



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

Diciembre 2021 | Vol. 89 N° 6

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

EDITORIAL

Documento de consenso de MINOCA: Un punto de inflexión en el diagnóstico y tratamiento de una afección intrigante
Juan Carlos Kaski

ARTÍCULOS ORIGINALES

La edad avanzada en forma aislada no constituye una limitación para el reemplazo valvular aórtico quirúrgico
Guillermo N. Vaccarino, Sergio Baratta, Jorge Bilbao y cols.

Prevalencia, predictores e impacto clínico de la rehospitalización en pacientes con estenosis valvular aórtica valorados por un Heart Team
Cristian M. Garmendia, Ignacio M. Seropian, Juan G. Chiabrando y cols.

Impacto psicofísico de la COVID-19 en trabajadores de la salud: subanálisis temporal
Sebastián Bellia, Luciano Battioni, Cristhian E. Scatularo y cols.

Validación de cuatro reglas de predicción clínica de la nefropatía inducida por contraste en pacientes llevados a intervención coronaria percutánea
John J. Sprockel, Carlos S. Rivadeneira, Nelson D. Buitrago y cols.

Tratamiento al alta en insuficiencia cardíaca ¿cumplimos con las guías? Subanálisis del registro ARGENT-IC
Nicolás Caruso, Paula Pérez Terns, Julieta Soricetti y cols.

Infarto de miocardio en un modelo murino de hiperactividad simpática cardíaca
Verena B. Franco-Riveros, Bruno Buchholz, Nahuel Méndez Diodati y cols.

Durabilidad a largo plazo de la cirugía reparadora de la válvula mitral con insuficiencia de tipo degenerativo
Daniel Navia, Florencia Castro, Martín Vivas y cols.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Programas de ejercicio físico en pacientes con enfermedad de las arterias Coronarias y/o infarto de Miocardio: Una revisión de revisiones sistemáticas
Bruno Bizzozero-Peroni, Valentina Díaz Goñi

CARTAS CIENTÍFICAS

Rotura del septum interventricular por infarto agudo de miocardio evolucionado. Efectos colaterales del retraso diagnóstico en la pandemia COVID 19
Carmen Marcos Alonso, María Carmen Lucena Porras, Javier Toral Marín

Hamartoma de miocitos cardíacos maduros ventricular derecho

Graciela R. Reyes, Juan D. Wolcan, Pablo A Kociubinsky y cols.

Dos casos de infarto con arterias coronarias normales en el contexto de infección aguda por coronavirus
Mariano Trevisán, Jorge Luis Bocian, María Jorgelina Medus y cols.

Cardioversión eléctrica: una causa prácticamente desconocida de hemorragia alveolar difusa
Raquel Viana, João Cordeiro da Costa, Salvato Feijó

Alta hospitalaria el mismo día tras reemplazo valvular aórtico transcatheter
Lucía Victoria Campos Cervera, Ignacio Vaca Valverde, Fernando Cura y cols.

CONSENSO

Consenso de MINOCA. Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva
Adrián Charask, Hernán Cohen Arazí, Mirza Rivero y cols.

ANÁLISIS HISTÓRICO SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS IDEAS MÉDICAS

La "reinterrogación del signo"
Jorge C. Trainini

PUBLICACIONES DESTACADAS

Desde la perspectiva del cardiólogo
Jorge Thierer

PUBLICACIONES DESTACADAS EN CIENCIAS BÁSICAS

El carvedilol promueve el inotropismo cardíaco por agonismo sesgado de la vía del óxido nítrico
Bruno Buchholz

CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC

Discurso de cierre del acto académico 2021
Alejandro R. Hershson



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

RAÚL A. BORRACCI†
Universidad Austral, Buenos Aires

Director Adjunto

JORGE THIERER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Directores Asociados

JOSÉ LUIS BARISANI
Hospital Presidente Perón, Buenos Aires
DARÍO C. DI TORO
Hospital Argerich, CABA
MARÍA AMALIA ELIZARI
Instituto Cardiovascular Buenos Aires, CABA
CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA
LUCIANO LUCAS
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA

Delegado por la SAC

DAMIÁN HOLOWNIA
Instituto Antonio Heluane Centro de Diagnóstico Médico, San Miguel de Tucumán, Tucumán

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

BIBIANA DE LA VEGA
Hospital Zenón Santillán, Tucumán
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GUILLERMO E. LINIADO
Hospital Argerich, CABA
JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones Médicas de Buenos Aires, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Instituto Médico ENERI, CABA
Clínica La Sagrada Familia, CABA
PABLO ROURA
Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento, CABA
JORGE C. TRAININI
Universidad de Avellaneda, Buenos Aires
MARIANO TREVISÁN
Sanatorio San Carlos, Bariloche, Río Negro

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
MARIELA ROMANO

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai School of Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute, Hospital Clinic, University of Barcelona, Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's University of London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico, Quirónsalud-Teknon, Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science Building, Wynnewood, PA
FEDIGBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña University Hospital, La Coruña
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St. George's University of London, Cardiovascular Sciences Research Centre, Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto de Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUÍZA)
European Heart Journal, Zurich Heart House, Zürich, Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of Cardiology, University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham, Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe Hospital (GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center, Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consortio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University of Queensland School of Medicine, New Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

ALEJANDRO R. HERSHSON

Presidente Electo

HÉCTOR R. DESCHLE

Vicepresidente 1°

CLAUDIO R. MAJUL

Vicepresidente 2°

RODRIGO A. DE LA FABA

Secretario

RICARDO A. VILLARREAL

Tesorero

ENRIQUE FAIRMAN

Prosecretario

VERÓNICA I. VOLBERG

Protesorero

HÉCTOR R. GÓMEZ SANTA MARÍA

Vocales Titulares

BLANCA M. LOSADA

MARIO J. SZEJFELD

JULIO O. IBÁÑEZ

CLAUDIA M. CORTÉS

Vocal Suplentes

MARÍA D. LUCONI

DAMIÁN E. HOLOWNIA

RICARDO LEÓN DE LA FUENTE

JORGE M. CASAS

Presidente Anterior

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 89 N° 6 DICIEMBRE 2021

Dirección Científica y Administración

Azcúenaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas



VOL 89 N° 6
DICIEMBRE 2021

Sumario

EDITORIALES	491	Documento de consenso de MINOCA: Un punto de inflexión en el diagnóstico y tratamiento de una afección intrigante Juan Carlos Kaski
ARTÍCULOS ORIGINALES	494	La edad avanzada en forma aislada no constituye una limitación para el reemplazo valvular aórtico quirúrgico Guillermo N. Vaccarino, Sergio Baratta, Jorge Bilbao, Eduardo Martino, Renzo Melchiori, Gustavo Bastianelli, Guillermo Gutiérrez, Manuel Clusa, Alejandro Hita
	501	Prevalencia, predictores e impacto clínico de la rehospitalización en pacientes con estenosis valvular aórtica valorados por un Heart Team Cristian M. Garmendia, Ignacio M. Seropian, Juan G. Chiabrando, Horacio Medina de Chazal, Mariela Cal, Vadim Kotowicz, Mariano Falconi, Pablo Oberti, Carla R. Agatiello, Daniel H. Berrocal
	507	Impacto psicofísico de la COVID-19 en trabajadores de la salud: subanálisis temporal Sebastián Bellia, Luciano Battioni, Cristhian E. Scatularo, Casandra Godoy Armando, Julio C. Giorgini, Adrián Lescano, Stella M. Pereiro
	513	Validación de cuatro reglas de predicción clínica de la nefropatía inducida por contraste en pacientes llevados a intervención coronaria percutánea John J. Sprockel, Carlos S. Rivadeneira, Nelson D. Buitrago, Sergio A. Fuentes, Nelson W. Orio
	519	Tratamiento al alta en insuficiencia cardíaca ¿cumplimos con las guías? Subanálisis del registro ARGEN-IC Nicolás Caruso, Paula Pérez Terns, Julieta Soricetti, Guillermo Bortman, María Lorena Coronel, Analía Benavidez, Alfredo Hirschon Prado, Hernán Cohen Arazí, Alberto Fernández, Adrián Lescano
	525	Infarto de miocardio en un modelo murino de hiperactividad simpática cardíaca Verena B. Franco-Riveros, Bruno Buchholz, Nahuel Méndez Diodati, Eduardo A. Bernatén, Ricardo J. Gelpi
	531	Durabilidad a largo plazo de la cirugía reparadora de la válvula mitral con insuficiencia de tipo degenerativo Daniel Navia, Florencia Castro, Martín Vivas, Rodrigo Campins, Adriana Aranda, Mariano Camporrotondo, Juan Espinoza
ARTÍCULO DE REVISIÓN	539	Programas de ejercicio físico en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias y/o infarto de miocardio: Una revisión de revisiones sistemáticas Bruno Bizzozero-Peroni, Valentina Díaz Goñi
CARTAS CIENTÍFICAS	548	Rotura del septum interventricular por infarto agudo de miocardio evolucionado. Efectos colaterales del retraso diagnóstico en la pandemia COVID 19 Carmen Marcos Alonso, María Carmen Lucena Porras, Javier Toral Marín
	550	Hamartoma de miocitos cardíacos maduros ventricular derecho Graciela R. Reyes, Juan D. Wolcan, Pablo A. Kociubisnsky, Marcelo A. Nahin, Ignacio D. Martínez Ruslender, Oscar Cingolani
	552	Dos casos de infarto con arterias coronarias normales en el contexto de infección aguda por coronavirus Mariano Trevisán, Jorge Luis Bocian, María Jorgelina Medus, Juan Pablo Bonifacio, Fernando Nazzetta, Matías Calandrelli
	554	Cardioversión eléctrica: una causa prácticamente desconocida de hemorragia alveolar difusa Raquel Viana, João Cordeiro da Costa, Salvato Feijó
	555	Alta hospitalaria el mismo día tras reemplazo valvular aórtico transcáteter Lucía Victoria Campos Cervera, Ignacio Vaca Valverde, Fernando Cura, Pablo Lamelas
CONSENSO	558	Consenso de MINOCA. Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva Adrián Charaski, Hernán Cohen Arazí, Mirza Rivero, Jorge Allin, José Álvarez, Roxana Campisi y cols.

ANÁLISIS HISTÓRICO SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS IDEAS MÉDICAS	580	La “reinterrogación del signo” Jorge C. Trainini
PUBLICACIONES DESTACADAS	581	Desde la perspectiva del cardiólogo Jorge Thierer
PUBLICACIONES DESTACADAS EN CIENCIAS BÁSICAS	592	El carvedilol promueve el inotropismo cardíaco por agonismo sesgado de la vía del óxido nítrico Bruno Buchholz
CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC	594	Discurso de cierre del acto académico 2021 Alejandro R. Hershson
	597	Listado de artículos año 2021
	600	Listado de autores año 2021



VOL 89 N° 6
DECEMBER 2021

Summary

EDITORIALS	491	Consensus document on MINOCA - A turning point in the diagnosis and treatment of an intriguing condition Juan Carlos Kaski
ORIGINAL ARTICLES	494	Old Age Alone is not a Limitation for Surgical Aortic Valve Replacement Guillermo N. Vaccarino, Sergio Baratta, Jorge Bilbao, Eduardo Martino, Renzo Melchiori, Gustavo Bastianelli, Guillermo Gutiérrez, Manuel Clusa, Alejandro Hita
	501	Prevalence, Predictors and Clinical Impact of Readmission in Patients with Aortic Stenosis Evaluated by a Heart Team Cristian M. Garmendia, Ignacio M. Seropian, Juan G. Chiabrando, Horacio Medina de Chazal, Mariela Cal, Vadim Kotowicz, Mariano Falconi, Pablo Oberti, Carla R. Agatiello, Daniel H. Berrocal
	507	Temporal Evolution of the Psychophysical Impact of COVID-19 Pandemic on Health Workers Sebastián Bellia, Luciano Battioni, Cristhian E. Scatularo, Casandra Godoy Armando, Julio C. Giorgini, Adrián Lescano, Stella M. Pereiro
	513	Validation of Four Clinical Risk Scores for Predicting Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention John J. Sprockel, Carlos S. Rivadeneira, Nelson D. Buitrago, Sergio A. Fuentes, Nelson W. Orio
	519	Heart Failure Treatment at Hospital Discharge. Do we Adhere to Guidelines? A Sub-analysis of the ARGEN-IC Registry Nicolás Caruso, Paula Pérez Terns, Julieta Soricetti, Guillermo Bortman, María Lorena Coronel, Analía Benavidez, Alfredo Hirschon Prado, Hernán Cohen Arazi, Alberto Fernández, Adrián Lescano
	525	Myocardial Infarction in a Murine Model of Cardiac Sympathetic Hyperactivity Verena B. Franco-Riveros, Bruno Buchholz, Nahuel Méndez Diodati, Eduardo A Bernatén, Ricardo J. Gelpi
	531	Long-term Durability of Mitral Valve Repair Surgery for Degenerative Regurgitation Daniel Navia, Florencia Castro, Martín Vivas, Rodrigo Campins, Adriana Aranda, Mariano Camporrotondo, Juan Espinoza
REVIEW ARTICLE	539	Exercise Programs in Patients with Coronary Artery Disease and/or Myocardial Infarction: A Review of Systematic Reviews Bruno Bizzozero-Peroni, Valentina Díaz Goñi
SCIENTIFIC LETTERS	548	Right Ventricular Hamartoma of Mature Cardiac Myocytes Graciela R. Reyes, Juan D. Wolcan, Pablo A Kociubinsky, Marcelo A. Nahin, Ignacio D. Martínez Ruslender, Oscar Cingolani
	550	Two Cases of Myocardial Infarction with Normal Coronary Arteries in the Context of Acute Coronavirus Infection Mariano Trevisán, Jorge Luis Bocian, María Jorgelina Medus, Juan Pablo Bonifacio, Fernando Nazzetta, Matías Calandrelli
	552	Electrical Cardioversion: An Almost Unknown Cause of Diffuse Alveolar Hemorrhage Raquel Viana, João Cordeiro da Costa, Salvato Feijó
	554	Same-day-discharge after transcatheter aortic valve replacement Lucía Victoria Campos Cervera, Ignacio Vaca Valverde, Fernando Cura, Pablo Lamelas
	555	Ventricular Septal Rupture Due to Evolved Acute Myocardial Infarction. Side Effects of Delayed Diagnosis During the COVID-19 Pandemic Carmen Marcos Alonso, María Carmen Lucena Porras, Javier Toral Marín
CONSENSUS	558	Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) Consensus Statement Adrián Charask, Hernán Cohen Arazi, Mirza Rivero, , Jorge Allin, José Álvarez, Roxana Campisi y cols.

