadian rhythm disruption and cardiovascular disease. Sleep Med Rev. 2015;23:1-8.
18. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nat Med. 2019;25:1822-32.
19. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension. Interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015;116:991-1006.
20. Williams GC, Nesse RM. The dawn of Darwinian medicine. Q Rev Biol. 1991;66:1-22.
21. Nesse RM, Williams GC. Why we get sick: the new science of Darwinian medicine. New York: Vintage Books; 1994.
22. Stearns SC, Medzhitov R. Evolutionary medicine. Sunderland: Sinauer Associates; 2015.
23. Gluckman PD, Hanson MA. Mismatch: why our world no longer fits our bodies. Oxford: Oxford University Press; 2006.
24. Neel JV. Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? Am J Hum Genet. 1962;14:353-62.
25. Lieberman DE. The story of the human body: evolution, health and disease. New York: Pantheon Books; 2013.
26. O’Keefe JH, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dL: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol. 2004;43:2142-6.
27. Lindeberg S. Food and Western disease: health and nutrition from an evolutionary perspective. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
28. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. Am J Hum Biol. 2007;19:1-19.
29. Escalada-Lesme GL. Homo cardiovascularis: un modelo conceptual evolutivo para interpretar el desajuste cardiorrenometabólico moderno. Rev Interam Cardiol. 2026;3:1-10.
30. Lieberman DE. Evolutionary mismatch and human disease. Trends Ecol Evol. 2013;28:639-41.
31. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. Circulation. 2012;126:1301-13.

32. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, Shai I, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease. Circulation. 2019;139:e258-75.
33. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 2006;444:840-6.
34. Hall KD, Ayuketah A, Brychta R, Cai H, Cassimatis T, Chen KY, et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial. Cell Metab. 2019;30:67-77.e3.
35. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. Compr Physiol. 2012;2:1143-211.
36. St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, Conroy MB, Jean-Louis G, Coons M, et al. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health. Circulation. 2016;134:e367-86.
37. Byrne CD, Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. J Hepatol. 2020;72:785-801.
38. Francque SM, Marchesini G, Kautz A, Walmsley M, Dorner R, Lazarus JV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a patient guideline. JHEP Rep. 2021;3:100322.
39. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. Lancet. 2021;397:2212-24.
40. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, Allen N, Carnethon M, Berry JD, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. JAMA Cardiol. 2018;3:280-7.
41. Gluckman PD, Low FM, Buklijas T, Hanson MA, Beedle AS. How evolutionary principles improve the understanding of human health and disease. Evol Appl. 2011;4:249-63.
42. Benton D. Evolutionary perspectives on human nutrition and modern disease. Nutr Res Rev. 2010;23:1-14.
43. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N, Bilu C, El-Osta A, Einat H, et al. The circadian syndrome: is the metabolic syndrome and much more! J Intern Med. 2019;286:181-91.
44. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and control of hypertension. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1278-93.
45. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. Circ Res. 2015;116:976-90.
46. Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, da Silva AA, Dubinion J, George E, et al. Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol. 2012;2:2393-442.
47. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. Nat Rev Nephrol. 2020;16:223-37.
48. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18014.
49. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, Blum MR, Sahoo SA, Nunan D, et al. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? Br J Sports Med. 2019;53:859-69.
50. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. Neurol Res. 2017;39:573-80.
51. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the cardiometabolic system. Curr Atheroscler Rep. 2018;20:56.
52. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005;365:1415-28.
53. Aktipis CA, Ellis BJ, Nishimura KK, Hiatt RA. Modern reproductive patterns associated with estrogen receptor positive breast cancer may be explained by mismatch theory. Evol Med Public Health. 2015;2015:270-89.
54. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. Gut. 2014;63:1513-21.
55. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev. 2019;99:1877-2013.
56. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:576-90.
57. Stearns SC. Evolutionary medicine: its scope, interest and potential. Proc Biol Sci. 2012;279:4305-21.
58. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nat Rev Genet. 2017;18:164-79.
59. Bass J, Lazar MA. Circadian time signatures of fitness and disease. Science. 2016;354:994-9.
60. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. Horm Behav. 2003;43:2-15.
61. Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. N Engl J Med. 2016;375:2369-79.
62. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006;444:1027-31.
63. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. Cell Metab. 2014;20:779-86.
64. Monteiro CA, Cannon G, Levy RB, Moubarac JC, Louzada MLC, Rauber F, et al. Ultra-processed foods: what they are and how to identify them. Public Health Nutr. 2019;22:936-41.
65. Monteiro CA, Cannon G. The impact of transnational "Big Food" companies on the South: a view from Brazil. PLoS Med. 2012;9:e1001252.
66. Weder AB. Evolution and hypertension. Hypertension. 2007;49:260-5.
67. Denton D. The hunger for salt: an anthropological, physiological and medical analysis. Berlin: Springer-Verlag; 1982.
68. DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. Hypertension. 2013;61:556-60.
69. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. Am J Hypertens. 2010;23:1170-8.
70. Johnson RJ, Sanchez-Lozada LG, Andrews P, Lanaspa MA. Perspective: a historical and scientific perspective of sugar and its relation with obesity and diabetes. Adv Nutr. 2017;8:412-22.