HISTORICAL ANALYSIS ON THE EVOLUTION OF MEDICAL IDEAS	580	La “reinterrogación del signo” Jorge C. Trainini
OUTSTANDING PUBLICATIONS	581	Clinical Cardiologist Viewpoint Jorge Thierer
OUTSTANDING PUBLICATIONS IN BASIC SCIENCES	592	Myocardial Infarction with Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA) Consensus Statement Bruno Buchholz
SAC PRESIDENT’S LETTER	594	Closing Speech of the 2021 SAC Academic Ceremony Alejandro R. Hershson
	597	Index of Contents 2021
	600	Index of Authors 2021

Documento de consenso de MINOCA: Un punto de inflexión en el diagnóstico y tratamiento de una afección intrigante

Consensus document on MINOCA. A turning point in the diagnosis and treatment of an intriguing condition

JUAN CARLOS KASKI^{DSc, MD, FRCP, FESC, FRSM, FACC, FAHA} 

El infarto agudo de miocardio (IAM) suele ser el resultado de episodios trombóticos que se desarrollan en el sitio de la erosión o rotura de la placa aterosclerótica. A pesar de la alta prevalencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) obstructiva en el IAM, (alrededor del 90% en el IAM con elevación del segmento ST, IAM-CEST, y 60% en el IAM sin elevación del segmento ST, IAMSEST), una proporción considerable (alrededor del 13%) de los pacientes con diagnóstico clínico de IAM, no presenta EAC obstructiva (MINOCA) (1, 2). El MINOCA es un síndrome heterogéneo causado por una serie de etiologías y mecanismos patogénicos, (1, 3) entre los cuales se destacan la disección coronaria, la embolia coronaria, el síndrome de Takotsubo, la miocarditis, la fisura de placa, el estado de hipercoagulabilidad y el espasmo coronario. Actualmente no existe claridad acerca de la caracterización, las estrategias de diagnóstico, el tratamiento y los resultados clínicos en estos pacientes. (1, 3, 4)

Curiosamente, la presentación clínica, los cambios en el ECG y los factores de riesgo convencionales de la EAC son similares en los pacientes con IAM relacionado con EAC, y el MINOCA. (1, 3) Sin embargo, los resultados clínicos difieren entre los subgrupos de pacientes con MINOCA debido a las diferentes causas del síndrome y la mortalidad por todas las causas parece ser menor en los pacientes con MINOCA en comparación con los pacientes cuyos infartos de miocardio se desencadenan por EAC obstructiva y rotura de placa. (5, 6) De hecho, se comunicó que la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas era del 0,9% (IC95%, 0,5%-1,3%) y la mortalidad a los 12 meses del 4,7% (IC95%, 2,6%-6,9%), respectivamente. (3) La comparación de los datos de mortalidad en 6 estudios que incluyeron pacientes con MINOCA e IAM asociado a EAC obstructiva, mostró que estos últimos tenían una mayor mortalidad hospitalaria por todas las causas, de 3,2% versus 1,1% y una mortalidad por todas las causas a los 12 meses de 6,7% versus 3,5%. El pronóstico, sin embargo, no es necesariamente “benigno” en pacientes con MINOCA, a pesar de la ausencia de EAC obstructiva. (2, 3, 5, 6)

Es de vital importancia establecer la causa y los mecanismos fisiopatológicos en los pacientes con MINOCA para implementar estrategias de manejo racional. Según lo propuesto por el Grupo de Trabajo de Farmacoterapia Cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy) en su documento de posición de 2017, (1) el diagnóstico de MINOCA debe considerarse como un “trabajo en progreso”, lo que significa que se deben realizar investigaciones de diagnóstico exhaustivas en cada paciente con MINOCA para identificar los mecanismos causales. Existen algoritmos de diagnóstico (1, 7) que proponen el uso sistemático de variables clínicas y bioquímicas, resonancia magnética cardíaca (RMC) y ecocardiografía, así como también arteriografía coronaria, técnicas de imagen intravascular (8, 9) y estudios de fisiología coronaria, que incluyen pruebas de provocación de espasmo para arterias coronarias. El espasmo coronario, ya sea epicárdico y/o microvascular, una causa establecida de MINOCA, debe investigarse exhaustivamente, ya que existen tratamientos efectivos que pueden prevenir su recurrencia y los eventos posteriores de MINOCA o arritmias potencialmente mortales. (10)

En este número de la Revista Argentina de Cardiología, el Dr. Charask y distinguidos colegas del “**Consenso para el diagnóstico y tratamiento de MINOCA, Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la Sociedad Argentina de Cardiología**” presentan un documento de Consenso sobre el diagnóstico y manejo de MINOCA (11) El objetivo de su manuscrito académico es alentar y ayudar a los cardiólogos argentinos que tratan con pacientes con cardiopatía isquémica, a identificar las causas y los mecanismos que conducen al MINOCA y planificar cuidadosamente su tratamiento. El documento de consenso representa una guía exhaustiva tanto para el diagnóstico como

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:491-493. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20455>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2021;89:558-79. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20466>

Dirección para correspondencia: Professor JC Kaski - Molecular and Clinical Sciences Research Institute - St George's, University of London. Cranmer Terrace - London SW17 0RE - United Kingdom - E-mail: jkaski@sgul.ac.uk

para el manejo racional del MINOCA. Los autores han enumerado minuciosamente las posibles etiologías y los mecanismos fisiopatológicos asociados con MINOCA y las pruebas diagnósticas necesarias para un diagnóstico clínico preciso que, a su vez, debería permitir diseñar estrategias de tratamiento racionales para el paciente individual. El documento incluye algoritmos de diagnóstico y manejo que serán de gran ayuda para el médico y también para las siempre atareadas unidades intervencionistas. Es muy probable que los grupos de investigación también se beneficien de esta guía. (11)

El documento de Consenso destaca el hecho de que a pesar del papel establecido que juega el espasmo coronario en la patogénesis del MINOCA y otros síndromes coronarios, las pruebas de espasmo coronario no se realizan de forma rutinaria en pacientes con EAC obstructiva. Esto es cierto no solo en Argentina sino en todo el mundo, con la excepción, quizás, de Japón y Corea, donde estas pruebas se realizan con mayor frecuencia. Desafortunadamente, en la mayoría de los países, la angiografía coronaria convencional, a pesar de sus limitaciones, continúa utilizándose como la prueba diagnóstica de referencia para la angina, a fin de evaluar los cambios vasomotores que pueden ocurrir en las arterias epicárdicas o en la microvasculatura coronaria que pueden, per se, causar isquemia miocárdica. en los pacientes con o sin EAC obstructiva. La implementación de pruebas fisiológicas coronarias para establecer los efectos limitantes del flujo en las estenosis coronarias epicárdicas y la función microvascular coronaria, como sugirieron Charask et al (11), debería ayudar a los médicos a avanzar en el diagnóstico y manejo de los pacientes con MINOCA.

Con respecto al espasmo coronario con MINOCA, un artículo reciente de Montone et al (10) mostró que las pruebas de provocación para espasmo 1) identificaron una gran proporción de pacientes que de otro modo habrían sido dados de alta sin un diagnóstico firme, 2) tienen importancia pronóstica y 3) se puede realizar de forma segura en el laboratorio de cateterismo aún en las fases aguda o subaguda (es decir, dentro de las 48 horas) del MINOCA.

En lo concerniente a la seguridad de estas pruebas, una revisión sistemática reciente (12) y varios otros estudios (13-15) mostraron que las pruebas farmacológicas con acetilcolina o ergonovina en pacientes que presentan angina estable o síndrome coronario agudo se asocian con solo un pequeño número de reacciones adversas. En el metanálisis de Takagi (12), la incidencia global de complicaciones mayores (0,8%) y menores (5%) fue baja. Las complicaciones mayores más frecuentes fueron taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular en el 0,69% de los casos, shock cardiogénico (0,03%), IAM (0,01%), taponamiento cardíaco (0,01%), espasmo prolongado (0,01%) y disección de la arteria coronaria (0,01%).

Además de las pruebas para espasmo, el documento de Consenso también sugiere otras técnicas

tales como estudios de fisiología coronaria, imágenes intravasculares, RMC y otros estudios que ayudarán a los cardiólogos a caracterizar adecuadamente a sus pacientes con MINOCA.

Es de esperar que el artículo de Charask et al (11), junto con otras pautas internacionales, alienten a los equipos clínicos e intervencionistas a trabajar juntos para evaluar a los pacientes con MINOCA de manera exhaustiva y que también constituyan grupos multidisciplinarios de discusión clínica en sus instituciones y a nivel nacional para mejorar su práctica clínica de rutina y atender mejor a sus pacientes. Además, el documento de Consenso -que ahora comparte escenario con otras guías de prestigio- (1, 7, 16) será, con suerte, el estímulo adecuado para que los grupos de investigación clínica en Argentina unan esfuerzos para diseñar y realizar ensayos definitivos que ayuden a establecer las formas más eficaces de abordar el complejo problema del MINOCA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>
2. Planer D, Mehran R, Ohman EM, White HD, Newman JD, Xu K et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:285-93. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000606>
3. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
4. Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, Benedetti M, Guerra F, Del Pinto M et al. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA). *Int J Cardiol* 2018;267:41-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.092>
5. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* 2011;146:207-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.07.001>
6. Larsen AI, Nilsen DW, Yu J, Mehran R, Nikolsky E, Lansky AJ et al. Long-term prognosis of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction with no significant coronary artery disease (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol* 2013;111:643-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.11.011>
7. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, Ten Berg JM, Jukema JW, de Winter RJ et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J* 2020;28:116-30. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-01344-6>
8. Gerbaud E, Arabucki F, Nivet H, Barbey C, Cetran L, Chassaing S et al. OCT and CMR for the Diagnosis of Patients Presenting With MINOCA and Suspected Epicardial Causes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2619-31. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.045>
9. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR et al. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation* 2021;143:624-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008>
10. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G et al. Patients with acute myocardial infarction and non-

obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667>

11. Charask A, Cohen Arazi H, Rivero Mirza, Allin J, Álvarez J, Campisi R y cols. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de MI-NOCA, Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2021;89:558-79. *Rev Argent Cardiol* 2021;89:558-79. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20466>

12. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A et al. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications, and prognostic impact: multicentre registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. *Eur Heart J* 2013;34:258-67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs199>

13. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries.

Circulation 2014;129:1723-30. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004096>

14. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.015>

15. Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2017;244:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.109>

16. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021:CIR0000000000001030. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001030>

La edad avanzada en forma aislada no constituye una limitación para el reemplazo valvular aórtico quirúrgico

Old Age Alone is not a Limitation for Surgical Aortic Valve Replacement

GUILLERMO N. VACCARINO¹, SERGIO BARATTA^{2,3}, JORGE BILBAO⁴, EDUARDO MARTINO³, RENZO MELCHIORI³, GUSTAVO BASTIANELLI¹, GUILLERMO GUTIERREZ¹, MANUEL CLUSA¹, ALEJANDRO HITA^{2,3}

RESUMEN

Introducción: El reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica (REEAO) en pacientes con valvulopatía aórtica grave sintomática, es el tratamiento definido como el de referencia. Sin embargo, el implante valvular aórtico transcatheter (TAVI) se posiciona actualmente como una alternativa en pacientes de diferentes riesgos según los scores internacionales. Algunas guías consideran al TAVI como el procedimiento preferible en los pacientes añosos.

Objetivos: Conocer el riesgo y resultados de morbilidad y mortalidad del REEAO en pacientes adultos clasificados según la edad en mayores de 75 años, o de 75 años o menos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo sobre 228 pacientes consecutivos intervenidos mediante REEAO entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2020 por valvulopatía aórtica grave sintomática. Del total de pacientes operados, 46 (16%) eran mayores de 75 años (Grupo 1, G1) y 182 pacientes (84%) tenían 75 años o menos (Grupo 2, G2). Se excluyeron pacientes con enfermedad coronaria concomitante, endocarditis bacteriana u otras valvulopatías asociadas.

Resultados: Los pacientes del G1 tenían mayor riesgo de morbilidad quirúrgica analizado por scores de riesgo validados: ArgenSCORE de 1,55 (RIC 0,99-3,33) vs 1,08 (RIC 0,68-2,23), $p = 0,02$ y STS score de 2,33 (RIC 1,57-3,23) vs. 0,94 (RIC 0,72-1,44), $p = 0,0001$, con respecto al G2; no se encontraron en cambio diferencias significativas en el EuroSCORE II: 2,37 (RIC 1,19-3,61) vs. 1,83 (RIC 1,16-3,04), $p = 0,2$.

La mortalidad registrada global fue del 1,7% (G1: 2,1% vs. G2: 1,6%, p NS); no se observaron accidente cerebrovascular (ACV) ni infarto agudo de miocardio (IAM) perioperatorios.

Conclusiones: La escasa presentación de muerte, ACV e IAM sugiere que el tratamiento seleccionado para estos pacientes fue adecuado, con excelentes resultados sin diferencias entre los dos grupos etarios.

Palabras clave: Estenosis valvular aórtica - Reemplazo valvular aórtico - Valvulopatía aórtica sintomática

ABSTRACT

Background: Surgical aortic valve replacement (SAVR) is the reference treatment in patients with symptomatic severe aortic valve disease. However, according to international scores, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) is currently an alternative in different risk patients, and some guidelines consider TAVI as a preferable procedure in elderly patients.

Objectives: The aim of this study was to assess SAVR morbidity and mortality risk and results in adult patients, classified according to age as >75 years or ≤ 75 years.

Methods: A retrospective study was performed on 228 consecutive patients undergoing SAVR between January 1, 2011 and December 31, 2020 for symptomatic severe aortic valve disease. Among the total number of patients operated on, 46 (16%) were >75 years (Group 1, G1) and 182 (84%) were ≤ 75 years (Group 2, G2). Patients with concomitant coronary heart disease, bacterial endocarditis or other associated valve diseases were excluded from the analysis.

Results: Group 1 patients had greater risk of surgical morbidity and mortality analyzed by validated risk scores: ArgenSCORE 1.55 (IQR 0.99-3.33) vs 1.08 (IQR 0.68-2.23), $p = 0.02$ and STS score 2.33 (IQR 1.57-3.23) vs. 0.94 (IQR 0.72-1.44), $p = 0.0001$, with respect to G2, while no significant differences were found for EuroSCORE II: 2.37 (IQR 1.19-3.61) vs. 1.83 (IQR 1.16-3.04), $p = 0.2$.

Overall mortality was 1.7% (G1: 2.1% vs. G2: 1.6%, p =NS), with no perioperative stroke or acute myocardial infarction (AMI).

Conclusions: The low number of deaths, stroke and AMI observed suggests that the selected treatment for these patients was adequate, with excellent results and without significant differences between these two age groups.

Key words: Aortic valve stenosis - Aortic valve replacement - Symptomatic aortic valve disease

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:494-500. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20457>

Recibido: 10/07/2021 - Aceptado: 26/08/2021

¹ Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Universitario Austral

² Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Austral

³ Servicio de Ecocardiografía, Hospital Universitario Austral

⁴ Servicio de Recuperación Cardiovascular - Unidad de Cuidados Críticos, Hospital Universitario Austral

Abreviaturas

ACV	Accidente cerebrovascular	MACE	Eventos adversos cardíacos mayores
EAO	Estenosis aórtica	REEAO	Reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica
HUA	Hospital Universitario Austral	STS	Sociedad de Cirujanos Torácicos
IAM	Infarto agudo de miocardio	TAVI	Implante de válvula aórtica transcáteter

INTRODUCCIÓN

La valvulopatía aórtica grave sintomática es una enfermedad que se diagnostica con más frecuencia en personas de mayor edad, y está claro que el reemplazo valvular mejora la calidad y expectativa de vida. (1, 2) En la última década, el implante de válvula aórtica transcáteter (TAVI) ha surgido como una alternativa valiosa al reemplazo de la válvula aórtica en forma quirúrgica (REEAO) en un espectro seleccionado de pacientes con estenosis aórtica (EAO) sintomática grave. La seguridad y eficacia de la TAVI se estableció inicialmente en pacientes con alto riesgo quirúrgico evaluado por los predictores de mortalidad de la Sociedad de Cirujanos Torácicos (STS) con puntuación >8%. Los estudios PARTNER 1 y US CoreValve de alto riesgo por STS muestran resultados clínicos comparables en ambas técnicas. (3, 4) El papel del TAVI en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio (puntuación STS 4%-8%) ha sido investigado posteriormente en los estudios PARTNER 2 y SURTAVI, que demostraron la no inferioridad de la TAVI en esta población de pacientes en comparación con la cirugía. (5, 6)

Existe evidencia recientemente disponible de ensayos controlados aleatorios que comparan TAVI con REEAO entre pacientes de bajo riesgo con EAO sintomática grave, que sirvieron de partida a la realización de la nueva guía de práctica médica estadounidense 2020 (American College of Cardiology/American Heart Association). Esta nueva guía de recomendación pone a consideración en pacientes de bajo riesgo mayores de 65 años al REEAO y TAVI en recomendación clase 1 y nivel de evidencia A. (7)

Claramente el riesgo medido por STS ha identificado la posibilidad de realizar cualquiera de los dos procedimientos con similares resultados en sus diferentes niveles de puntuación. El motivo de este estudio es conocer los resultados de morbilidad actuales en una serie de pacientes consecutivos intervenidos quirúrgicamente, analizados según los *scores* de riesgo preoperatorios: STS *score*, EuroSCORE y ArgenSCORE.

Criterios de inclusión

Todos los pacientes a quienes se les indicó REEAO (aislado o que requirieron, además, ampliación del anillo aórtico, procedimiento en la aorta ascendente o ablación de fibrilación auricular) desde el 1 de enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2020 operados en forma consecutiva en el Hospital Universitario Austral (HUA), mayores de 18 años. Se excluyeron los pacientes en los que se combinó el REEAO con cirugía de

revascularización miocárdica, endocarditis infecciosa o de otra valvulopatía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte retrospectivo de los pacientes sometidos a REEAO según los criterios de inclusión y exclusión. Se creó una base de datos propia para este estudio (se adjuntan todas las variables analizadas) con recolección de datos de las historias clínicas electrónicas del HUA.

Se define como punto final de eventos adversos cardíacos mayores (MACE) a la combinación en la aparición de muerte, accidente cerebrovascular (ACV) o infarto agudo de miocardio (IAM) dentro de los 30 d del posoperatorio del REEAO.

Las definiciones de las variables son las siguientes:

ACV: lesión cerebral focal o difusa confirmada por hallazgos clínicos y tomografía computarizada con secuela al alta del paciente.

IAM: desarrollo en el electrocardiograma de nuevas ondas Q persistentes de por lo menos 0,04 seg. en dos o más derivaciones consecutivas o disminución del voltaje de la onda R en precordiales mayores del 25%, aumento de troponina mayor de 10 veces o alteraciones parietales en el ecocardiograma concordantes al electrocardiograma.