REVISTA INTERAMERICANA
DE CARDIOLOGÍA

PERMANYER

Check for updates

CLINICAL CASE

TTR amyloidosis: challenges between clinical features and diagnosis. A case report

Amiloidosis TTR: desafíos entre las características clínicas y el diagnóstico. Un caso clínico

Efraín S. Guzmán-Bedoya[1], Geraldine V. Álvarez[1], Daniel A. Rodríguez-Cruz[1], Manuel A. Duque-Ospina[1], Diego A. Medina-Morales[1,2], and Santiago Manrique-Castaño[1,3]*

[1]Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, Grupo de Investigación en Medicina Interna, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira; [2]Department of Internal Medicine, Hospital Universitario San Jorge, Pereira; [3]Department of Hematology, Universidad de Antioquia, Medellin. Colombia

Abstract

Amyloidosis is a group of disorders characterized by extracellular deposition of misfolded amyloid proteins in various organs and tissues, leading to progressive dysfunction and, in many cases, organ failure. There are several types of amyloidosis; the most common is AL amyloidosis associated with plasma cell disorders and AA amyloidosis associated with chronic inflammatory diseases. Particularly, transthyretin amyloidosis (ATTR) is a rare disease characterized by deposition of extracellular misfolded fibrils creating amorphous aggregation and affecting cardiac and nervous tissues. The clinical presentation is highly variable and depends on the organ involved, which can delay diagnosis. Diagnosis requires a combination of clinical, biochemical, imaging, and histopathologic studies, including Congo red staining of biopsies and advanced techniques such as mass spectrometry for amyloid typing. Treatment varies according to etiology and includes chemotherapy for AL amyloidosis, immunosuppressive therapy for AA amyloidosis, mRNA knockdown and transthyretin stabilizers for ATTR, and in some cases organ or bone marrow transplantation. This case report presents a patient with amyloidosis with multiple organ involvement and illustrates the challenges of diagnosis and treatment.

Keywords: *Amyloidosis. Transthyretin amyloidosis. Val142Ile. Heart failure.*

Resumen

La amiloidosis es un grupo de trastornos caracterizados por el depósito extracelular de proteínas amiloides mal plegadas en diversos órganos y tejidos, lo que conduce a una disfunción progresiva y, en muchos casos, a fallo orgánico. Existen varios tipos de amiloidosis, siendo las más comunes la amiloidosis AL asociada a trastornos de las células plasmáticas y la amiloidosis AA asociada a enfermedades inflamatorias crónicas. En particular, la amiloidosis por transtiretina (ATTR) es una enfermedad rara caracterizada por el depósito de fibrillas extracelulares mal plegadas que crean una agregación amorfa y afectan a los tejidos cardiacos y nerviosos. La presentación clínica es muy variable y depende del órgano afectado, lo que puede retrasar el diagnóstico. Para establecer el diagnóstico se requiere una combinación de estudios clínicos, bioquímicos, de imagen e histopatológicos, incluida la tinción con rojo Congo de las biopsias, y técnicas avanzadas como la espectrometría de masas para la tipificación de los amiloides. El tratamiento varía según la etiología e incluye quimioterapia para la amiloidosis AL, terapia inmunosupresora para la amiloidosis AA, inhibidores de ARNm y estabilizadores de TTR para la ATTR, y

***Correspondence:**
Efraín S. Guzmán-Bedoya
E-mail: efra037@utp.edu.co

Date of reception: 08-01-2026
Date of acceptance: 01-07-2026
DOI: 10.24875/RIAC.26000002

Available online: 29-09-2026
Rev. interam. cardiol. 2026;3(3):176-180
www.revistainteramericanacardiologia.com

2938-4443 / © 2026 Sociedad Interamericana de Cardiología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

en algunos casos trasplante de órganos o de médula ósea. Este caso clínico presenta a un paciente con amiloidosis con afectación multiorgánica e ilustra los retos del diagnóstico y del tratamiento.

Palabras clave: *Amiloidosis. Amiloidosis por transtiretina. Val142Ile. Insuficiencia cardiaca.*

Introduction

Transthyretin amyloidosis is a progressive systemic disease caused by extracellular deposition of misfolded transthyretin, occurring as either hereditary or wild-type disease. Cardiac involvement commonly manifests as an infiltrative cardiomyopathy and may be preceded by extracardiac red flags that provide an opportunity for earlier recognition. We present a case of hereditary ATTR amyloidosis associated with the p.Val142Ile variant, illustrating the diagnostic challenges posed by its cardiac and extracardiac manifestations.

Clinical case

A 77-year-old male patient with a history of arterial hypertension and hypothyroidism was admitted to the emergency department for a 1-year history of dyspnea on moderate to heavy exertion, lower-limb edema, and orthopnea. The patient had a 7-year history of bilateral carpal tunnel syndrome, a spontaneous rupture of the biceps tendon 5 years earlier, and an episode of spontaneous and self-limited bilateral periorbital ecchymosis 5 months earlier (Fig. 1A). Physical examination revealed lower-limb edema, atrophy of the interosseous muscles and hypothenar regions in both hands (Fig. 1B and C), bilateral Tinel's sign, and Popeye's sign on the right upper limb (Fig. 1D).

The laboratory tests performed on the patient are summarized in table 1, highlighting elevated values of Pro-brain natriuretic peptide and troponins, without changes from baseline. In addition, the electrocardiogram (EEG) reported low QRS voltage and 1st-degree atrioventricular block (Fig. 1E), and the chest X-ray showed an increased cardiomediastinal silhouette. A transthoracic echocardiogram was performed, which revealed a left ventricular ejection fraction of 56%, diastolic dysfunction with a restrictive pattern, severe concentric hypertrophy with septal predominance (18 mm of thickness) without segmental alterations in the contractility, but with global strain of –10% with greater involvement in basal and medial segments and the finding of the "Japanese flag" pattern (suggesting apical spearing).

Given the possibility of cardiac amyloidosis, a biopsy of the abdominal wall fat pad was performed with a positive result for amyloid deposition. In addition, serum electrophoresis, immunofixation, serum free light chains (FLC) with κ/λ ratio, and serum and urine immunofixation were requested, and these tests were negative, thus ruling out AL amyloidosis. Subsequently, myocardial scintigraphy with pyrophosphates was performed, which showed a Grade 3 value of the Perugini scale (Fig. 1F), confirming the diagnosis of amyloidosis due to transthyretin (TTR), and finally, cardiac magnetic resonance imaging showed alterations suggestive of infiltrative cardiomyopathy due to amyloidosis.

Genetic testing identified the patient as a carrier of a heterozygous pathogenic missense variant in the *TTR* gene: c.424G>A; p.Val142Ile. Since this mutation is inherited in an autosomal dominant manner, these genetic studies were extended to the patient's offspring. Targeted genetic testing in both offspring did not identify the familial TTR variant.

Discussion

This case presents a man with a confirmed diagnosis of hereditary TTR (hATTR) amyloidosis, a rare, progressive, and fatal subtype of amyloidosis caused by autosomal dominant mutations in the *TTR* gene. It can manifest in various clinical forms, from peripheral neuropathy to cardiomyopathy.[1] Worldwide, its prevalence is variable, with endemic areas and more than 150 pathogenic mutations reported, presenting significant genotype-phenotype variability and incomplete penetrance.[1,2]

The p.Val142Ile variant is the most frequent pathogenic TTR variant among individuals of African ancestry. Its prevalence is estimated at 0.3-1.6% worldwide and around 3-3.5% in large cohorts of individuals of African ancestry, although its prevalence is lower in Latin American populations, especially among South Americans.[3] In a Latin America cohort of 141 patients with hATTR, the Val142Ile variant was identified in only one patient, highlighting the rarity and probable underrecognition of this mutation in the region.[3] Furthermore, epidemiological data regarding the incidence and prevalence of TTR mutations in Colombia remain scarce. In the present case, the patient is a Colombian mestizo male (detailed ancestry characterization was not

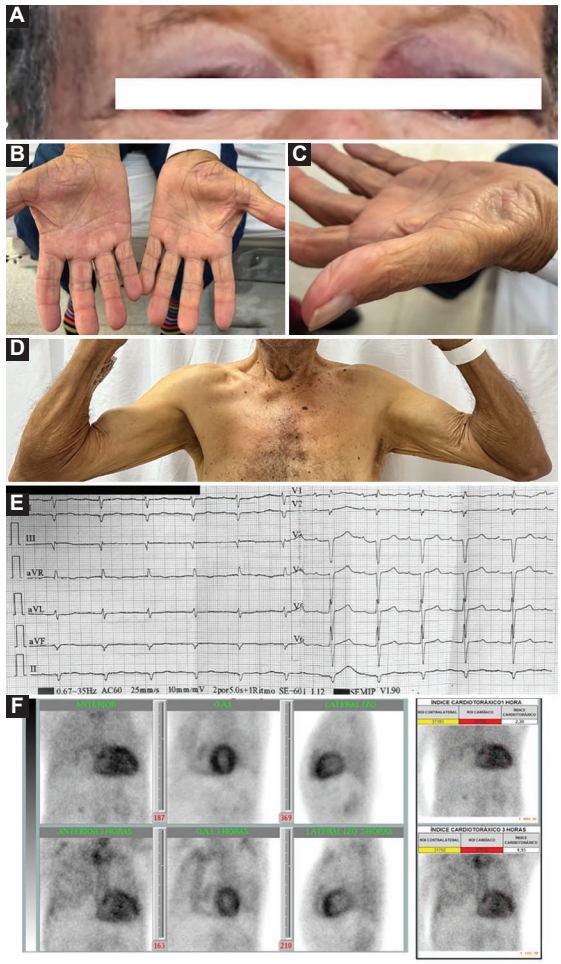


Figure 1. Panel **A:** periorbital ecchymosis. Panels **B** and **C:** bilateral hypothenar atrophy. Panel **D:** rupture of the right biceps tendon. Panel **E:** a 12-lead electrocardiogram with low voltage in the extremities and Grade 1 atrioventricular block. Panel **F:** pyrophosphate scintigraphy with Tc99m-MDP: A marked increased uptake in the myocardium is observed, assessable at 60 min and at 3 h. Heart-to-contralateral lung (H/CL) ratio at 60 min: 2.20; at 180 min: 1.93. Perugini scale: 3.

Table 1. Summary of laboratory test results

Laboratory tests	Result (Reference range)
Leukocytes	6.11 K/uL (4.0-10.0 K/uL)
Neutrophils	2.58 K/uL (2.0-7.0 K/uL)
Lymphocytes	2.69 K/uL (1.0-4.0 K/uL)
Eosinophils	0.13 K/uL (0.0-0.5 K/uL)
Hemoglobin	14.7 gr/dL
Hematocrit	42.9%
VCM	93.30 fL (80-100 fL)
HCM	32.00 pg (27-33 pg)
Platelets	174.0 K/uL (150-450 K/uL)
Creatinine	1.04 mg/dL
BUN	18 mg/dL
Fasting blood glucose	90 mg/dL
TSH	38.29 uIU/mL (0.4-4.0 uIU/mL)
T4L	0.6 ng/dL (0.8-2.0 ng/dL)
Potassium	4.15 mmol/L (3.5-5.0 mmol/L)
Serum calcium	9.8 mg/dL (8.5-10.5 mg/dL)
Albumin	3.5 gr/dL
Pro-BNP	4510 pg/mL

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; BUN: blood urea nitrogen; TSH: thyroid-stimulating hormone; Pro-BNP: pro-B-type natriuretic peptide.

available), which is particularly relevant given the low reported prevalence of the p.Val142Ile variant among South American populations.