Necesidad de marcapasos definitivo: Por la aparición de nuevos bloques de conducción en el posoperatorio inmediato y a pesar de 7 d de espera de mejoría.

Mediastinitis: signos clínicos con cultivos positivos confirmados en la *toilette* mediastinal quirúrgica.

Insuficiencia renal: incremento de la creatinina por encima del 50% respecto del valor basal.

Shock: necesidad de inotrópicos por al menos 24 h ante las siguientes circunstancias de cuadro de bajo gasto cardíaco definido por: tensión arterial sistólica menor de 90 mm Hg, palidez y frialdad cutánea, mal relleno capilar, obnubilación y oliguria, índice cardíaco menor de 2,2 L/ min/m², presión capilar pulmonar mayor de 18 mm Hg; como también necesidad de inotrópicos por cuadro sostenido de hipotensión por vasodilatación o hipovolemia.

Asistencia respiratoria mecánica prolongada: necesidad de asistencia respiratoria mecánica posoperatoria por un término igual o mayor de 24 h.

Sangrado quirúrgico: necesidad de reoperación por hemorragia mediastinal secundaria a taponamiento cardíaco o sangrado mayor de 500 mL en las primeras 6 h.

La condición quirúrgica preoperatoria se clasificó en dos grupos: procedimientos programados o electivos y no programados o no electivos.

Se utilizaron los siguientes *scores* para la validación del riesgo de morbilidad preoperatoria: ArgenSCORE, (8) STS *score* (9) y EuroSCORE II. (10)

Consideraciones éticas

El registro fue aprobado por el Comité Independiente de Evaluación y Ética del HUA, que excluye la solicitud de consentimiento informado por no requerir datos sensibles ni seguimiento clínico (según ley 25326 de Hábeas Data sobre Protección de Datos Personales).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como porcentajes. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilo, según la distribución normal o anormal. Las pruebas de hipótesis utilizadas fueron chi cuadrado, test de t, Wilcoxon o Mann Whitney según correspondiera. Los análisis multivariados se realizaron con regresión lineal o regresión logística en relación con la característica de la variable dependiente (cuantitativa o cualitativa) y cumpliendo los supuestos de las pruebas. Se consideró significación estadística a un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De un total de 228 pacientes consecutivos sometidos a REEAO entre enero de 2011 y diciembre de 2020, 46 pacientes (16%) eran mayores de 75 años (Grupo 1, G1) y 182 pacientes (84%) de edad menor o igual a 75 años (Grupo 2, G2). Se compararon las características

basales preoperatorias (Tabla 1). Se observó en el G1 mayor presencia de hipertensión arterial (89,1% vs. 71,9% $p = 0,01$), diabetes (32,6% vs. 17,5% $p = 0,02$), dislipidemia (76% vs. 52,7% $p = 0,004$), marcapasos definitivo (8,6% vs. 1,6% $p = 0,01$), cáncer (23,9% vs. 6% $p = 0,002$) y presión en la arteria pulmonar mayor de 50 mmHg. Los pacientes del G2 presentaron más frecuentemente insuficiencia aórtica grave (4,3% vs. 15,3% $p = 0,01$).

Los pacientes del G1 tenían mayor riesgo de morbilidad quirúrgica analizado por scores de riesgo validados: ArgenSCORE de 1,55 (RIC 0,99-3,33) vs 1,08 (RIC 0,68-2,23), $p = 0,02$ y STS score de 2,33 (RIC 1,57-3,23) vs. 0,94 (RIC 0,72-1,44), $p = 0,0001$, con respecto al G2; no se encontraron en cambio diferencias significativas en el EuroSCORE II: 2,37 (RIC 1,19-3,61) vs. 1,83 (RIC 1,16-3,04), $p = 0,2$ (Tabla 1).

	Grupo 1 (n = 46)	Grupo 2 (n = 182)	Total (n = 228)	Valor p
Edad	78,8 ± 3,75	57,4 ± 13,8	61,4 ± 15,7	<0,0001
Masculino	27 (58,6%)	112 (61,5%)	139 (60,9%)	NS
HTA	41 (89,1%)	131 (71,9%)	172 (75,4%)	0,01
IMC	26,9 ± 3,2	29 ± 4,6	27,8 ± 4,4	NS
Diabetes	15 (32,6%)	32 (17,5%)	47 (20,6%)	0,02
DLP	35 (76%)	96 (52,7%)	131 (57,4%)	0,004
TBQ	18 (39,1%)	67 (36,8%)	85 (37,2%)	NS
Angina	1 (2,1%)	2 (1,1%)	3 (1,3%)	NS
Disnea I-II	34 (73,9%)	144 (79,1%)	178 (78%)	NS
Disnea III-IV	10 (21,7%)	36 (19,7%)	46 (20,1%)	NS
EPOC	6 (13%)	19 (10,4%)	25 (10,9%)	NS
IRC	5 (10,8%)	16 (8,7%)	21 (9,2%)	NS
MCP previo	4 (8,6%)	3 (1,6%)	7 (3%)	0,01
Cirugía previa	5 (10,8%)	10 (5,4%)	15 (6,5%)	NS
Cáncer	11 (23,9%)	11 (6%)	22 (9,6%)	0,002
No electivo	11 (23,9%)	37 (20,3%)	48 (21%)	NS
Calcio aorta	22 (47,8%)	85 (46,7%)	107 (46,9%)	NS
Área valvular (cm ²)	0,76 ± 0,2	0,77 ± 0,2	0,77 ± 0,2	NS
Gradiente medio (mmHg)	48,5 ± 11,9	53,8 ± 16,7	52,6 ± 15,8	NS
FEVI	58,7 ± 9	57,8 ± 11	58 ± 10,7	NS
FEVI < 50%	7 (15,2%)	33 (18,2%)	40 (17,5%)	NS
PSAP > 50 mmHg	6 (13%)	8 (4,3%)	14 (6,1%)	0,03
Velocidad máxima (m/s)	4,2 ± 0,7	4,4 ± 0,9	4,3 ± 0,9	NS
IAO grave	2 (4,3%)	35 (19,2%)	37 (16,2%)	0,01
EuroSCORE	2,37 (1,19-3,61)	1,83 (1,16-3,04)	1,89 (1,19-3,12)	0,2
ArgenSCORE	1,55 (0,99-3,33)	1,08 (0,68-2,23)	1,24 (0,72-2,33)	0,02
STS score	2,33 (1,57-3,23)	0,94 (0,72-1,44)	1,15 (0,78-1,94)	0,0001

Tabla 1. Variables preoperatorias

HTA: hipertensión arterial, IMC: índice masa corporal, DLP: dislipidemia, TBQ: tabaquismo, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IRC: insuficiencia renal crónica, MCP: marcapasos definitivo, Grad: gradiente, FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, PSAP: presión sistólica arteria pulmonar, Max: máxima, IAO: insuficiencia aórtica

La mortalidad registrada global fue del 1,7% sin diferencia significativa en ambos grupos (G1: 2,1% vs. G2: 1,6% p NS), no se observaron accidente cerebrovascular (ACV) ni infarto agudo de miocardio (IAM) perioperatorios.

En análisis multivariado el gradiente medio valvular medido por eco Doppler fue el único predictor de morbilidad ajustado por sexo, edad y fracción de eyección (OR = 0,95; IC 95% 0,91-0,99; p = 0,01).

DISCUSIÓN

En nuestra población de pacientes con estenosis aórtica grave el REEAO sigue siendo una excelente opción, aun en pacientes mayores de 75 años. La mortalidad de los pacientes sometidos a REEAO en esta serie tuvo un

riesgo esperado acorde al EuroSCORE II, STS score y ARGENscore, que fue del 1,7% para la población global. Claramente la escasez de eventos mayores dificulta sacar conclusiones definitivas con base en la segmentación de los pacientes según la edad y el riesgo operatorio medido por los *scores* clásicos quirúrgicos; sin embargo, podemos decir afirmativamente que se sigue posicionando el tratamiento quirúrgico de la valvulopatía aórtica grave como un procedimiento seguro y de baja mortalidad. El riesgo de sufrir un ACV perioperatorio fue nulo en esta población y solo existió un evento en un paciente mayor de 75 años luego del alta de la operación. Claramente el tipo de intervención elegida en esta patología para cada paciente se basó en el riesgo quirúrgico. Aunque apoyamos el concepto de que la edad es importante a la hora en la toma de decisiones,

Tabla 2. Variables preoperatorias

	Grupo 1 (n: 46)	Grupo 2 (n: 182)	Total (n: 228)	Valor p
Tiempo CEC	78,5 $\pm$ 24,1	90,3 $\pm$ 36,3	87,9 $\pm$ 34,4	0,03
Tiempo CAO	61,1 $\pm$ 18,4	66 $\pm$ 21,2	66,5 $\pm$ 21,1	NS
Miniesternotoma	13 (28,2%)	26 (14,2%)	39 (17,1%)	0,02
Prótesis mecánica	1 (2,1%)	82 (45%)	83 (36%)	0,02
Prótesis biológica	45 (97,9%)	100 (43,8%)	145 (64%)	0,01
Prótesis. Número				
19	6 (13%)	11 (6%)	17 (7,4%)	NS
21	19 (41,3%)	65 (35,7%)	84 (36,8%)	NS
23	18 (39,1%)	63 (34,6%)	81 (35,5%)	NS
25	3 (6,5%)	32 (17,5%)	35 (15,3%)	NS
27	0	11 (6%)	11 (4,8%)	NS
Ampliación anillo	4 (8,6%)	10 (5,5%)	14 (6,1%)	NS

CEC: circulación extracorpórea, CAO: clampeo aórtico

Tabla 3. Morbimortalidad a 30 d

	Grupo 1 >75 años (n: 46)	Grupo 2 <75 años (n: 182)	Total (n: 228)	Valor p
Óbito	1 (2,1%)	3 (1,6%)	4 (1,7%)	NS
ACV	0	0	0	NS
IAM	0	0	0	NS
AIT	1 (0,5%)	0	1 (0,4%)	NS
Marcapasos	2 (4,3%)	5 (2,7%)	6 (2,6%)	NS
Inotrópicos	5 (10,8%)	9 (4,9%)	14 (6,1%)	NS
Reop. sangrado	1 (2,1%)	3 (1,6%)	4 (1,7%)	NS
FA	15 (32,6%)	47 (25,8%)	62 (27,1%)	NS
Diálisis	1 (2,1%)	0	1 (0,4%)	NS
IRA	3 (6,5%)	6 (3,2%)	9 (3,9%)	NS
Mediastinitis	1 (2,1%)	3 (1,6%)	4 (1,7%)	NS
ARM >24 h	5 (10,8%)	4 (2,1%)	9 (3,9%)	0,006

ACV: accidente cerebrovascular, AIT: accidente cerebrovascular transitorio, Reop.: reoperación, FA: fibrilación auricular, IRA: insuficiencia renal aguda oligúrica, ARM: asistencia respiratoria mecánica.

también está en juego la supervivencia y durabilidad de la válvula protésica, las comorbilidades de cada paciente, la expectativa y calidad de vida, y la discusión en forma integral multidisciplinaria del grupo tratante. Entre los pacientes que llegan con posibilidades de ser operados, se ven cada vez más frecuentemente pacientes más añosos y con más comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IAM previo, falla renal, enfermedad carotídea, otras valvulopatías graves, fibrilación auricular permanente. La discusión ya no es solo sobre la válvula aórtica y la estrategia quirúrgica, sino también sobre las comorbilidades, ya que el objetivo real es la sobrevida intrahospitalaria, pero también a largo plazo. En la última década, el TAVI ha surgido como una alternativa valiosa al REEAO en un espectro cada vez más amplio de pacientes con estenosis aórtica sintomática grave. La seguridad y eficacia de la TAVI se estableció inicialmente en pacientes con alto riesgo quirúrgico, evaluado por los predictores de mortalidad de la STS con puntuación mayor del 8% en los estudios PARTNER 1 y US CoreValve en pacientes de alto riesgo STS (3, 4); y en los últimos años en pacientes con riesgo quirúrgico intermedio (puntuación STS 4%-8%), con el aval de los estudios PARTNER 2 y SURTAVI, que demostraron la no inferioridad del TAVI en comparación con la cirugía. (5, 6)

Esta alternativa de tratamiento si bien es una excelente opción y que compite directamente con la cirugía de reemplazo valvular, no dio solución a algunos pacientes con estenosis aórtica grave sintomática que presentan al mismo tiempo otras valvulopatías significativas mitral o tricuspídea asociadas, también enfermedad coronaria con inadecuados lechos por su fino calibre, extensas calcificaciones y varias lesiones, anillos pequeños o muy grandes, insuficiencia aórtica predominante, o aortas aneurismáticas, o mal acceso vascular periférico para ingresar el implante valvular.

Un estudio realizado en Sudamérica por Boissonnet y cols. (11) sobre 1156 pacientes sometidos a TAVI con una edad promedio de 81 años entre 2008 y 2015 demostró una mortalidad a 30 días del 12,5%, ACV 3,5% y necesidad de implante de marcapasos permanente 23%. Según el metaanálisis realizado por Borraci y cols. (12) que incluyó a 494 pacientes de riesgo intermedio de nuestro país a los que se les realizó TAVI, la mortalidad a 30 d fue del 4,8%. Las estimaciones ponderadas del conjunto de los estudios arrojan las cifras: ACV 2,7%, IAM 1,0%, necesidad de marcapasos definitivo 24,8%, fuga paravalvular moderada o grave 16,7% y sangrado mayor 5,5%. Datos muy contrastantes con los reportados en el estudio Partner 3 (13) sobre 1000 pacientes de bajo riesgo aleatorizados a TAVI vs. REEAO con un punto final combinado muerte/ACV a 30 días de 1% vs. 3,3% (HR 0,30; IC95% 0,11-0,83; $p = 0,01$), respectivamente. Recientemente salieron a la luz los resultados a 5 años del estudio OBSERVANT (14) que incluyó a 7610 pacientes de bajo y mediano riesgo con valvulopatía aórtica grave tratados en el “mundo real” con TAVI y REEAO. En el grupo de pacientes apareados

según un *score* de propensión, se observó un efecto protector de la cirugía para mortalidad con respecto al TAVI (48,3% con TAVI vs 35,8% con cirugía, HR 1,38; IC 95% 1,12-1,69, $p = 0,002$). Estos datos actuales de los resultados con TAVI nos ubican en la realidad local e internacional. Respecto de los resultados del REEAO en la experiencia argentina, citamos otro metaanálisis de Borraci y cols. (15) que incluyó a 1192 pacientes. En el mismo la mortalidad fue de 3,1%, ACV 1,3%, infarto de miocardio 0,4%, necesidad de marcapasos definitivo 2,7%, mediastinitis 1,4% y reoperación por sangrado 2,6%.

El rango de edad utilizado para apoyar el TAVI en la nueva guía americana (7) (a partir de los 65 años) está muy por debajo de la edad media de la evidencia publicada en bajo riesgo (73 años para PARTNER 3 y 74 años para el EVOLUT bajo riesgo en el cual se utilizó la válvula SAPIEN 3). En ninguno de estos trabajos publicados, hay referencia para apoyar el TAVI en personas más jóvenes que las definidas en sus respectivas poblaciones. Podríamos pensar que la población de 80 años sería beneficiada con la terapéutica endovascular; sin embargo, la mortalidad a 5 años fue mayor estadísticamente con respecto al REEAO en el estudio OBSERVANT.

Al aumento de la edad, sobre todo la población de octogenarios, se agrega otro problema, que es la fragilidad definida como sarcopenia, la falta de fuerza, el trastorno del sensorio, el bajo peso, la fatiga evaluados por *scores* universales como el *Frail* y el *Essential Frailty Toolset*, que influye en el posoperatorio por la dificultad para poder iniciar el destete del respirador, la incapacidad de la bipedestación y los trastornos en la deglución con alto riesgo de neumonía y prolongación de la internación. (16-18)

Para todos los problemas de estos “nuevos pacientes” fue necesaria la creación en todos los centros del *heart team* para poder decidir la mejor opción e, inclusive, hasta para no indicar un procedimiento quirúrgico. (19, 20)

En este trabajo de análisis de casos, se destaca una mortalidad global baja, de 1,75%, y en la población mayor de 75 años, del 2,17%. Pero también la baja morbilidad global, con falla renal en diálisis en 0,43%; ACV en 0%; IAM en 0%; e indicación de marcapaso definitivo en 2,63%.