The clinical complexity of hATTR makes its diagnosis challenging, resulting in significant delays of up to 8 years from symptom onset.[2] Therefore, it is important to recognize symptoms that may precede cardiac involvement, such as carpal tunnel syndrome, which may manifest 4-6 years earlier, as in this case, where the patient presented with this disorder 7 years earlier.[2,4] In addition, this patient had periorbital purpura several months before diagnosis, a sign often associated with AL amyloidosis; however, no reports have been found linking this clinical finding to hATTR.[5] The Val122Ile variant (currently termed p.Val142Ile due to inclusion of the 20-amino-acid signal peptide in the updated nomenclature) more commonly presents isolated myocardial involvement, opposite to what was observed in this patient.[6]

There is an association between cardiac amyloidosis and thyroid dysfunction, as TTR plays a role in thyroid hormone transport and amyloid infiltration may compromise the thyroid gland.[7] This condition is frequently associated with subclinical hypothyroidism, whereas overt hypothyroidism secondary to amyloid infiltration has been rarely reported; therefore, most patients require only routine thyroid screening.[1] However, in the present patient, severe hypothyroidism may have further impaired ventricular filling and antegrade flow, thereby exacerbating cardiac dysfunction and worsening heart failure symptoms, including fatigue, exercise intolerance, edema, and congestion.

Following the current recommendations of guidelines, it was decided to perform genetic counseling with specific tests to detect the TTR c.424G>A; p.Val142Ile mutation in the offspring of our patient, who was found to be free from this type of mutation.[1]

In patients with a clinical suspicion of ATTR cardiac amyloidosis (ATTR-CM), current diagnostic algorithms recommend the systematic exclusion of light-chain (AL) amyloidosis through comprehensive monoclonal protein screening, including measurement of serum FLC with determination of the κ/λ ratio, as well as serum and urine immunofixation.[8,9] In the absence of a monoclonal component, bone-avid tracer scintigraphy, such as technetium-99m-labeled pyrophosphate, demonstrating grade 2 or 3 myocardial uptake according to the Perugini scale enables a non-invasive diagnosis of ATTR-CM and obviates the need for endomyocardial or extracardiac biopsy in most cases.[10,11]

In contemporary practice, abdominal fat pad biopsy is generally not required when scintigraphy is clearly positive, and AL amyloidosis has been appropriately excluded.[8,12] Although its diagnostic yield is high in AL amyloidosis, its sensitivity is limited and variable in ATTR. Therefore, a negative result does not exclude ATTR-CM, whereas a positive result requires amyloid typing to distinguish ATTR from AL amyloidosis or other amyloid subtypes.[8,13] In our case, the abdominal fat pad biopsy should be interpreted as a complementary finding documenting extracardiac amyloid deposition, rather than as the decisive criterion for etiologic typing.

Specific therapies have been developed for ATTR amyloidosis. The Food and Drug Administration (FDA) approved patisiran and inotersen for hATTR polyneuropathy as TTR mRNA silencers. On the other hand, Tafamidis has been approved by the U.S. FDA and in some European countries and Japan as a TTR tetramer stabilizer that reduces dissociation into monomers in ATTR-CM (caused by ATTRwt or hATTR), hence inhibiting amorphous aggregation. A phase 3 clinical trial has shown that tafamidis meglumine 20 mg or 80 mg resulted in lower decline of the 6-min walk test and the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire score when compared to placebo, although it may have less pronounced efficacy in patients at NYHA class III.[9,14]

An important clinical message is that genetic testing should be considered in all patients with ATTR cardiomyopathy, regardless of age at presentation, since the identification of a pathogenic TTR variant may modify therapeutic decision-making and facilitate early familial screening and preventive strategies.

Conclusions

In conclusion, this case highlights cardiac involvement due to TTR amyloidosis from the Val142Ile mutation. Early recognition of non-cardiac signs and specific ECG or echocardiographic findings remains essential for timely diagnosis. Population-based studies are needed to determine mutation prevalence and improve early detection and treatment.

Acknowledgments

The authors would like to thank all healthcare professionals involved in the clinical care of the patient, as well as the patient and their family for granting permission to publish this case for academic and scientific purposes.

Funding

The authors state that they did not receive any funding for this study.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical considerations

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

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have obtained approval from the Ethics Committee for the analysis of routinely collected and anonymized clinical data; therefore, individual informed consent was not required. Relevant ethical recommendations have been followed.

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

References

1. Díaz-Campos A, Díaz-Ruiz JA, Garay J, Giraldo-González GC, Gómez-Castro M, González-Robledo G, et al. Recommendations for treatment and follow-up in patients with transthyretin-mediated hereditary amyloidosis. Rev Colomb Cardiol. 2024;30:339-46.
2. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86:1036-43.

3. Duran-Luciano P, Pandey A, Swett K, Talavera GA, Daviglus M, Hurwitz BE, et al. Prevalence and phenotype of transthyretin Val122Ile variant in the hispanic community health study/study of Latinos. JACC Adv. 2025;4:102034.
4. Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical presentation, diagnosis and treatment of TTR amyloidosis. J Neuromuscul Dis. 2019;6:189-99.
5. Bloom MW, Gorevic PD. Cardiac amyloidosis. Ann Intern Med. 2023;176:ITC33-48.
6. Tahara N, Honda A, Ueda M, Fukumoto Y. Popeye's sign and transthyretin amyloidosis. Eur Heart J. 2022;43:3000.
7. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac amyloidosis due to transthyretin protein: a review. JAMA. 2024;331:778-91.
8. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016;387:2641-54.
9. Writing Committee, Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, et al. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American college of cardiology solution set oversight committee. J Am Coll Cardiol. 2023;81:1076-126.
10. Dungu JN, Papadopoulou SA, Wykes K, Mahmood I, Marshall J, Valencia O, et al. Afro-caribbean heart failure in the United Kingdom: cause, outcomes, and ATTR V122I cardiac amyloidosis. Circ Heart Fail. 2016;9:e003352.
11. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. Correction to: ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. J Nucl Cardiol. 2021;28:1761-2.
12. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2021;42:1554-68.
13. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. Eur Heart J. 2017;38:1905-8.
14. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2019;73:2872-91.

REVISTA INTERAMERICANA DE CARDIOLOGÍA

PERMANYER

Check for updates

CLINICAL CASE

Reverse Takotsubo cardiomyopathy associated with oxaliplatin cardiotoxicity. A case report

Miocardiopatía de Takotsubo invertida asociada a cardiotoxicidad inducida por oxaliplatino. Caso clínico

Roxana I. Ibarra-Quintero[1], Liliana E. Ramos-Villalobos[2], Itzel E. López-Perea[1], Andrea M. Tirado-Martinez[1], and José M. Á. Llamas-Montes[3]*

[1]Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, Tepatitlán de Morelos; [2]Department of Cardiology, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca," Guadalajara; [3]Adult Emergency Service, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca," Guadalajara. Jalisco, Mexico

Abstract

The following is the case of a 47-year-old female patient diagnosed with stage IV-A colorectal cancer who developed acute pulmonary edema and cardiogenic shock following oxaliplatin administration. A transthoracic echocardiogram revealed severe left ventricle systolic dysfunction with a pattern of basal akinesia and apical hyperkinesia, possibly precipitated by the stress of the anaphylactoid reaction. The case is noteworthy because the association between oxaliplatin and Takotsubo cardiomyopathy (TCM) is extremely rare, with few cases reported worldwide. Therefore, TCM should be considered in the differential diagnosis of acute ventricular dysfunction in patients with cancer, particularly when temporally associated with oxaliplatin administration, to guide cardiovascular management and subsequent decisions regarding cancer therapy.

Keywords: *Takotsubo cardiomyopathy. Oxaliplatin. Cardiotoxicity. Chemotherapy.*

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 47 años con diagnóstico de cáncer colorrectal en estadio IV-A, quien posterior a la administración de oxaliplatino desarrolló edema pulmonar agudo y shock cardiogénico. Se le realizó un ecocardiograma transtorácico que evidenció disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo con un patrón de acinesia basal e hipercinesia apical, posiblemente precipitada por el estrés de la reacción anafilactoide. La peculiaridad del caso se debe a que la asociación del oxaliplatino y la miocardiopatía de Takotsubo es extremadamente rara, con pocos casos reportados en el mundo. Por este motivo, esta afección debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la disfunción ventricular aguda en pacientes oncológicos, en particular cuando existe una asociación temporal con la administración de oxaliplatino, con el fin de orientar el manejo cardiovascular y las decisiones posteriores sobre el tratamiento oncológico.

Palabras clave: *Miocardiopatía de Takotsubo. Oxaliplatino. Cardiotoxicidad. Quimioterapia.*

Correspondence:
Liliana E. Ramos-Villalobos
E-mail: draleramosv@gmail.com

Date of reception: 18-12-2025
Date of acceptance: 10-07-2026
DOI: 10.24875/RIAC.26000005

Available online: 25-09-2026
Rev. interam. cardiol. 2026;3(3):181-186
www.revistainteramericanacardiologia.com

2938-4443 / © 2026 Sociedad Interamericana de Cardiología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introduction

Takotsubo syndrome is a myocardial tissue disorder that mimics acute coronary syndrome, classically characterized by heart failure and ventricular dysfunction. It can be caused by the release of catecholamines in the cardiac muscle, triggered by a stress response or, rarely, by hypersensitivity to cardiotoxic drugs, such as oxaliplatin-type chemotherapeutic agents.[1,2] In the classification based on ventricular anatomy during the acute phase, the most frequent variant, affecting more than 80% of patients, involves the apex and mid-ventricular segments, which are hypo/dyskinetic and exhibit hypercontractility of the basal segments. The reverse variant, on the other hand, presents with basal akinesia and apical hyperkinesia, constituting only 2% of all cases.[3]

Case report

A 47-year-old Mexican woman diagnosed with stage IV-A colorectal cancer in 2024, receiving chemotherapy with oxaliplatin and panitumumab. During her fifteenth cycle of oxaliplatin in a specialized cancer center, the patient developed sudden and severe symptoms associated with pulmonary edema, requiring endotracheal intubation, alongside unstable blood pressure, leading to a presumptive diagnosis and management of cardiogenic shock. Table 1 shows the timeline and the diagnostic assessment.

Table 1. Timeline and the diagnostic assessment

November, 2024	Diagnosis of colon cancer
October 02, 2025	The patient was initially admitted to another healthcare facility for acute pulmonary edema after receiving oxaliplatin and required invasive mechanical ventilation.
October 07, 2025	Patient was transferred to our unit to continue her treatment, where the following procedures were performed: Physical examination Troponin I: 4977.3 ng/mL (result from refering hospital) Electrocardiogram: evidence of ST depression in V3 to V6, DII and AVF (Fig. 1A) Transthoracic echocardiogram: (Fig. 1B), LVEF 30%. Normal right ventricle. Mild anterior pericardial effusion without hemodynamic compromise.
October 08, 2025	Negative troponin (< 0.03 ng/mL). BNP 1250 pg/mL.
October 13, 2025	Discharge.
October 30, 2025	Transthoracic echocardiogram with improvement in LVEF.

LVEF: left ventricular ejection fraction.