Para alcanzar una *baja mortalidad - baja morbilidad*, es necesario sumar a la experiencia del *team* quirúrgico, un equipo multidisciplinario que pueda evaluar correctamente al paciente en el preoperatorio (seleccionar los candidatos a cada procedimiento de acuerdo no solo con la edad y el *score* de riesgo, sino también evaluar adecuadamente el daño de otros órganos, la fragilidad, la osteopenia), el manejo intraoperatorio de un anestesiólogo experimentado y un especialista en imágenes (eco Doppler color transesofágico intraoperatorio) para evaluar el resultado quirúrgico inmediato. Por último, el manejo posoperatorio es clave para prevenir y tratar las complicaciones, fundamentalmente

la presencia de bajo volumen minuto, la complicación médica más grave y de peor pronóstico. Por otro lado, también resaltamos disminuir el tiempo de asistencia respiratoria y retirar las vías endovenosas y catéteres para movilizar prontamente al paciente, de manera que podamos evitar complicaciones infecciosas.

A la muy conocida clasificación de gravedad según el área valvular, se debe asociar el comportamiento hemodinámico de la válvula, expresada fundamentalmente a través de sus gradientes, para poder interpretar adecuadamente el comportamiento estenótico de la valvulopatía. El área valvular menor de 1 cm² es un punto de corte sensible, pero los gradientes son mucho más específicos. En el presente trabajo, podemos observar que la población intervenida fue una población de pacientes con estenosis aórtica grave (área menor de 1 cm²) con alto gradiente (gradiente medio mayor de 40 mmHg) y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preservada, es decir la clásica estenosis de flujo normal y alto gradiente; en este sentido, es interesante remarcar que la reducción (estadísticamente significativa) del gradiente medio entre ambos grupos fue la única variable que demostró asociación con morbilidad. La relación entre el gradiente medio y el pronóstico ya fue descrita muchos años atrás por el Dr. Blase Carabello, (21) pero aquella descripción original se refería a escenarios clínicos de mala función y bajo gradiente. Posteriormente se describieron la evolución y la morbilidad por grupos tanto para pacientes asintomáticos (22) como sintomáticos (23) en relación con el comportamiento hemodinámico de la válvula, y se definió un peor pronóstico para los pacientes con bajo gradiente y bajo flujo. Sin embargo, no tenemos conocimiento de la descripción dentro de un mismo grupo de alto gradiente, en que las diferencias caracterizadas por una reducción de este (siempre dentro de valores de gradiente medio superiores a 40 mmHg) se asocie con incremento de la morbilidad. Conociendo la fisiopatología de la valvulopatía y su repercusión miocárdica, parece lógico pensar que esta caída del gradiente puede ser expresión de un mayor compromiso miocárdico en estos pacientes aún con FEVI preservada, ya que en trabajos previos (24) y en uno de nuestra autoría (25) se ha demostrado que los diferentes cambios estructurales, y particularmente la fibrosis, están presentes ya en fases relativamente tempranas de la enfermedad. Podríamos decir en consecuencia que el comportamiento del gradiente medio en el seguimiento de estos pacientes puede ser otra variable de utilidad para la predicción de una evolución más adversa o para evaluar mejor el momento para indicar el reemplazo valvular.

CONCLUSIONES

El REEAO en esta población de pacientes presentó mortalidad de acuerdo con la esperada según los *scores* nacional e internacionales. La escasa presentación de muerte, ACV e IAM demuestra que el tratamiento

seleccionado para estos pacientes fue el adecuado con excelentes resultados. La población mayor de 75 años no presentó más eventos posoperatorios a pesar de tener mayor comorbilidad que el grupo de menor edad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet* 2009;373:956-66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60211-7)
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:e1-142. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.007>
3. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, Miller DC, Moses JW, Tuzcu EM, et al. PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomized controlled trial. *Lancet* 2015; 385:2477-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00486-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00486-9)
4. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, et al. U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic valve replacement with a self expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400590>
5. Serruys PW, Modolo R, Reardon M, Miyazaki Y, Windecker S, Popma J, et al. One-year outcomes of patients with severe aortic stenosis and an STS-PROM of less than three percent in the SURTAVI trial. *EuroIntervention* 2018;14:877-83 <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-00460>
6. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>
7. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Gentile F, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 143:e00-e00. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000923>
8. Carosella VC, Navia JL, Al-Ruzzeh S, Grancelli H, Rodriguez W, Cardenas C, et al. The first Latin-American risk stratification system for cardiac surgery: can be used as a graphic pocket-card score. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9:203-8. <https://doi.org/10.1510/ictvs.2008.199083>
9. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1--coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(Suppl.1):S2-S22. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.053>
10. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734-45. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
11. Boissonnet CP, Giorgi M, Thierier J, Guetta JN, Giglio N, Micone P, et al. Transcatheter aortic valve replacement in South-America: a meta-analysis of real-life outcomes. (Abstract). Presented at SPOR 21st Annual International Meeting Washington DC, USA, May 2016.

12. Borracci RA, Amrein E, Higa CC. Metaanálisis sobre los resultados a 30 días del implante valvular aórtico transcáteter en pacientes con riesgo intermedio en Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:110-7. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17582>
13. Mack M.J., Leon M.B., Thourani V.H., Raj Makkar R., Kodali S.K.; Russo M., M.D. y coll., PARTNER 3. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380:1695-705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>.
14. Barbanti M, Tamburino C, D Errigo P, Biancari F, Ranucci M, Rosato S, et al. Five year outcomes of transfemoral transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement in a real world population. Final results from the OBSERVANT study. *Cir. Cardiovasc. Interv* 2019;12:e007825. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007825>
15. Borracci R.A., Navia D.O., Kotowicz V., Machain A., Higa C.C. Metanálisis sobre la mortalidad hospitalaria del reemplazo valvular aórtico en pacientes con riesgo bajo e intermedio en Argentina. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:280-9. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i4.15693>.
16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-56. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>.
17. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre Th, Piazza N, et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:689-700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.024>.
18. Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, Alexander K, Noiseux N, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5:222-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963157>.
19. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, et al., for the OCEAN-TAVI Investigators. Impact of the Clinical Frailty Scale on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2017;135:2013-24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025630>.
20. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Bruyère O, et al. Sarcopenia European consensus on definition and diagnosis of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39:412-23. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>.
21. Carabello B, Green L, Grossman W, Cohn L, Koster K., Collins JJ Jr. Hemodynamic Determinants of Prognosis of Aortic Valve Replacement in Critical Aortic Stenosis and Advanced Congestive Heart Failure. *Circulation* 1980;62:42-8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.62.1.42>.
22. Lancellotti P, Magne J, Donal E, Davin L, O'Connor K, Rosca M, et al. Clinical outcome in asymptomatic severe aortic stenosis: insights from the new proposed aortic stenosis grading. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:235-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.072>.
23. Berthelot-Richer M, Pibarot P, Capoulade R, Dumesnil JG, Dahou A, Thebault C, et al. Discordant Grading of Aortic Stenosis Severity Echocardiographic Predictors of Survival Benefit Associated With Aortic Valve Replacement *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:797-805. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.09.026>.
24. Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, et al. Impact of Myocardial Fibrosis in Patients With Symptomatic Severe Aortic Stenosis *Circulation* 2009;120:577-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.847772>
25. Hita A, Baratta S, Vaccarino G, Navia J, Olano D, Telayna JM, et al. Severe aortic stenosis with preserved ejection fraction and evidence of impairment in structure, myocardial strain and ventricular function: A new contribution to clinical decision making. *Cardiol J* 2015;22:613-21. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2015.0034>.

Prevalencia, predictores e impacto clínico de la rehospitalización en pacientes con estenosis valvular aórtica valorados por un Heart Team

Prevalence, Predictors and Clinical Impact of Readmission in Patients with Aortic Stenosis Evaluated by a Heart Team

CRISTIAN M. GARMENDIA^{1,✉}, IGNACIO M. SEROPIAN^{1,✉}, JUAN G. CHIABRANDO^{1,✉}, HORACIO MEDINA DE CHAZAL^{1,✉}, MARIELA CAL^{2,✉}, VADIM KOTOWICZ^{3,✉}, MARIANO FALCONI^{4,✉}, PABLO OBERTI^{4,✉}, CARLA R. AGATIELLO¹, DANIEL H. BERROCAL¹

RESUMEN

Introducción: En nuestro medio existe escasa evidencia sobre la incidencia de rehospitalización, factores predictores y evolución clínica de los pacientes con estenosis aórtica (EAO) grave valorados por un Heart Team.

Objetivos: Determinar la prevalencia, los predictores de rehospitalización y la evolución clínica de pacientes con EAO grave valorados por el Heart Team.

Material y métodos: Estudio unicéntrico de cohorte retrospectivo, que incluyó pacientes con EAO grave valorados por el Heart Team. Se analizaron las características del total de la cohorte, y según la presencia o ausencia de rehospitalización, en un seguimiento de 2 años.

Resultados: La edad promedio de la población (n = 275) fue de $83,3 \pm 6,9$ años, con 51,1% de sexo femenino y una incidencia de rehospitalización de 21,5%. Los pacientes rehospitalizados fueron más añosos ($85,54 \pm 6,66$ vs. $82,62 \pm 6,87$ años; p = 0,003), más frágiles (97,4% vs. 89,3%; p = 0,035), con mayor riesgo quirúrgico (STS score $6,11 \pm 4,79$ vs. $4,72 \pm 4,12$; p = 0,033), y fibrilación auricular (FA) previa (40,7% vs. 23,6%; p = 0,009), en comparación con los no rehospitalizados. Se identificó la FA previa como factor de riesgo independiente de rehospitalización (OR 4,59; IC 95% 1,95-10,81, p < 0,001). La incidencia de rehospitalización fue de 33,9% para el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI), 1,7% para la cirugía de reemplazo valvular (CRVAo), y 64,4% para el tratamiento conservador (p = 0,002). A 2 años, la rehospitalización se asoció a una mayor mortalidad (47,5% vs. 13,4%; p < 0,001).

Conclusiones: En pacientes con EAO grave valorados por un Heart Team se observó una significativa incidencia de rehospitalización a 2 años, que se asoció a mayor mortalidad. La FA fue un factor de riesgo independiente de rehospitalización.

Palabras clave: Estenosis aórtica - Hospitalización - Mortalidad

ABSTRACT

Background: There is scarce evidence in our setting regarding the prevalence of readmission, risk factors and clinical evolution of patients with severe aortic stenosis (AS) evaluated by a Heart Team.

Objective: The aim of this study was to assess the prevalence, predictors and clinical evolution of readmission in patients with severe AS evaluated by a Heart Team.

Methods: This was an observational, single-center, retrospective cohort study including patients with severe AS evaluated by a Heart Team. Total cohort characteristics were analyzed at baseline, and after stratification according to the presence or absence of readmission during a 2-year follow-up period.

Results: Mean population age (n = 275) was 83.3 ± 6.9 years, and 51.1% were female patients. The prevalence of readmissions was 21.5%. Readmitted patients were older (85.54 ± 6.66 vs. 82.62 ± 6.87 years; p = 0.003) and had greater frailty (97.4% vs. 89.3%; p = 0.035), surgical risk (STS 6.11 ± 4.79 vs. 4.72 ± 4.12 ; p = 0.033), and previous history of atrial fibrillation (AF) (40.7% vs. 23.6%; p = 0.009), compared with non-readmitted patients. Prior AF was an independent risk factor of readmission (OR 4.59 [IC95% 1.95-10.81]; p < 0.001). The prevalence of readmission was 33.9% for percutaneous aortic valve implantation (TAVI), 1.7% for valve replacement surgery (AVRS), and 64.4% for conservative treatment (p = 0.002). At 2 years, readmission was associated with lower survival (47.5% vs. 13.4%; p < 0.001).

Conclusions: In patients with severe AS evaluated by a Heart Team, a significant prevalence of readmission was observed at 2 years, and this was associated with higher mortality. Atrial fibrillation was an independent risk factor of readmissions.

Key words: Aortic stenosis - Readmission - Mortality

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:501-506 <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20459>

Recibido: 22/03/2021 - Aceptado: 07/09/2021

Dirección para separatas: Dr. Daniel H. Berrocal Pres. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190 - CABA, Argentina - +54 11 4959-0200 E-mail: daniel.berrocal@hospitalitaliano.org.ar

Fuente de financiación: El presente trabajo no recibió ninguna beca o financiación.

¹Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista. Buenos Aires, Argentina.

²Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Clínica Médica, Sección Geriátrica. Buenos Aires, Argentina.

³Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Cirugía Cardiovascular. Buenos Aires, Argentina.

⁴Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Cardiología, Sección Imágenes. Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La estenosis valvular aórtica (EAO) es una valvulopatía frecuente, con una prevalencia estimada del 5% en pacientes mayores de 65 años, y con un crecimiento exponencial asociado con la edad.⁽¹⁾ En las últimas décadas se evaluaron nuevas estrategias para su abordaje terapéutico como alternativa a la cirugía de reemplazo valvular aórtico (CRVAo) convencional, como el implante valvular aórtico percutáneo (TAVI), el cual fue implementado inicialmente para aquellos pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo, y actualmente es evaluado en pacientes con elevado, moderado y bajo riesgo quirúrgico. (2-4)

Para pacientes con EAO candidatos a la realización de un TAVI, el “equipo del corazón” o *Heart Team* es un grupo multidisciplinario integrado por cardiólogos clínicos, cardiólogos intervencionistas, cirujanos cardiovasculares y gerontólogos, encargado de evaluar integralmente al paciente a fin de determinar la factibilidad de la intervención percutánea, y debatir los casos clínicos individuales desde diferentes perspectivas, considerando parámetros clínicos, gerontológicos y sociales, que cobra un papel importante en la toma de decisiones. (5,6)

Más allá de la estrategia terapéutica seleccionada, se contemplan diversos parámetros al momento de la estratificación basal de riesgo, como la probabilidad de rehospitalizaciones, factor que se encuentra vinculado de forma independiente a una mayor mortalidad en el seguimiento. (7)

En la actualidad, en nuestro medio existe escasa evidencia sobre la incidencia de rehospitalización, sus factores predictores y la evolución clínica de los pacientes con EAO grave valorados por un *Heart Team*. (8)

OBJETIVOS

Determinar la prevalencia, los factores predictores de rehospitalización y su asociación con la mortalidad por todas las causas, en pacientes con EAO grave valorados por el *Heart Team* a fin de evaluar la indicación de TAVI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio unicéntrico de cohorte retrospectivo, que incluyó pacientes con EAO grave, mayores de 18 años, que a partir de una internación relacionada con su enfermedad valvular, fueron evaluados por el *Heart Team* del Hospital Italiano de Buenos Aires para valorar la indicación de TAVI desde enero de 2016 a junio de 2020. Se analizaron las características basales, datos anatómicos, bioquímicos y eventos clínicos adversos en el seguimiento del total de la cohorte, y luego de su estratificación según la presencia o ausencia de rehospitalización, así como también el efecto de ésta en la mortalidad por todas las causas, con un período de seguimiento de 2 años desde la valoración inicial.

Definición de términos

- *Rehospitalización*: Una hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada, con requerimiento de diuréticos intravenosos y una permanencia hospitalaria de 24 horas o mayor.
- *Prefragilidad/fragilidad*: Se define según la Escala de Fragilidad de Fried, en donde la presencia de uno o dos factores se considera “prefragilidad”, mientras que tres factores o más son considerados “fragilidad”. En resumen, esta escala considera 5 dominios: pérdida de peso no intencional, cansancio, debilidad muscular, lentitud en la marcha y baja actividad física. (9)
- *Sangrado*: Se clasificó la gravedad de los eventos hemorrágicos según la escala del Bleeding Academic Research Consortium (BARC), contemplando para el presente estudio los episodios de sangrado BARC ≥ 3 . (10)
- *Riesgo quirúrgico*: Se valoró el riesgo quirúrgico de acuerdo con el puntaje (*score*) de la Society of Thoracic Surgeons (STS), y se lo clasificó en bajo (<4 puntos), moderado (4-8 puntos) y alto (>8 puntos). (11)

Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el *software* IBM SPSS versión 25.0® (IBM, Armonk, EE.UU.). Las variables continuas fueron expresadas como media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil, de acuerdo con las características de su distribución. Para el análisis de la normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk, según correspondiera. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje, y se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrado o prueba de Fisher. Las variables numéricas se compararon mediante la prueba t de Student o prueba de U de Mann-Whitney, de acuerdo con su distribución. Se analizaron, mediante un modelo multivariado de regresión logística, las variables de interés preespecificadas: edad, índice de masa corporal (IMC), puntaje de STS, prefragilidad o fragilidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrilación auricular (FA), fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), e insuficiencia mitral (IM) moderada/grave, a fin de identificar las covariables predictoras del evento clínico. Se realizó el análisis de sobrevida total, en relación con la presencia o ausencia de rehospitalización, a través la prueba de Log-Rank, expresada mediante el estimador de Kaplan-Meier. Se consideró con significancia estadística un error tipo I menor al 5% ($p < 0,05$ a dos colas).