The patient was transferred to our unit to continue her treatment. During the initial physical examination, the patient showed signs of clinical stability. Auscultation of the chest revealed fine bibasilar crackles, and cardiac auscultation showed a regular tachycardic precordial rhythm, heartbeats concordant with peripheral pulses, with no added sounds or murmurs. The extremities were symmetrical, with a capillary refill of < 2 s and with no signs of swelling.

Given the first clinical impression, the patient underwent a treatment consisting of enoxaparin 60 mg subcutaneously every 12 h, aspirin 100 mg daily, clopidogrel 75 mg daily, furosemide 40 mg every 8 h, atorvastatin 80 mg daily, and paracetamol as needed.

However, a transthoracic echocardiogram (TTE) was later performed, which revealed regional wall motion abnormalities extending beyond a single vascular territory. A left ventricular ejection fraction (LVEF) of 30% and the presence of stress triggers were consistent with Takotsubo cardiomyopathy (TCM) exhibiting a reverse pattern as opposed to the classic apical ballooning phenotype (Fig. 1B).

Following the diagnosis, treatment was adjusted to a reduced prophylactic dose of enoxaparin (40 mg daily) with the discontinuation of the dual antiplatelet therapy, while the use of aspirin was maintained.

The patient showed progressive improvement of her condition with a complete recovery of the dyspnea and chest pain. She remained hemodynamically stable and no longer needed supplemental oxygen. The repeat measurements of troponin levels were negative, indicating the absence of ongoing myocardial injury (Table 1). The follow-up TTE 3 weeks later showed an LVEF of 55%, which was consistent with the expected clinical course of a stress-induced cardiomyopathy.

In addition, this case met three of the four diagnostic criteria established by Mayo Clinic,[4] including:

– Transient abnormalities in contractility, as it's evident by the recovery of the LVEF in a time period of only 3 weeks posterior to the event
– Electrocardiogram abnormalities/elevated troponins: Showing ST-segment depression and elevated troponins in this patient
– Absence of pheochromocytoma or myocarditis.

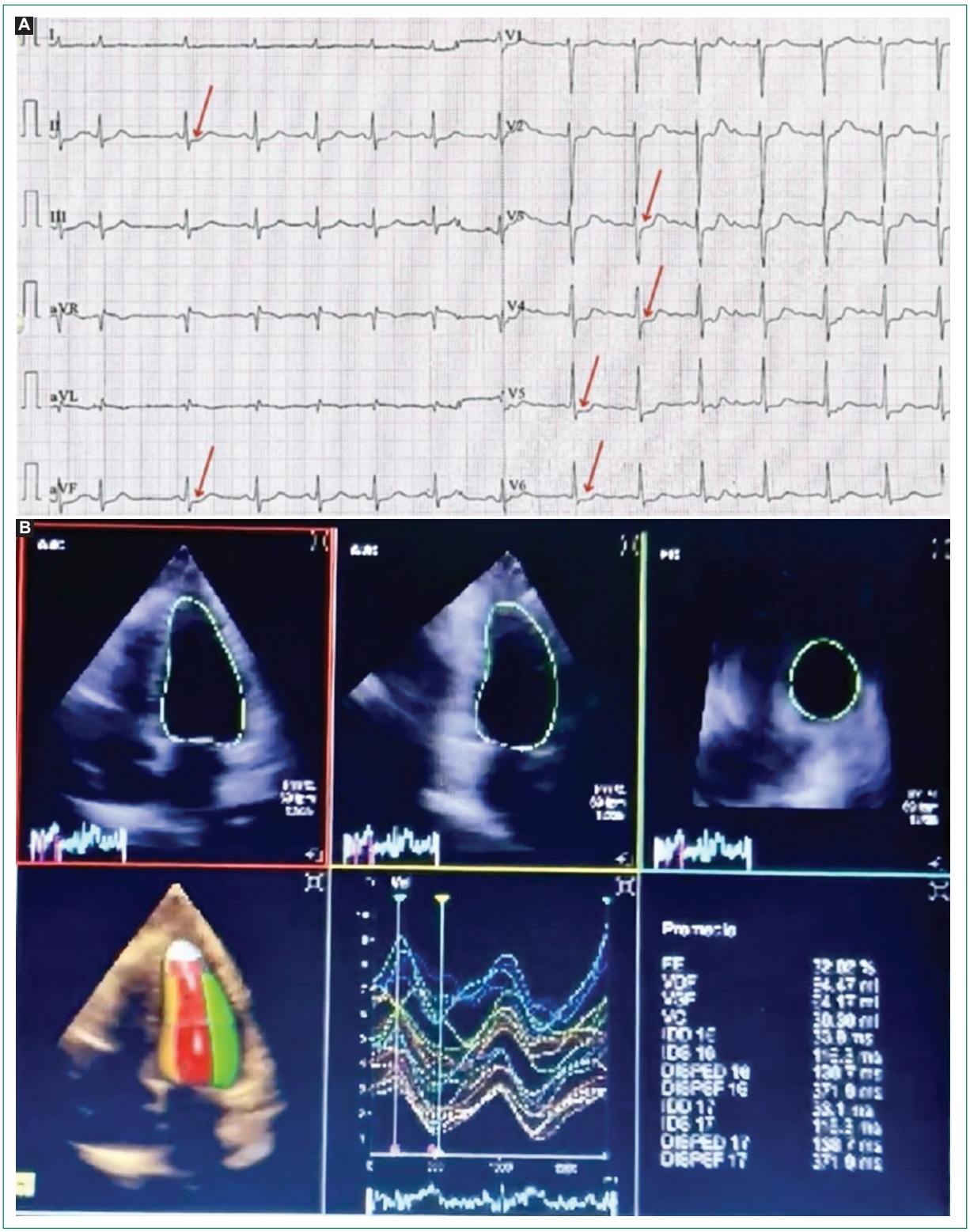


Figure 1. Ancillary tests. **A:** electrocardiogram showing ST-segment depression from V3 to V6, Lead II, and aVF, suggestive of subepicardial injury (arrows). **B:** global longitudinal strain study using speckle tracking echocardiography: Apical 4-chamber view (A4C) showing akinesis of the inferoseptal and anterolateral walls, with hyperkinesis of all apical segments and the apex. Apical 2-chamber view (A2C) - pattern of generalized basal-mid hypokinesis/akinesis. Apical 3-chamber/Long axis view (A3C) showing akinesis that does not spare a single coronary territory, affecting the basal portions circumferentially. Colored bull's-eye map: the base and middle thirds denote a severe drop in the percentage of deformation. Segmental strain curves: generalized flattening of the waves and a loss of normal systolic deflection.

The patient tolerated guideline-directed medical therapy without adverse events and no further complications occurred, due to which she was discharged in a good overall clinical condition.

Discussion

There are a limited number of cases that indicate cardiotoxic effects with the use of oxaliplatin, such as coronary artery disease (CAD). A chronological literature analysis of these two terms revealed that the first documented case of oxaliplatin-induced cardiotoxicity occurred in 2009 in a 67-year-old woman with metastatic colorectal cancer, described as "Kounis syndrome" by Samol and Waterston.[5] Subsequently, in 2011, Chang et al.[6] reported a similar case of cardiotoxicity triggered by chemotherapy. Then, in 2015, the first case establishing a direct link between TCM and oxaliplatin infusion was documented,[2] followed by the most recent report of TCM caused by oxaliplatin by Osorio-Toro et al.[7] In contrast, our case presents the inverted form of the syndrome, an exceptional manifestation of the disease, which broadens the spectrum of cardiotoxicity induced by this drug. This case is a key example of a complex cardio-oncological syndrome with a close temporal association with oxaliplatin administration.

According to the European Heart Journal guidelines,[8] the TCM may result from the direct effects of catecholamines on cardiomyocytes. In drug-induced cases, certain medications may intensify this response, promoting intracellular Ca^{2+} overload as a result of reduced affinity of calcium-regulatory systems. On a molecular level, TCM causes a disruption of the Ca^{2+} regulation by reducing the activity of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase type 2a (SERCA2a), which limits the reuptake of calcium into the sarcoplasmic reticulum during diastole. Concomitantly, reduced phosphorylation of phospholamban, a key negative regulator of SERCA2a, further diminishes pump activity and worsens intracellular calcium accumulation.[9,10] In addition, an increased expression of the *SLN* gene, encoding sarcolipin, may exacerbate this process. In its non-phosphorylated state, sarcolipin inhibits SERCA2a by reducing the enzyme's apparent affinity for Ca^{2+}. Together, these mechanisms result in transient calcium overload, impaired myocardial relaxation, and transient contractile dysfunction characteristic of TCM, particularly in drug-induced cases.[11,12]

Certain oncologic drugs have been associated with triggering this form of cardiomyopathy; among the most well-known for their cardiotoxicity are anthracyclines and trastuzumab. However, the number of cases associated with oxaliplatin is very limited: The proposed pathophysiological explanation is related to the fact that oxaliplatin, as a platinum-based alkylating agent, interferes with DNA replication and transcription.[13,14] Murine studies have shown that oxaliplatin induces metabolic alterations, including neutrophil infiltration, focal myocardial necrosis, and changes in the gene expression related to metabolic energy pathways, leading to a greater dependence on glycolysis and increased lactate production. Furthermore, genes such as NMRK2, involved in NAD^+ synthesis, showed marked overexpression, suggesting a compensatory mechanism in response to a drug-induced mitochondrial dysfunction. Other analyses have proposed that oxaliplatin can modify cardiac conduction, inducing arrhythmias since it acts on sodium and calcium ion channels.[2,3,15]

The potential contributory role of panitumumab should also be considered. Although it was not administered on the day of the event, recent medical literature on cardiovascular toxicity associated with colorectal cancer drug therapy suggests that this pharmacological class may exacerbate myocardial vulnerability by inhibiting the PI3K/Akt survival pathway, leading to impairment of cellular rescue mechanisms.[8,16]

Regarding the diagnostic approach, according to the International Expert Consensus on Takotsubo Syndrome (InterTAK Criteria),[17] coronary angiography with left ventriculography is considered the gold standard for excluding or confirming significant CAD. We acknowledge, as a limitation, that this procedure was not performed because of the patient's hemodynamic instability.

However, because obstructive CAD was not formally excluded, the diagnosis could not be definitively confirmed during the acute phase. Nevertheless, the characteristic reverse wall-motion pattern on TTE with global longitudinal strain, together with the rapid recovery of left ventricular systolic function and a high InterTAK Diagnostic Score, strongly supported the diagnosis of Takotsubo syndrome. An InterTAK Diagnostic Score of 68 points (Table 2), indicating a probability exceeding 90% for Takotsubo syndrome with a specificity > 95%.[17,18]

Regarding the therapeutic management, current consensus recommendations indicate that acute heart failure in patients with cancer should be managed in accordance with established heart failure guidelines, which were followed in this case. After confirmation of the diagnosis of TCM, antithrombotic treatments were

Table 2. InterTAK diagnostic score

InterTAK criteria	Patient points
Female	25
Emotional trigger	24
Physical trigger	13
Absence of ST-segment depression	0
Psychiatric disorders	0
Neurologic disorders	0
QTc prolongation	6
Total	68

adjusted to the patient's increased thromboembolic risk and underlying malignancy.[8]