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires (#5834) y se encuentra registrado en el sistema Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud de Buenos Aires (PRIISA BA, #3030). Dada su naturaleza retrospectiva, no se obtuvo consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 275 pacientes. La edad promedio fue de $83,3 \pm 6,9$ años, con un 51,1% de sexo femenino y una incidencia de rehospitalización a 2 años del 21,5% (véase Tabla 1).

Tabla 1. Características basales

Variable	Total (n = 275)	Sin rehospitalización (n = 216, 78,5 %)	Con rehospitalización (n = 59, 21,5%)	p*
Edad - m ± DE	83,25 ± 6,88	82,62 ± 6,87	85,54 ± 6,66	0,003
Sexo masculino - n(%)	136 (48,9)	105 (48,6)	29 (49,2)	0,941
IMC - m ± DE	27,06 ± 4,78	27,37 ± 4,84	25,94 ± 4,49	0,015
STS - m ± DE	4,97 ± 4,27	4,72 ± 4,12	6,11 ± 4,79	0,033
Fragilidad - n (%)	174/190 (91,6)	134/150 (89,3)	38/39 (97,4)	0,035
HTA - n(%)	250 (89,9)	192 (88,9)	55 (93,2)	0,330
DLP - n(%)	200 (71,9)	153 (70,8)	45 (76,3)	0,410
DBT - n(%)	65 (23,4)	58 (26,9)	7 (11,9)	0,016
EC - n(%)	97/218 (44,5)	80/182 (44,0)	17/34 (50,0)	0,515
IAM - n(%)	23/218 (10,6)	17/182 (9,3)	6/34 (17,6)	0,149
ATC - n(%)	47 (16,9)	38 (17,6)	9 (15,3)	0,672
CRM - n(%)	26 (9,4)	18 (8,3)	8 (13,6)	0,224
ICC - n(%)	72/218 (33,0)	56/182 (30,8)	15/34 (44,1)	0,128
Cáncer - n(%)	55/218 (25,2)	49/182 (26,9)	6/34 (17,6)	0,254
EPOC - n(%)	28/218 (12,8)	23/182 (12,6)	5/34 (14,7)	0,742
EVP - n(%)	48 (17,3)	37 (17,1)	11 (18,6)	0,786
ACV/AIT - n(%)	28 (10,1)	20 (9,3)	6 (10,2)	0,832
Sangrado [†] - n(%)	30/218 (13,8)	24/182 (13,2)	6/34 (17,6)	0,490
MCP - n(%)	8/218 (3,7)	8/182 (4,4)	0/34 (0,0)	0,213
Fibrilación auricular - n(%)	78 (28,1)	51 (23,6)	24 (40,7)	0,009
ACO - n(%)	51/218 (23,4)	35/182 (19,2)	14/34 (41,2)	0,005
FEVI - m ± DE	55,61 ± 11,21	56,38 ± 11,21	53,08 ± 10,99	0,014

*Valor de p para la diferencia entre subgrupos con rehospitalización y sin ella.

[†]Eventos de sangrado BARC ≥ 3

Abreviaturas: m = Media, DE = desviación estándar, IMC = Índice de masa corporal [peso(kg)/talla(m²)], HTA = Hipertensión arterial, DLP = Dislipidemia, DBT = Diabetes mellitus, EC = Enfermedad coronaria, IAM = Infarto agudo de miocardio, ATC = Angioplastia transluminal coronaria, CRM = Cirugía de revascularización miocárdica, IC = Insuficiencia cardíaca, EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EVP = Enfermedad vascular periférica, ACV = Accidente cerebrovascular, AIT = Accidente isquémico transitorio, MCP = Implante de marcapasos definitivo, ACO = Tratamiento anticoagulante, FEVI = Fracción de eyección ventricular izquierda.

Se observó una significativa carga de comorbilidades asociadas, con una prevalencia de hipertensión arterial cercana al 90%. A su vez, 1 de cada 4 pacientes presentaba diabetes mellitus y FA, 1 de cada 3 presentaba antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, y casi la totalidad de la cohorte analizada presentó algún grado de prefragilidad/fragilidad, con un promedio de FEVI cercano al 56% y un riesgo quirúrgico moderado (véase Tabla 1).

El subgrupo de pacientes rehospitalizados (n = 59) fue más añoso, más frágil, con un mayor puntaje STS y una mayor prevalencia de FA, en relación con el subgrupo de pacientes no rehospitalizados (n = 216) (véase Tabla 1).

En cuanto a las características anatomofuncionales y bioquímicas concomitantes a la EAo, el subgrupo de pacientes con rehospitalización en el seguimiento registró una mayor coexistencia de insuficiencia mitral moderada a grave y una mayor presión sistólica pulmonar, en relación con los pacientes no rehospitalizados.

A su vez, en los pacientes rehospitalizados se observó una mayor concentración plasmática del péptido natriurético tipo B (BNP), en relación con los pacientes no rehospitalizados (véase Tabla 2).

Mediante el análisis multivariado por regresión logística se identificó la FA previa como un factor predictor de riesgo independiente de rehospitalización en el seguimiento (OR 4,59; IC 95% 1,95-10,81; p < 0,001).

La estrategia de abordaje terapéutico seleccionada por el *Heart Team* fue el TAVI en el 47,5% de los casos, CRVAo en el 19,4% y tratamiento conservador en el 33,1% (véase Tabla 2).

Se observó una incidencia de rehospitalización desde el procedimiento índice de 33,9% en el subgrupo de pacientes con TAVI, 1,7% en el subgrupo de CRVAo y 64,4% en el subgrupo de tratamiento conservador, con una diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos analizados (p = 0,002), pero sin diferencias entre el grupo TAVI y el CRVAo (p = 0,234).

Tabla 2. Estrategia terapéutica, características anatómicas y datos de laboratorio

Variable	Total (n = 275)	Sin rehospitalización (n = 216, 78,5 %)	Con rehospitalización (n = 59, 21,5%)	p*
TAVI - n(%)	132 (47,5)	112 (51,9)	20 (33,9)	0,014
Tto. conservador - n(%)	92 (33,1)	53 (24,5)	38 (64,4)	<0,0001
CRVAo - n(%)	54 (19,4)	51 (23,6)	1 (1,7)	<0,001
Score de Ca - m ± DE	3157,80 ± 1591,55	3005,89 ± 1418,14	3667,36 ± 1954,72	0,086
Volumen de Ca - m ± DE	2427,00 ± 1124,12	2338,51 ± 1084,54	2776,24 ± 1238,94	0,068
Nódulo Ca - n(%)	88/193 (45,6)	66/149 (44,3)	20/41 (48,8)	0,609
IM mod/sev - n(%)	86/228 (37,7)	65/189 (34,4)	20/37 (54,1)	0,024
IT mod/sev - n(%)	57/229 (24,9)	42/189 (22,2)	14/38 (36,8)	0,056
PSP - m ± DE	34,63 ± 14,82	33,74 ± 15,00	39,08 ± 13,46	0,018
Hto (%) - m ± DE	37,30 ± 4,63	37,40 ± 4,47	36,83 ± 5,52	0,445
GB (/mm ³) - m ± DE	7324,61 ± 3453,82	7361,41 ± 3632,66	7211,32 ± 2431,75	0,775
Plaquetas (/mm ³) - m ± DE	201 623,85 ± 58 641,88	201 944,51 ± 57 976,45	200 029,41 ± 63 977,764	0,357
Albúmina (g/dL) - m ± DE	3,89 ± 0,55	3,91 ± 0,58	3,79 ± 0,43	0,169
CA-125 (U/mL) - me (RIC)	14,30 (10,00-28,05)	13,30 (9,60-24,90)	20,25 (14,37-127,45)	0,021
ClCr (mg/dL) - m ± DE	60,05 ± 25,38	60,08 ± 25,08	60,75 ± 26,98	0,779
Troponina (ng/mL) - me (RIC)	28,05 (16,95-47,42)	27,50 (15,55-46,87)	31,55 (19,45-82,25)	0,164
BNP (pg/mL) - me (RIC)	927,00 (344,85-3071,50)	843,95 (331,52-2878,50)	2298,50 (857,80-8504,00)	0,044

* Valor de p para la diferencia entre con re-hospitalización y sin ella.

Abreviaturas: m = Media, DE = desviación estándar, me = Mediana, RIC = Rango intercuartilo, TAVI = Implante valvular aórtico percutáneo, CRVAo = Cirugía de reemplazo valvular aórtico, Ca = Calcio, IM = Insuficiencia mitral moderada/severa, IT = Insuficiencia tricuspídea moderada/severa, PSP = Presión sistólica pulmonar, Hto = Hematocrito, GB = Leucocitos, CA-125 = Antígeno del cáncer 125, ClCr = Clearance de creatinina [mL/min/1,73m²], BNP = Péptido natriurético tipo B.

Finalmente, la presencia de rehospitalización se asoció a una mayor incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas en el seguimiento a 2 años (47,5% vs. 13,4%; prueba Log-Rank $p < 0,001$) (véase Figura 1).

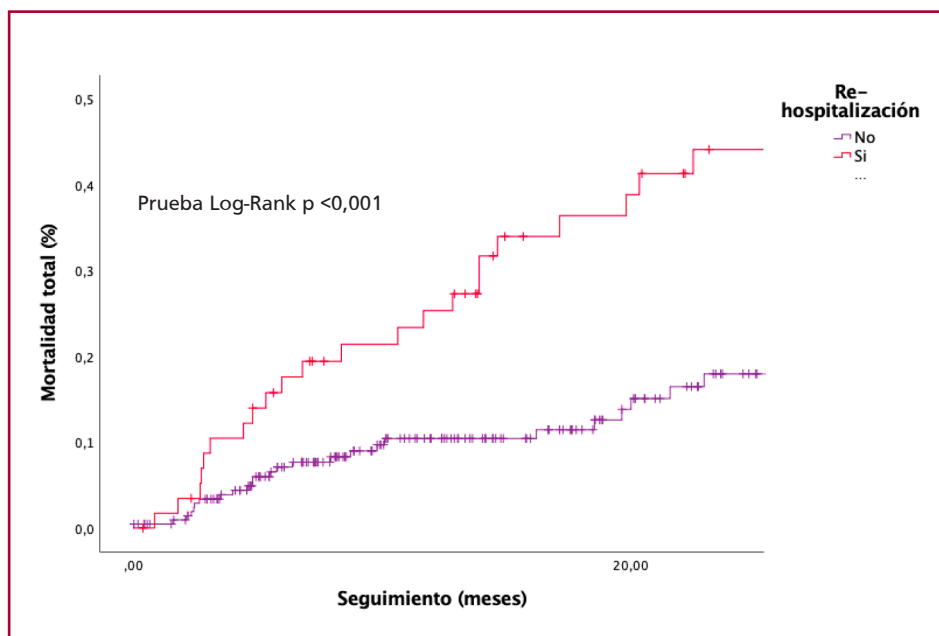
DISCUSIÓN

A nuestro entender, este es el primer estudio en nuestro medio que analizó la incidencia de rehospitalización a largo plazo, en pacientes con EAo grave valorados por el *Heart Team*.

Nuestro análisis evidencia una significativa incidencia de rehospitalización, lo que coincide con los datos informados en la literatura, y se vincula a una mayor carga de comorbilidades asociadas. (12,13) Las rehospitalizaciones en este subgrupo de pacientes son frecuentes y acarrear un efecto deletéreo en términos de eventos clínicos adversos en el seguimiento, detrimento de parámetros de calidad de vida y mayores costos para el sistema de salud. (14,15) Una revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia que analizó 12 estudios de cohorte de pacientes con EAo grave y tratamiento con CRVAo (n = 558 396) y 20 estudios de cohorte de pacientes en tratamiento con TAVI (n = 109 730), demostró una incidencia de rehospitalización a 30 días de 7-23% y 5-27%, para CRVAo y TAVI, respectivamente. (16) Otro estudio con pacientes

pertenecientes a una base de datos de Estados Unidos, incluidos durante el año 2013 (n = 14 325 172), observó una incidencia de rehospitalización a 30 días en pacientes sometidos a TAVI de 17,2% y de 20,6% en pacientes a los que se realizó CRVAo, sin diferencias significativas entre los grupos analizados luego del apareamiento por *score* de propensión ($p = 0,28$). (17) Es importante remarcar que existen escasos datos sobre la incidencia de rehospitalización luego de un año desde el procedimiento terapéutico índice. En este contexto, un estudio que incluyó 893 pacientes consecutivos sometidos a TAVI demostró una incidencia de rehospitalización a un año de seguimiento de 43,9%, con una mediana de tiempo desde el egreso hospitalario hasta la rehospitalización de 63 días (RIC 19-157). (7) A su vez, un análisis de registros prospectivos multicéntricos de Japón (CURRENT AS, n = 3815; K-TAVI, n = 449) demostró en los pacientes con TAVI (n = 449) menor incidencia de rehospitalización a 2 años, en comparación con el subgrupo de pacientes con tratamiento conservador (n = 894), aun luego del apareamiento por *score* de propensión (HR 0,25; IC 95% 0,16-0,40; $p < 0,001$). (18) La diferencia observada en el presente estudio en términos de rehospitalización entre las distintas estrategias de abordaje terapéutico implementadas podría deberse a un sesgo de selección, en que los pacientes con mayor carga de comorbilidades fueron sometidos a un tratamiento conservador,

Fig. 1. Curva de incidencia acumulada de mortalidad por todas las causas, en relación con la presencia o ausencia de rehospitalización.



con una mayor incidencia de rehospitalización en la evolución, seguidos por los pacientes a los que se les realizó TAVI y por último, por los pacientes menos comórbidos a los que se les realizó CRVAo. A su vez, la incidencia de rehospitalización de este último grupo fue mucho menor que lo informado en la literatura, lo cual podría confirmar que se trató de un grupo altamente seleccionado y de muy bajo riesgo, a pesar de haber sido evaluado por el *Heart Team*. En tal sentido, no existe en este trabajo un criterio para que un paciente sea evaluado en forma multidisciplinaria. La decisión de derivación al *Heart Team* estuvo a cargo del médico tratante, o por expreso pedido del paciente que solicitó una evaluación para un TAVI.

La FA previa fue un predictor independiente de riesgo de rehospitalización. Diversos estudios han valorado el impacto clínico de las comorbilidades basales concomitantes en pacientes con EAo grave, donde el hallazgo de la FA previa al procedimiento terapéutico índice se asoció a mayor incidencia de rehospitalización en el seguimiento.(15,19) Un registro francés que incluyó pacientes sometidos a TAVI, con una mediana de seguimiento a 310 días (RIC 190-400) (FRANCE-2 Registry, n = 39 333), observó una prevalencia de FA previa al procedimiento índice de 25,8%, y en este subgrupo una mayor incidencia de rehospitalización en el seguimiento, en relación con los pacientes sin FA previa (10,1% vs. 8,6%, HR 2,02; IC 95% 1,63-2,52; p < 0,001). (20) Otro estudio que incluyó pacientes con TAVI (n = 1139), con un período de seguimiento a 1 año desde el procedimiento índice, identificó a la existencia de FA previa como un factor predictor de riesgo de rehospitalización (HR ajustado 1,62; IC 95% 1,09-2,40; p = 0,02), la cual se asoció a una menor sobrevida en el seguimiento (77,8% vs. 88%; prueba

Log-Rank p = 0,004).(21) En cuanto a los pacientes con EAo sometidos a una CRVAo, un estudio (n = 136 051) identificó a la presencia de FA previa como un factor predictor de riesgo independiente de rehospitalización a 30 días (OR 1,24; IC 95% 1,17-1,31; p < 0,001). (22) Estos hallazgos coinciden con lo evidenciado en el presente estudio, donde se identificó la FA previa como un factor predictor de rehospitalización en el seguimiento, independientemente de la terapéutica implementada.