Finally, regarding the cease of administration of the triggering agent, the European Society of Cardiology cardio-oncology guidelines emphasize minimizing unnecessary interruptions of cancer therapy. Accordingly, decisions concerning continuation or modification of oncologic treatment should be made following stabilization, through a multidisciplinary post-acute event assessment integrating both cardiovascular and oncologic considerations.[8,19]

Conclusions

TCM should be considered in the differential diagnosis of acute ventricular dysfunction in cancer patients who develop acute pulmonary edema and/or cardiogenic shock after the administration of chemotherapeutic agents such as oxaliplatin. Recognition of the characteristic echocardiographic pattern, together with the clinical course and recovery of left ventricular systolic function, may support the diagnosis, particularly when obstructive CAD cannot be formally excluded. Early recognition is essential to guide appropriate cardiovascular management and multidisciplinary decisions regarding subsequent cancer therapy.

Patient perspective

"I was very frightened when I couldn't catch my breath, and there was this sudden pressure in my chest. Later on, though, the doctors explained to me that with time and care, my heart would recover".

Acknowledgment

The authors would like to acknowledge to Ana María De León Flores for the photographs provided to illustrate this work.

Funding

The authors state that they did not receive any funding for this study.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical considerations

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

Confidentiality, informed consent, and ethical approval. The authors have obtained approval from the Ethics Committee for the analysis of routinely obtained and anonymized clinical data, so informed consent was not necessary. Relevant guidelines were followed.

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

References

1. Singh T, Khan H, Gamble DT, Scally C, Newby DE, Dawson D. Takotsubo syndrome: pathophysiology, emerging concepts, and clinical implications. Circulation. 2022;145:1002-19.
2. Coli S, Pigazzani F, Gaibazzi N. Midventricular takotsubo cardiomyopathy after oxaliplatin infusion: an unreported side effect. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015;16:646-9.
3. Vedia O, Vera R, Núñez-Gil IJ. Síndrome de tako-tsubo, creciendo en el siglo XXI. REC CardioClin. 2019;54:75-80.
4. Grieco M, Picco JM, Sánchez JG, Sánchez Lastra L, Meana J, Zaidel EJ. Takotsubo syndrome and stroke. A frequent association? Rev CONAREC. 2013;29:234-8.
5. Samol J, Waterston A Oxaliplatin-induced coronary artery spasm: first report of an important side-effect BMJ Case Reports CP 2009;2009:bcr0620080334.
6. Chang PH, Hung MJ, Yeh KY, Yang SY, Wang CH. Oxaliplatin-induced coronary vasospasm manifesting as Kounis syndrome: a case report. J Clin Oncol. 2011;29:e776-8.
7. Osorio-Toro LM, Bonilla-Bonilla DM, Escobar-Dávila SL, Quintana-Ospina JH, Melo-Burbano LA, Benitez-Escobar EN, et al. Oxaliplatin-associated Takotsubo cardiomyopathy in a patient with metastatic gastric cancer: a case report. Case Rep Oncol. 2023;16:613-20.
8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (ICOS). Eur Heart J. 2022;43:4229-361.
9. Nef HM, Möllmann H, Hilpert P, Troidl C, Voss S, Rolf A, et al. Sympathoadrenergic overstimulation impairing SERCA2a function in Takotsubo cardiomyopathy. Br J Pharmacol. 2014;171:911-22.
10. Shao Y, Redfors B, Scharin Täng M, Östlund-Papadogeorgou M, Diez-Rodriguez M, Larsson E, et al. Novel insights into the pathophysiology of takotsubo cardiomyopathy. Cardiovasc Res. 2007;74:89-96.

11. Asahi M, Otsu K, Nakayama H, Hikoso S, Takeda T, Gramolini AO, et al. Cardiac-specific overexpression of sarcolipin inhibits sarco(endo)plasmic reticulum Ca2+ ATPase (SERCA2a) activity and impairs cardiac function in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:9199-204.
12. Morales Rodriguez B, Domínguez-Rodríguez A, Benitah JP, Lefebvre F, Marais T, Mougenot N, et al. Activation of sarcolipin expression and altered calcium cycling in LMNA cardiomyopathy. Biochem Biophys Rep. 2020;22:100767.
13. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. Cardiooncology. 2019;5:7.
14. Karabacak K, Kadan M, Kaya E, Durgun B, Arslan G, Doganci S, et al. Oxaliplatin induced digital ischemia and necrosis. Case Rep Vasc Med. 2015;2015:248748.
15. Du J, Sudlow LC, Shahverdi K, Zhou H, Michie M, Schindler TH, et al. Oxaliplatin-induced cardiotoxicity in mice is connected to the changes in energy metabolism in the heart tissue. Cardiooncology. 2024;12:39.
16. Kashyap MK, Mangrulkar SV, Kushwaha S, Ved A, Kale MB, Wankhede NL, et al. Recent perspectives on cardiovascular toxicity associated with colorectal cancer drug therapy. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16:1441.
17. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. Eur Heart J. 2018;39:2032-46.
18. Ghadri JR, Cammann VL, Jurisic S, Seifert B, Napp LC, Diekmann J, et al. A novel clinical score (InterTAK diagnostic score) to differentiate takotsubo syndrome from acute coronary syndrome: results from the international takotsubo registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:1036-42.
19. Čelutkienė J, Lainscak M, Anderson L, Balčiūnas M, Cohen-Solal A, Dobšák P, et al. Definition, clinical presentations and management of acute heart failure in patients with cancer. A scientific statement of the heart failure association and the cardio-oncology council of the European society of cardiology. Front Cardiovasc Med. 2023;10:1301383.