Finalmente, se observó que la rehospitalización conllevó una mayor mortalidad total en el seguimiento. Diversos estudios han evaluado el impacto clínico deletéreo de las rehospitalizaciones en este subgrupo de pacientes. Un estudio que analizó pacientes sometidos a TAVI (n = 868) observó que el riesgo de mortalidad fue significativamente superior en el subgrupo de aquellos con rehospitalización en el seguimiento, en relación con los no rehospitalizados (RR 4,29; IC 95% 2,86-6,42; p < 0,001).(23) De igual modo, otro estudio prospectivo de pacientes con TAVI (n = 720) demostró que la presencia de rehospitalización se asoció de forma estadísticamente significativa a una mayor mortalidad total a un año de seguimiento, y que esta disminución en la sobrevida se exacerbó si la rehospitalización fue motivada por insuficiencia cardíaca descompensada, en relación con otra etiología, con una mortalidad de 25% para la rehospitalización por insuficiencia cardíaca, 10,9% para la rehospitalización por otra causa clínica y 5,5% para el subgrupo de pacientes no rehospitalizados (prueba Log-Rank p < 0,0001). (12) Estos datos concuerdan con lo observado en el nuestro estudio, donde el subgrupo de pacientes con rehospitalización en el seguimiento presentó una mortalidad total 3 veces superior, en relación con el subgrupo no rehospitalizado. A su vez, se realizó un seguimiento

mayor en comparación con otras cohortes halladas en la literatura, en las cuales el mismo osciló entre 30 días y un año desde el evento índice.

Este estudio presenta ciertas limitaciones correspondientes a estudios observacionales, con los sesgos inherentes a ellos. No se documentaron datos ecocardiográficos en el seguimiento, los cuales podrían fundamentar las causas de mortalidad y eventos clínicos adversos objetivados, como tampoco datos relacionados con el tratamiento farmacológico prescripto.

CONCLUSIONES

En pacientes con EAo grave valorados para la realización de TAVI por el *Heart Team* se observó una significativa incidencia de rehospitalización a 2 años, similar a lo informado en la literatura. La presencia de FA se identificó como un factor predictor de riesgo independiente de rehospitalización. Finalmente, la rehospitalización se asoció a una mayor mortalidad por todas las causas en el seguimiento.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ancona R, Comenale Pinto S. Epidemiology of aortic valve stenosis (AS) and of aortic valve incompetence (AI): is the prevalence of AS/AI similar in different parts of the world? *E-Journal Cardiol Pract* 2020;18;10.
2. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1008232>
3. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016;374:1609-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514616>
4. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814052>
5. Abud M, Agatiello C, Candiello A, Damonte A, Fava C, Grinfeld D, y cols. Consensus CACI on Percutaneous Aortic Valve Implantation. *Rev Argent Cardioangiol Interv* 2019;10:150-9. <https://doi.org/10.30567/RACI/201904/0150-0169>
6. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de consensos y normas. Consenso de Valvulopatías. *Rev Argent Cardiol* 2015;83(supl.2):1-103
7. Nombela-Franco L, del Trigo M, Morrison-Polo G, Veiga G, Jimenez-Quevedo P, Abdul-Jawad Altisent O, et al. Incidence, causes, and predictors of early (≤ 30 days) and late unplanned hospital readmissions after transcatheter aortic valve replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1748-57. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.07.022>
8. Nau G, Zaidel E, Abud M, Cura F, Rivero E, Vitor E, et al. Multicenter Experience of Transcatheter Aortic Valve Implantation Stratified by Risk in Latin American Centers. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:105-10. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.16440>
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;56:M146-56. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.M146>
10. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation* 2011;123:2736-47. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449>
11. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 Cardiac Surgery Risk Models: Part 2-Isolated Valve Surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl.):S23-42. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.056>
12. Nazzari H, Hawkins NM, Ezekowitz J, Lauck S, Ding L, Polderman J, et al. The Relationship Between Heart-Failure Hospitalization and Mortality in Patients Receiving Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Can J Cardiol* 2019;35:413-21. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.11.016>
13. Auffret V, Bakhti A, Leurent G, Bedossa M, Tomasi J, Belhaj Souami R, et al. Determinants and Impact of Heart Failure Readmission Following Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Interv* 2020;13:e008959. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.120.008959>
14. Tripathi A, Flaherty MP, Abbott JD, Fonarow GC, Khan AR, Saraswat A, et al. Comparison of Causes and Associated Costs of 30-Day Readmission of Transcatheter Implantation Versus Surgical Aortic Valve Replacement in the United States (A National Readmission Database Study). *Am J Cardiol* 2018;122:431-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.024>
15. Sanchez CE, Hermiller JB, Pinto DS, Chetcuti SJ, Arshi A, Forrest JK, et al. Predictors and Risk Calculator of Early Unplanned Hospital Readmission Following Contemporary Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement from the STS/ACC TVT Registry. *Cardiovasc Revascularization Med* 2020;21:263-70. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.05.032>
16. Danielsen SO, Moons P, Sandven I, Leegaard M, Solheim S, Tønnessen T, et al. Thirty-day readmissions in surgical and transcatheter aortic valve replacement: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;268:85-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.026>
17. Vejpongsa P, Bhise V, Charitakis K, Vernon Anderson H, Balan P, Nguyen TC, et al. Early readmissions after transcatheter and surgical aortic valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;90:662-70. <https://doi.org/10.1002/ccd.26945>
18. Takeji Y, Taniguchi T, Morimoto T, Saito N, Ando K, Shirai S, et al. Transcatheter aortic valve implantation versus conservative management for severe aortic stenosis in real clinical practice. *PLoS One* 2019;14:e0222979. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222979>
19. Arai T, Yashima F, Yanagisawa R, Tanaka M, Shimizu H, Fukuda K, et al. Hospital readmission following transcatheter aortic valve implantation in the real world. *Int J Cardiol* 2018;269:56-60. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.073>
20. Chopard R, Teiger E, Meneveau N, Chocron S, Gilard M, Laskar M, et al. Baseline Characteristics and Prognostic Implications of Pre-Existing and New-Onset Atrial Fibrillation After Transcatheter Aortic Valve Implantation: Results From the FRANCE-2 Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1346-55. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.06.010>
21. Guedeney P, Huchet F, Manigold T, Rouanet S, Balagny P, Leprince P, et al. Incidence of, risk factors for and impact of readmission for heart failure after successful transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis* 2019;112:765-72. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2019.09.008>
22. Khoury H, Ragalie W, Sanaiha Y, Boutros H, Rudasill S, Shemin RJ, et al. Readmission After Surgical Aortic Valve Replacement in the United States. *Ann Thorac Surg* 2020;S0003-4975(20)30049-7.
23. Franzone A, Pilgrim T, Arnold N, Heg D, Langhammer B, Piccolo R, et al. Rates and predictors of hospital readmission after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2017;38:2211-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx182>

Impacto psicofísico de la COVID-19 en trabajadores de la salud: subanálisis temporal

Temporal Evolution of the Psychophysical Impact of COVID-19 Pandemic on Health Workers

SEBASTIÁN BELLIA¹, LUCIANO BATTIONI², CRISTHIAN E SCATULARO², CASANDRA GODOY ARMANDO¹, JULIO C GIORGINI¹, ADRIÁN LESCANO², STELLA M PEREIRO²

RESUMEN

Introducción: La pandemia por el Coronavirus-2 ha generado efectos psicológicos negativos claros en el personal de salud. Nuestro objetivo fue describir la tendencia temporal de estos efectos.

Material y métodos: se compararon los resultados de la encuesta ImPaCTS-SAC.20, que evaluó ansiedad, depresión, *burnout*, alteraciones de los estilos de vida y las relaciones personales, en los períodos de junio-julio y agosto-septiembre de 2020 en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la Provincia de Buenos Aires. Se analizaron las respuestas de 862 trabajadores de la salud del Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA).

Resultados: hubo proporcionalmente más casos de depresión leve y moderada en agosto/septiembre que en junio/julio, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,151$). La proporción de encuestados que presentaron ansiedad se mantuvo estable: 41% vs 41% ($p = 0,941$). Al progresar la pandemia disminuyó la proporción de no fumadores (85,1% vs 77,4%, $p = 0,036$) y se observó un incremento significativo de los profesionales que recurrieron a la psicoterapia (15% vs 24,6%, $p = 0,001$), sin diferencias significativas en otros métodos para manejar el estrés.

Conclusiones: Las consecuencias psicofísicas provocadas por la pandemia no presentaron diferencias entre los meses de junio y septiembre, por lo que podrían ser duraderos y requerir asistencia psicológica profesional.

Palabras clave: Coronavirus - Argentina - Trabajadores de la salud - Desórdenes psiquiátricos

ABSTRACT

Background: The Coronavirus-2 pandemic has generated clear negative psychological effects on health workers. Our objective was to describe the temporal evolution of these effects.

Methods: The results of the ImPaCTS-SAC.20 survey which evaluated anxiety, depression, burnout, lifestyle alterations and personal relationships, in the Autonomous City of Buenos Aires and Buenos Aires Province were compared in the periods of June-July and August-September, 2020. The responses of 862 health workers from the Metropolitan Area of Buenos Aires (AMBA) were analyzed.

Results: There were proportionally more cases of mild and moderate depression in august/september than in june/july, however, this difference was not statistically significant ($p=0.151$). The rate of respondents who presented anxiety remained stable: 41% vs. 41% ($p=0.941$). As the pandemic progressed, the rate of non-smokers decreased (85.1% vs. 77.4%, $p=0.036$) and a significant increase was observed in professionals who resorted to psychotherapy (15% vs. 24.6%, $p=0.001$), with no significant differences in other methods to manage stress.

Conclusions: The psychophysical consequences caused by the pandemic did not differ between the months of june and september, so they could be long-lasting and require professional psychological assistance.

Key words: Coronavirus - Argentina - Health workers - Psychiatric disorders

INTRODUCCIÓN

Ante la expansión de la pandemia de coronavirus (1) y su llegada a la República Argentina, las autoridades sanitarias establecieron medidas para su contención y

mitigación, dentro de las cuales el Aislamiento Social Preventivo y Obligatorio (ASPO) fue una de las principales. (2) El ASPO comenzó el día 20 de marzo de 2020 en todo el territorio nacional, e implicó distanciamiento social y cambios en las esferas laboral y educativa,

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:507-512. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20452>

Recibido: 31/08/2021 - Aceptado: 20/10/2021

Dirección postal: Dr. Sebastián Bellia. Sanatorio de la Trinidad Mitre. B. Mitre 2553, CABA, Argentina. E-Mail: sebastian.bellia90@gmail.com.

Financiamiento y Apoyo: No se recibió financiamiento alguno para esta investigación.

¹ Consejo de Aspectos Psicosociales - Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)

² Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar - Sociedad Argentina de Cardiología (SAC)

entre otros. Según datos internacionales y la propia encuesta ImPPaCTS-SAC.20, ello derivó en efectos psicológicos negativos como estrés percibido, ansiedad, depresión y sensación de *burnout*, tanto en la población general como en el personal de salud. (3-5) También se vieron afectadas las relaciones personales y existió una tendencia hacia el sedentarismo o el consumo de sustancias como tabaco o alcohol. (3,6,7)

El ASPO se extendió en el Área Metropolitana de Buenos Aires hasta el día 9 de noviembre del año 2020. Sin embargo, fue menos estricto a medida que transcurrieron los meses, en tanto se permitió el reinicio de algunas prácticas recreativas y el retorno de determinadas actividades laborales. A su vez, comenzó a apreciarse una tendencia a la disminución de contagios, así como también un mayor conocimiento por parte de la sociedad y el personal de salud sobre el manejo de la patología y el uso de elementos de protección personal. (8-12) En este nuevo contexto con menores prohibiciones, podría ser esperable observar una disminución en los efectos psicológicos mencionados previamente.

El objetivo de este estudio es realizar un análisis temporal en dos momentos distintos del ASPO, para evaluar la existencia de cambios en el impacto psicológico negativo para el personal de salud.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un subanálisis de la encuesta ImPPaCTS-SAC.20, cuya metodología y resultados fueron publicados previamente. (3) La misma se basó en un cuestionario autoadministrado anónimo realizado por trabajadores de la salud en Argentina desde junio de 2020 hasta septiembre del mismo año, y se evaluó mediante herramientas de *screening* la presencia de ansiedad, depresión y *burnout*, así como también información sobre el estilo de vida y las relaciones interpersonales. Se definió depresión mayor y menor acorde al cuestionario PHQ-9. El objetivo del presente sub estudio fue analizar la tendencia temporal de dichas variables en profesionales que declararon residir en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) o la provincia de Buenos Aires (PBA).

Análisis estadístico

Se analizaron dos períodos de tiempo: junio/julio vs agosto/septiembre, que fueron seleccionados ya que representaban momentos epidemiológicos diferentes dentro del área geográfica de interés, ya que en el primero el número de casos era mayor, y las exigencias laborales, la incertidumbre y las medidas restrictivas en la circulación más estrictas. (7-10)

Se realizó el análisis descriptivo de las variables cuantitativas, expresadas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartiles, de acuerdo a su distribución. La normalidad de las mismas fue evaluada mediante herramientas gráficas (histogramas, gráficos de distribución normal, etc.) y el test de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. Para determinar la fiabilidad de las herramientas diagnósticas utilizadas (GAD 7, PHQ 9, Mini Z) se aplicó el α de Cronbach. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó el test de t de Student o U de Mann-Whitney según su distribución. Para las categóricas, chi-cuadrado o Fisher según correspondiera. Se utilizó el software SPSS 24 (IBM).

RESULTADOS

Se encuestaron 1221 trabajadores de la salud, 862 de los cuales residen en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) y provincia de Buenos Aires (PBA) (69,1% y 30,9%, respectivamente). En el período comprendido entre junio/julio se recabaron 610 respuestas (70,8%), y en agosto/septiembre 252 (29,2%). Refirió género femenino el 66,5%. El 24,2% de los encuestados eran especialistas en cardiología, seguidos por enfermería (8,6%) y clínica médica (6,4%), mientras que los especialistas en terapia intensiva representaron el 2,1% de la muestra. La mediana de edad en junio/julio fue 41 años (RIC 34-51) vs 46,5 años (RIC 35-53) en agosto/septiembre ($p = 0,003$) (Tabla 1).

En cuanto a las escalas de depresión, ansiedad y *burnout*; la escala Mini Z, GAD7 y PHQ9 presentaron valores de α de Cronbach de 0,69, 0,91 y 0,88 respectivamente. Hubo proporcionalmente mayor número de casos de depresión leve y moderada en agosto/septiembre que en junio/julio; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,151$). Cuando se dicotomizó la graduación de la depresión en mayor y menor, no se observaron diferencias significativas en los períodos analizados (Depresión mayor Junio/Julio 24,8% vs Agosto/Septiembre 19%, $p = 0,071$; Depresión menor 10% vs 13,5%, $p = 0,136$) (Figura 1). La prevalencia de ideación suicida aumentó de manera no significativa, 3,8% para el primer período vs 5,2% para el segundo ($p = 0,354$), al igual que la de *burnout* (39,2% y 46% respectivamente, $p = 0,063$). La proporción de encuestados que presentaron ansiedad se mantuvo estable: 41% vs 41% ($p = 0,941$).

La discriminación percibida por el personal de salud se mantuvo en niveles similares en los dos períodos (36,9% vs 43,7%, $p = 0,064$). La proporción de trabajadores que presentaron un deterioro en su relación de pareja fue similar en ambos períodos (16,7% vs 21%, $p = 0,434$). Al progresar la pandemia disminuyó la proporción de no fumadores (85,1% vs 77,4%, $p = 0,036$) y se observó un incremento significativo de los profesionales que recurrieron a la psicoterapia (15% vs 24,6%, $p = 0,001$). No hubo diferencias significativas en el uso de otros métodos para manejar el estrés (Figura 2).

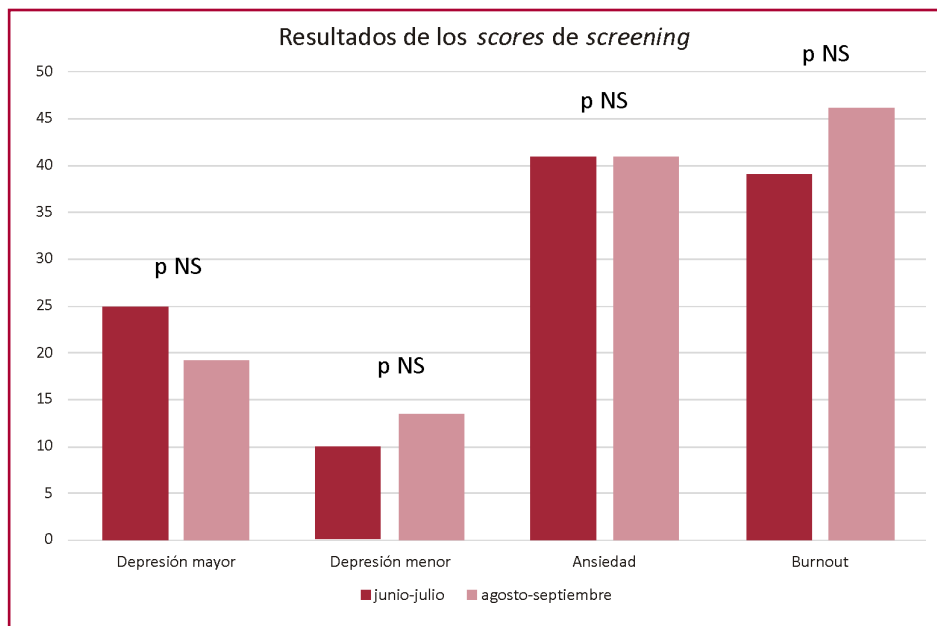
Con respecto a la seguridad laboral, el cumplimiento de todas las recomendaciones de la OMS respecto a los medios de protección personal tuvo una tendencia al alza, aunque no significativa (42% vs 49%, $p = 0,079$). A pesar de esto los profesionales experimentaron una mayor sensación de completa seguridad en sus ambientes de trabajo (26,6% vs 37,7%, $p = 0,009$).

DISCUSIÓN

Como se ha observado en la encuesta ImPPaCTS-SAC.20 y en otras publicaciones internacionales, la pandemia y las medidas de aislamiento adoptadas para su mitigación, han causado indefectiblemente un deterioro en la salud psico-física en todos los estratos de la

Tabla 1. especialidades del personal de salud encuestado en CABA y PBA

Localidad	Junio/Julio (n = 610)	Agosto/Septiembre (n = 252)
CABA	437 (71,6%)	159 (63,1%)
PBA	173 (28,4%)	93 (36,9%)
Especialidad		
Cardiología	194 (31,8%)	15 (6%)
Enfermería	46 (7,5%)	28 (11,1%)
Clínica Médica	42 (6,9%)	13 (5,2%)
Psicología	27 (4,4%)	18 (7,1%)
Ginecología y Obstetricia	25 (4,1%)	14 (5,6%)
Kinesiología	21 (3,4%)	1 (0,4%)
Imágenes	17 (2,8%)	24 (9,5%)
Pediatría	6 (1%)	25 (9,9%)
Cirugía General	3 (0,5%)	19 (7,5%)

Fig. 1. Porcentaje de positividad de los scores de screening de depresión, ansiedad y *burnout* en los períodos de tiempo analizados. CABA (Ciudad Autónoma de Buenos Aires) y PBA (Provincia de Buenos Aires).

sociedad, incluyendo a los trabajadores de la salud. (3, 13-16) Por tal motivo, se han adoptado algunas medidas como evitar períodos prolongados de aislamiento y brindar contención psicosocial a la población. (17) En este sentido, un estudio en la ciudad de Wuhan, donde comenzó la pandemia actual de coronavirus, mostró mejoría en los síntomas de depresión, ansiedad y estrés postraumático luego de que se superaran las fases más estrictas de confinamiento. (18) Asimismo, una mayor sensación de seguridad o de capacidad para manejar las patologías emergentes también podría contribuir a aminorar los síntomas psicológicos negativos, tal como muestra un estudio de otra localidad china en el cual un grupo de enfermeras que percibían en sí mismas niveles

de eficacia superiores para enfrentar el coronavirus, presentaron tasas más bajas de ansiedad. (19)

Si bien entre el primer y segundo período analizado hubo progresivamente menores restricciones a la circulación, y a su vez se empezaron a otorgar más permisos para actividades laborales, recreativas y ocio, en nuestra actividad no se observaron diferencias significativas en cuanto a los porcentajes globales de depresión, ansiedad y *burnout* en las dos etapas comparadas, aunque se detectó una tendencia a la disminución de depresión leve y moderada, pero sin significancia estadística.

Esta falta de beneficio podría deberse en parte a que no fue hasta finales del mes de septiembre que

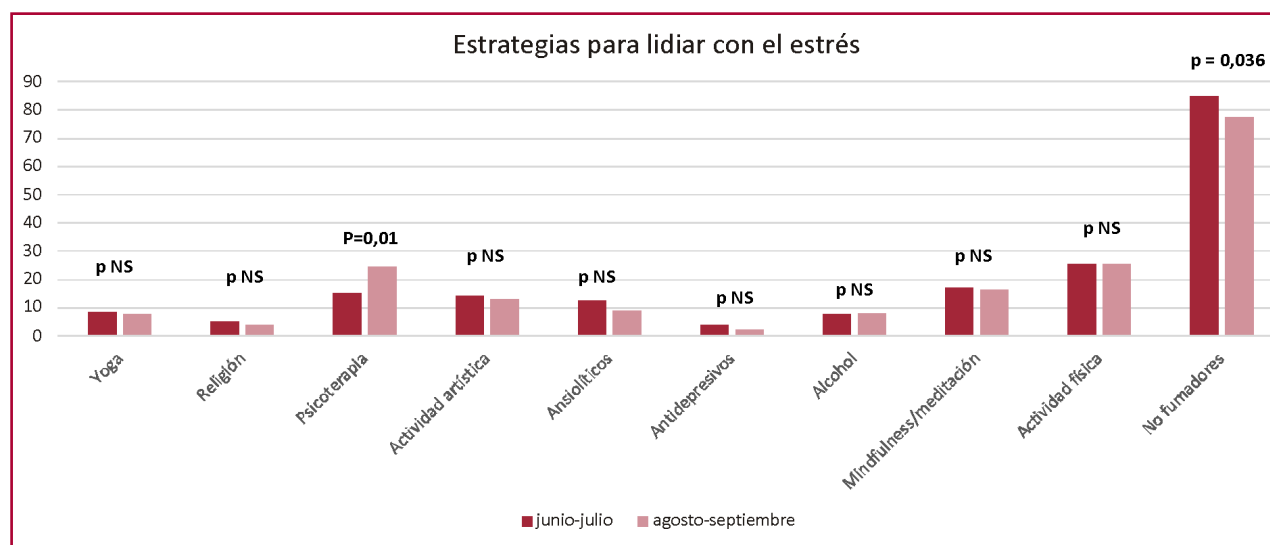


Fig. 2. Porcentaje de uso de estrategias para manejar el estrés en los períodos de tiempo analizados.

los contagios comenzaron una curva descendente, mientras que el número de infectados entre junio y septiembre permaneció relativamente estable en el área en cuestión. Esto, sumado a que el permiso de actividades no fue total, y a que el personal de salud encontraba dificultades para el uso de su licencia ordinaria, explicaría este resultado.

Por otro lado, la evidencia muestra el beneficio de programas de asistencia psicológica en tiempos de crisis, al igual que la importancia de la sensación de cuidado por parte de las autoridades sanitarias y gubernamentales. (20,21) En este punto, como dato objetivo, la disponibilidad de equipos de protección personal tuvo una tendencia al alza en el segundo período, aunque persistían lugares sin el completo acceso a los mismos, lo cual también pudo haberse reflejado en el estatus psicológico de los trabajadores expuestos. El mayor conocimiento de la patología con el correr de los meses, no se tradujo en diferencias significativas en los puntos finales entre los períodos.

Otro de los puntos importantes radica en el apoyo psicológico a la población, trabajadores de salud y otros esenciales, en tiempos de pandemia. Un adecuado manejo de las emociones, la confianza en uno mismo y la resiliencia, han demostrado actuar como factores protectores frente a los desórdenes psicológicos en épocas de crisis sanitarias. (22-25) Para ello existen determinantes como buena contención familiar, calidad de sueño y hábitos saludables, junto a la psicoterapia y técnicas de reducción de estrés, que contribuyen a lograr los factores anteriormente mencionados. (26) En este análisis, los niveles de discriminación hacia el personal de salud y el deterioro en las relaciones personales se mantuvieron estables, pero en niveles altos entre ambos períodos. La realización de actividad física

no presentó diferencias entre los dos períodos temporales. En cuanto al soporte psicológico, resultó más frecuente que los profesionales de la salud acudieran a alguna consulta de psicoterapia en la segunda fase de la encuesta, mientras que otras técnicas para manejo del estrés como la meditación, no tuvieron variación. Puede apreciarse entonces cierta heterogeneidad en este apartado, con mejoría en algunos aspectos y no en otros, que por el contrario profundizaron su carácter negativo, como ocurrió por ejemplo con la disminución de no fumadores entre el primer y segundo período (85,1% vs 77,4%, $p = 0,036$).

Por todo lo expuesto hasta aquí se nos plantean algunos interrogantes. ¿Fue suficiente la reapertura progresiva para atenuar los síntomas psicológicos? ¿Puede el efecto negativo de las medidas de cuarentena tener implicancias más allá de superado el “pico” de contagios? ¿Puede este impacto psicológico ser consecuencia del estrés crónico sostenido en el tiempo? Más investigación es necesaria para dilucidar los efectos psicosociales a largo plazo de la pandemia.

Entre las limitaciones del estudio se destaca que los datos se obtuvieron mediante una encuesta auto-administrada diseñada a tal efecto, que no ha logrado alcanzar el universo total de trabajadores de la salud del país, con participación mayoritaria de cardiólogos (lo que resulta esperable en base al origen societario del estudio). Se utilizaron escalas de ansiedad, depresión y *burnout* que son herramientas de *screening* poblacional, pero que no establecen diagnóstico definitivo en pacientes individuales. El cuestionario mini Z está pendiente de validación en idioma español, lo que sumado a la baja puntuación en la fiabilidad obtenida en nuestro estudio, debe condicionar la prevalencia de *burnout* a un carácter exploratorio.

Otro dato es que la muestra analizada corresponde únicamente a la zona del AMBA, donde podrían existir niveles más elevados de afección psicológica por tratarse del área más afectada del país y que permaneció en ASPO durante el período evaluado, pudiendo no ser extrapolable al resto del país.

A pesar de que las medidas iniciales del ASPO fueron más estrictas, y posteriormente comenzó un permiso gradual para actividades laborales y recreativas, sumado al mayor conocimiento y adaptación a esta patología emergente, esto no se reflejó en una mejoría del impacto psicológico en los profesionales de salud. El número de contagios, elevado en los cuatro meses analizados, pudo haber contribuido en ello. De haberse extendido el presente análisis, incluyendo los meses de transición de ASPO hacia la fase de distanciamiento social (octubre y noviembre), el menor número de infectados podría haber repercutido de forma diferente en el resultado.

Los hallazgos de este análisis alertan sobre la intensidad y la duración de los eventos registrados en la encuesta ImPPaCTS-SAC.20. Las potenciales secuelas en el ámbito psicosocial de los profesionales de la salud podrían requerir una intervención más marcada, con programas de asistencia profesional y apoyo durante la pandemia.

CONCLUSIONES

La pandemia por SARS-CoV-2 y las medidas sanitarias adoptadas han acarreado una elevada incidencia de depresión, ansiedad, *burnout*, y cambios en los hábitos y estilos de vida de los trabajadores de la salud encuestados en CABA y PBA. La evidencia con respecto a sus consecuencias a largo plazo, ha arrojado resultados diversos. En nuestro análisis, dicho impacto no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los meses de junio y septiembre, por lo que los efectos podrían ser duraderos y requerir asistencia psicológica profesional.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés a declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud (OMS) (Internet). Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline--covid-19>. [Consultado en octubre de 2020].
- Decreto de Necesidad y Urgencia 297/2020. Boletín Oficial de la República Argentina (Internet). Consultado en octubre de 2020. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/227042/20200320>.
- Scatularo CE, Battioni L, Bellia S, Costa de Robert S, Gatti M, Racki M, et al. Impacto Psicosfísico de la Pandemia COVID-19 en trabajadores de la salud en Argentina (Encuesta ImPPaCTS-SAC.20). *Rev Argent Cardiol* 2021;89:204-10. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i3.20231>
- Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:17-29. <http://doi.org/10.3390/ijerph17051729>.
- Sandín B, Valiente RM, García-Escalera J, Chorot P. Impacto psicológico de la pandemia de COVID-19: Efectos negativos y positivos en la población española asociados al periodo de confinamiento nacional. *J Psychopathol Clin Psychol / Rev Psicopatol Psicol Clin* 2020;25:1-22. <http://doi.org/10.5944/rppc.27569>
- Vanderbruggen N, Matthys F, Van Laere S, Zeeuws D, Santermans L, Van den Amele S, et al. Self-Reported Alcohol, Tobacco, and Cannabis Use during COVID-19 Lockdown Measures: Results from a Web-Based Survey. *Eur Addict Res* 2020;26:309-315. <http://doi.org/10.1159/000510822>.
- Australian Institute of Health and Welfare 2020. Alcohol, tobacco & other drugs in Australia. Cat. no. PHE 221. Canberra: AIHW. Disponible en: <https://www.aihw.gov.au/reports/alcohol/alcohol-tobacco-other-drugs-australia>. [Revisado el 2 de Noviembre de 2020].
- Ministerio de Salud de la Nación (Internet). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes>.
- Buenos Aires Data (Internet). Disponible en: <https://data.buenosaires.gob.ar/dataset?groups=covid-19>.
- Decreto de Necesidad y Urgencia 754/2020. Boletín Oficial de la República Argentina (Internet). Consultado en octubre de 2020. Disponible en <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/235132/20200920>.
- Decreto 243/20. Boletín Oficial de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires número 5894 (Internet). Consultado en octubre de 2020. Disponible en: <https://boletinoficial.buenosaires.gob.ar/normativaba/norma/520639>.
- Decreto 316/20. Boletín Oficial de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires número 5894 (Internet). Consultado en octubre de 2020. Disponible en: <https://boletinoficial.buenosaires.gob.ar/normativaba/norma/526169>.
- Sugaya N, Yamamoto T, Suzuki N, Uchumi C. A real-time survey on the psychological impact of mild lockdown for COVID-19 in the Japanese population. *Sci Data* 2020 ;7:372. <http://doi.org/10.1038/s41597-020-00714-9>.
- Giardino DL, Huck-Iriart C, Riddick M. The endless quarantine: the impact of the COVID-19 outbreak on healthcare workers after three months of mandatory social isolation in Argentina. *Sleep Medicine* 2020;76:16-25. <http://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.09.022>
- Figueroa R. El impacto psicológico de la pandemia de COVID-19 en el personal de salud: Un panorama preocupante. *ARS Médica* 2020;45:3-5. <https://doi.org/10.11565/arsmed.v45i3.1741>
- Niedzwiedz CL, Green MJ, Benzeval M, Campbell D, Craig P, Demou E, et al. Mental health and health behaviours before and during the initial phase of the COVID-19 lockdown: longitudinal analyses of the UK Household Longitudinal Study. *J Epidemiol Community Health* 2021;75:1-8. <http://doi.org/10.1136/jech-2020-215060>.
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020;395:912-20. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8)
- Peixin L, Xin L, Long L, Zhang W. The psychological states of people after Wuhan eased the lockdown. *PLOS ONE* 15:e0241173. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0241173>
- Xiong H, Yi S, Lin Y. The Psychological Status and Self-Efficacy of Nurses During COVID-19 Outbreak: A Cross-Sectional Survey. *Inquiry* 2020;57:46958020957114. <http://doi.org/10.1177/0046958020957114>.
- Tomlin J, Dagleish-Warburton B, Lamph G. Psychosocial Support for Healthcare Workers During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychol* 2020;11:1960. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01960>.
- Cai H, Tu B, Ma J, Chen L, Fu L, Jiang Y et al. Psychological Impact and Coping Strategies of Frontline Medical Staff in Hunan Between January and March 2020 During the Outbreak of Coro-

navirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei, China. *Med Sci Monit* 2020;26:e924171. <http://doi.org/10.12659/MSM.924171>.

22. Bozdag F, Ergün N. Psychological Resilience of Healthcare Professionals During COVID-19 Pandemic. *Psychol Rep* 33294120965477. <http://doi.org/10.1177/0033294120965477>.

23. Setiawati Y, Wahyuhadi J, Joestandari F, Maramis MM, Atika A. Anxiety and Resilience of Healthcare Workers During COVID-19 Pandemic in Indonesia. *J Multidiscip Healthc*. 2021;14:1-8. <http://doi.org/10.2147/JMDH.S276655>.

24. Vagni M, Maiorano T, Giostra V, Pajardi D. Coping with COVID-19: Emergency Stress, Secondary Trauma, and Self-Efficacy in

Healthcare and Emergency Workers in Italy. 11:566912. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.566912>

25. Bidzan M, Bidzan-Bluma I, Szulman-Wardal A, Stueck M, Bidzan M et al. Does Self-Efficacy and Emotional Control Protect Hospital Staff From COVID-19 Anxiety and PTSD Symptoms? Psychological Functioning of Hospital Staff After the Announcement of COVID-19 Coronavirus Pandemic. *Front* 2020;11:552583. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.552583>

26. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Internet. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/managing-stress-anxiety.html>.

Validación de cuatro reglas de predicción clínica de la nefropatía inducida por contraste en pacientes llevados a intervención coronaria percutánea

Validation of Four Clinical Risk Scores for Predicting Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

JOHN J. SPROCKEL¹, CARLOS S. RIVADENEIRA¹, NELSON D. BUITRAGO¹, SERGIO A. FUENTES¹, NELSON W. OSORIO²

RESUMEN

Introducción: La nefropatía inducida por contraste (NIC) es el empeoramiento agudo de la función renal tras administrarse medio de contraste endovenoso, y conlleva una importante carga de morbilidad y mortalidad. Actualmente se cuenta con múltiples reglas clínicas para predecir su desarrollo. El objetivo del presente trabajo es validar cuatro reglas para la predicción de la nefropatía inducida por contraste en pacientes llevados a procedimiento intervencionista coronario percutáneo (ICP). **Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva unicéntrico, que incluyó adultos llevados a ICP entre enero de 2014 y diciembre de 2018. Se excluyeron pacientes en diálisis, los que murieron durante el procedimiento o aquellos de los que no se dispusiera de los datos necesarios para el análisis. Se aplicaron las cuatro reglas de predicción, se obtuvo la puntuación de cada una para cada uno de los pacientes y se calculó el área bajo la curva ROC para el desarrollo de NIC.

Resultados: En 785 pacientes se pudo calcular las cuatro reglas; 109 (13,8%) desarrollaron NIC y 14 (1,7%) requirieron diálisis. La media de edad fue 65 años y el 36,1% fueron mujeres. La media de tasa de filtración glomerular fue 69,1 mL/min. La regla de Mehran obtuvo un área bajo la curva de 0,574 para NIC y 0,881 para diálisis; Gao, 0,487 para NIC y 0,831 para diálisis; Lin, 0,572 para NIC y 0,854 para diálisis; y Bartholomew, 0,506 para NIC y 0,754 para diálisis.

Conclusiones: La aplicación de las reglas de predicción clínica de Mehran, Gao, Lin y Bartholomew en pacientes llevados a ICP mostró una pobre capacidad de discriminación para la NIC aunque su desempeño fue excelente para predecir la necesidad de diálisis.

Palabras clave: Intervención coronaria percutánea - Infarto del miocardio - Lesión renal aguda - Medios de contraste - Factores de riesgo - Pronóstico

ABSTRACT

Background: Contrast-induced nephropathy (CIN) is the acute deterioration of kidney function after the administration of intravenous contrast media and is associated with significant morbidity and mortality. Several clinical risk scores to predict CIN are currently available. The aim of the present study is to validate four risk scores for predicting CIN in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI).

Methods: We conducted a retrospective single-center cohort study including adult patients undergoing PCI between January 2014 and December 2018. Patients on dialysis, those who died during the procedure or lack of necessary data for the analysis were excluded. The four risk scores were estimated for each patient and the area under the ROC curve for the development of CIN was calculated.

Results: The four risk scores were calculated in 785 patients; 109 (13.8%) developed CIN and 14 (1.7%) required dialysis. Mean age was 65 years and 36.1% were women. Mean glomerular filtration rate was 69.1 mL/min. The areas under the curve for each risk score to predict CIN and dialysis were: Mehran 0.574 and 0.881, respectively; Gao, 0.487 and 0.831; Lin, 0.572 and 0.854; and Bartholomew, 0.506 and 0.754.

Conclusions: The use of the Mehran, Gao, Lin, and Bartholomew risk scores in patients undergoing PCI showed poor discriminatory ability for CIN, although their performance was excellent for predicting the need for dialysis.

Key words: Percutaneous coronary intervention - Myocardial infarction - Acute kidney injury - Contrast Media - Risk factors - Prognosis

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:513-518. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20454>

Recibido: 09/08/2021 - Aceptado: 08/10/2021

Dirección para separatas: John Jaime Sprockel Díaz - Dirección: Calle 10 No. 18-75 Hospital de San José - Email: jjsprockel@fucsah.edu.co - Teléfono: 003184009973

Fuentes de Apoyo y Financiación: No se recibió financiación para la conducción del presente trabajo.

¹ Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Servicio de Medicina Interna - Hospital de San José de Bogotá

² Servicio de Hemodinamia - Hospital de San José de Bogotá

Abreviaturas

AUC	Áreas bajo la curva	LR	Razones de verosimilitud
IC	Intervalos de confianza	MRS	Mehran Risk Score
ICP	Intervencionismo coronario percutáneo	NIC	Nefropatía inducida por contraste
LOESS	<i>Locally estimated scatterplot smoothing</i>	SCA	Síndrome coronario agudo
LRA	Lesión renal aguda		

INTRODUCCIÓN

La nefropatía inducida por contraste (NIC) se define como la elevación de las cifras basales de creatinina mayor de 0,5 mg/dL o aumento superior al 25% del nivel basal, evaluado tras 24-72 h de la exposición a un medio de contraste. (1, 2) Se estima que es la tercera causa de lesión renal aguda (LRA) adquirida en el hospital y es la mayor complicación relacionada con la administración de medio de contraste en pacientes sometidos a procedimientos intervencionistas de cardiología. (3)

Su incidencia es variable y dependiente de la definición utilizada, población de referencia y los factores de riesgo presentes en la población. Puede llegar a constituir el 30% de todas las LRA intrahospitalarias (4, 5) y, en pacientes llevados a procedimiento de intervencionismo coronario percutáneo (ICP) por síndrome coronario agudo (SCA), su incidencia puede llegar a alcanzar un 10%. (3, 6-9) En Colombia, un estudio realizado por Fuentes y cols. documentó una incidencia del 13,1% y encontró como factores asociados para su desarrollo la creatinina superior a 1,5 mg/dL y la coexistencia de diabetes y enfermedad renal crónica; en este grupo la mortalidad fue del 9,5% y requerimiento de hemodiálisis del 2,5%. (10)

Con el fin de identificar a los pacientes con un riesgo elevado de NIC e instaurar estrategias de intervención, se han desarrollado múltiples reglas de predicción clínica, entre ellas, la desarrollada por el grupo de Mehran en el 2004 es una de las más ampliamente usadas (denominada *Mehran Risk Score*, MRS). Fue desarrollada a partir de una cohorte de 5571 pacientes llevados a ICP y evalúa 8 variables: sexo, edad, hematocrito, volumen de contraste, diabetes, hipotensión, uso de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo), insuficiencia cardíaca y la tasa de filtración glomerular. (11) Con el mismo fin, se han desarrollado otras reglas de predicción entre las que se encuentran las de los grupos de Gao, que considera la edad >60 años, hipertensión, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, uso de BCIAo, disminución de la tasa de filtración glomerular y volumen de contraste >100 mL (12); Lin, que toma en cuenta la edad >75 años, creatinina sérica basal >1,5 mg/dL, hipotensión y uso de BCIAo (13), y Bartholomew, que incluye filtrado glomerular estimado <60 mL/min, ICP urgente, uso de BCIAo, diabetes, insuficiencia cardíaca, hipertensión, enfermedad vascular periférica y volumen de contraste >260 mL (14)

Ante la necesidad de identificar estrategias para la predicción y el manejo de esta condición el objetivo del presente trabajo fue evaluar el desempeño de las reglas citadas en pacientes llevados a ICP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional de cohorte retrospectiva, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años en los que se llevó a cabo ICP por el servicio de hemodinamia del Hospital San José de Bogotá durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2014 y 31 de diciembre de 2018. Se excluyeron pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis crónica, exposición al contraste dentro de una semana o menos del procedimiento índice, o aquellos de los que no se tuviera reporte de la historia clínica o la evolución de laboratorio (creatinina) luego del procedimiento.

Se revisaron los registros del servicio de hemodinamia de los procedimientos, a partir de ello se revisaron las historias clínicas, incluidas las de aquellos pacientes en los que se disponía de mediciones de creatinina a las 48-72 h del procedimiento. Se definió como desenlace el desarrollo de NIC (aumento en la creatinina de al menos 0,5 mg/dL mayor del 25% en mg/dL a las 48-72 h), así como el requerimiento de soporte dialítico tras el procedimiento. Con los datos recolectados, se calcularon las puntuaciones de las reglas de predicción clínica MRS, Gao, Lin y Bartholomew.

Análisis estadístico

Se reportan las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas. Para las variables cuantitativas, se reportan medidas de tendencia central y de dispersión teniendo en cuenta su distribución. Se construyeron curvas ROC de acuerdo con los diferentes valores obtenidos por las reglas de predicción considerando la sensibilidad y la especificidad para el desarrollo de los desenlaces; se calcularon las respectivas áreas bajo la curva (AUC) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. Para la regla que mostró la mejor capacidad de discriminación, se calculó el punto de mejor discriminación para cada desenlace mediante el índice de Youden, con lo que se construyeron las tablas de contingencia y se calcularon las características operativas (sensibilidad, especificidad, exactitud, valores predictivos positivo y negativo, razones de verosimilitud [LR] positiva y negativa).

Se calibró cada regla y se trazaron las puntuaciones obtenidas (eje x) contra la proporción de eventos observados (eje y) mediante curvas LOESS (*locally estimated scatterplot smoothing*) y mediante el cálculo de la puntuación de Brier. Los análisis se llevaron a cabo en el programa estadístico R versión 4.0.2 (R Foundation, Vienna, Austria) usando los paquetes pROC, ROCit y Cutpoint. El trabajo fue aprobado por el comité de ética e investigaciones del Hospital San José de Bogotá y por su carácter retrospectivo no requirió diligenciamiento de un consentimiento informado. No se recibió financiación por ninguna fuente.

RESULTADOS

Se consideraron 1758 pacientes que fueron llevados a ICP durante el período de evaluación, y al final se incluyeron 785 pacientes, de los que se pudo reunir los datos para el cálculo de las reglas de predicción. Las

características de los pacientes se encuentran resumidas en la Tabla 1. La media de la edad fue de 65 años, con una desviación estándar de 11 años; 36,1% fueron mujeres. La NIC se desarrolló en 109 (13,9%) pacientes; 14 (1,7%) requirieron diálisis y 18 (2,3%), fallecieron. Presentaban insuficiencia cardíaca avanzada 216 pacientes (27,5%); antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) 135 (17,1%); diabetes 194 (24,7%); enfermedad renal crónica, 155 (19,7%). En promedio se requirió de 87 ± 58 mL de medio de contraste durante la realización del procedimiento.

La Tabla 2 y la Figura 1 exponen las curvas ROC y sus respectivas áreas; es evidente que ninguna de las ecuaciones fue capaz de predecir adecuadamente el desarrollo de NIC (AUC entre 0,49 y 0,57) aunque sí se obtuvo un excelente resultado en la capacidad de predecir el requerimiento de diálisis (AUC entre 0,75 y 0,88). Para este último desenlace, la que obtuvo el mejor desempeño fue el MRS, con un AUC de 0,881 (IC 95% 0,796-0,967) aunque hubo amplia superposición entre los diferentes IC95%.

Para el MRS se obtuvo el punto de mejor discriminación con el índice de Youden de 7,67 para la predicción de NIC y de 9,14 para el requerimiento de diálisis. En la Tabla 3, se exponen las características operativas para diversos puntos de corte para ambos desenlaces. Con un resultado ≥ 9 se obtuvo la mayor exactitud para la predicción de NIC, 71,5%, especificidad del 77,5% y sensibilidad de apenas el 33,9%. Para el requerimiento de diálisis con un MRS ≥ 10 , se obtuvo la mayor exactitud, con 81,8%, especificidad del 85,7% y sensibilidad 81,7%; el valor predictivo positivo fue solo del 7,8%.

Las curvas de calibración demuestran un resultado adecuado para las reglas MRS y Lin para los dos desenlaces que mejora a medida que se eleva la puntuación. Para el caso de Gao y Bartholomew, la calibración fue mala para el desarrollo de NIC. La puntuación de Brier obtenida para la MRS fue de 0,285 y 0,225 para los desenlaces NIC y requerimiento de diálisis, respectivamente, lo que confirma una buena calibración.

Tabla 1. Características de los pacientes

Característica	Población Total (n = 785)	Pacientes con NIC (n = 109)	Pacientes que requirieron diálisis (n = 14)
Edad, media (DE)	65 (11)	64 (14)	66 (11,4)
Sexo Femenino, n (%)	284 (36,1)	43 (39,4)	3 (21,4)
Comorbilidades			
Insuficiencia cardíaca	216 (27,5)	37 (33,9)	4 (28,5)
Infarto agudo	135 (17,1)	15 (13,7)	3 (21,4)
Diabetes mellitus	194 (24,7)	33 (30,2)	10 (71,4)
Enfermedad renal crónica	155 (19,7)	22 (20,1)	10 (71,4)
Laboratorios, media (DE)			
Tasa de filtración glomerular (mL/min)	69,21 (25,1)	71 (32,1)	28,6 (30,6)
Creatinina (mg/dL)	1,07 (0,7)	1,32 (1,4)	3,35 (2,2)
Hemoglobina (gr/dL)	13,8 (2,6)	13,4 (3,7)	9,94 (2,5)
Uso de nefroprotección, n (%)	208 (26,4)	31 (28,4)	5 (35,7)
Volumen de contraste (mL), media (DE)	87 (58)	81,3 (50)	96,4 (55)
Shock, n (%)	34 (4,3)	7 (6,4)	4 (28,5)
Uso de BCIAo, n (%)	3 (0,38)	0 (0)	0 (0)
Muertes, n (%)	18 (2,2)	9 (8,2)	3 (21,4)

NIC: Nefropatía inducida por contraste; DE Desviación estándar; BCIAo: Balón de Contrapulsación Intraaórtico

Tabla 2. Resultados de las áreas bajo la curva ROC con sus respectivos intervalos de confianza del 95% de cada regla de predicción clínica para la predicción de cada uno de los desenlaces evaluados

Regla de predicción clínica	Nefropatía inducida por contraste		Requerimiento de diálisis	
	AUC	IC 95 %	AUC	IC 95 %
Mehran (11)	0,5744	0,515-0,6338	0,8812	0,7957-0,9667
Gao (12)	0,4873	0,4258-0,5489	0,8316	0,7022-0,961
Lin (13)	0,5720	0,5214-0,6225	0,8537	0,7689-0,9384
Bartholomew (14)	0,5064	0,451-0,5619	0,7536	0,6505-0,8567

AUC: Área bajo la curva

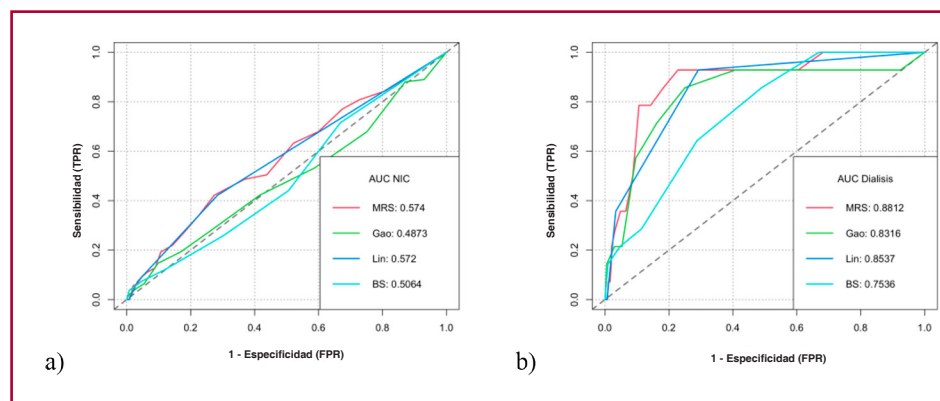


Fig. 1. Curvas ROC de cada regla de predicción clínica para la predicción de cada uno de los desenlaces evaluados: a) nefropatía inducida por contraste (NIC), b) necesidad de diálisis.

Punto de corte	Nefropatía inducida por contraste			Necesidad de diálisis		
	≥7	≥8	≥9	≥8	≥9	≥10
Verdaderos positivos	53	46	37	13	13	12
Verdaderos negativos	427	491	524	553	595	630
Falsos positivos	249	185	152	218	176	141
Falsos negativos	56	63	72	1	1	2
Total	785	785	785	785	785	785
Exactitud (%):	61,1	68,4	71,5	72,1	77,5	81,8
Sensibilidad (%):	48,6	42,2	33,9	92,9	92,9	85,7
Especificidad (%):	63,2	72,6	77,5	71,7	77,2	81,7
VPP (%):	17,5	19,9	19,6	5,6	6,9	7,8
VPN (%):	88,4	88,6	87,9	99,8	99,8	99,7
LR +:	1,320	1,542	1,510	3,284	4,068	4,687
LR -:	0,813	0,796	0,852	0,100	0,093	0,175

VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; LR: Cociente de verosimilitud

Tabla 3. Características operativas para los puntos de corte evaluados con el Mehran Risk Score

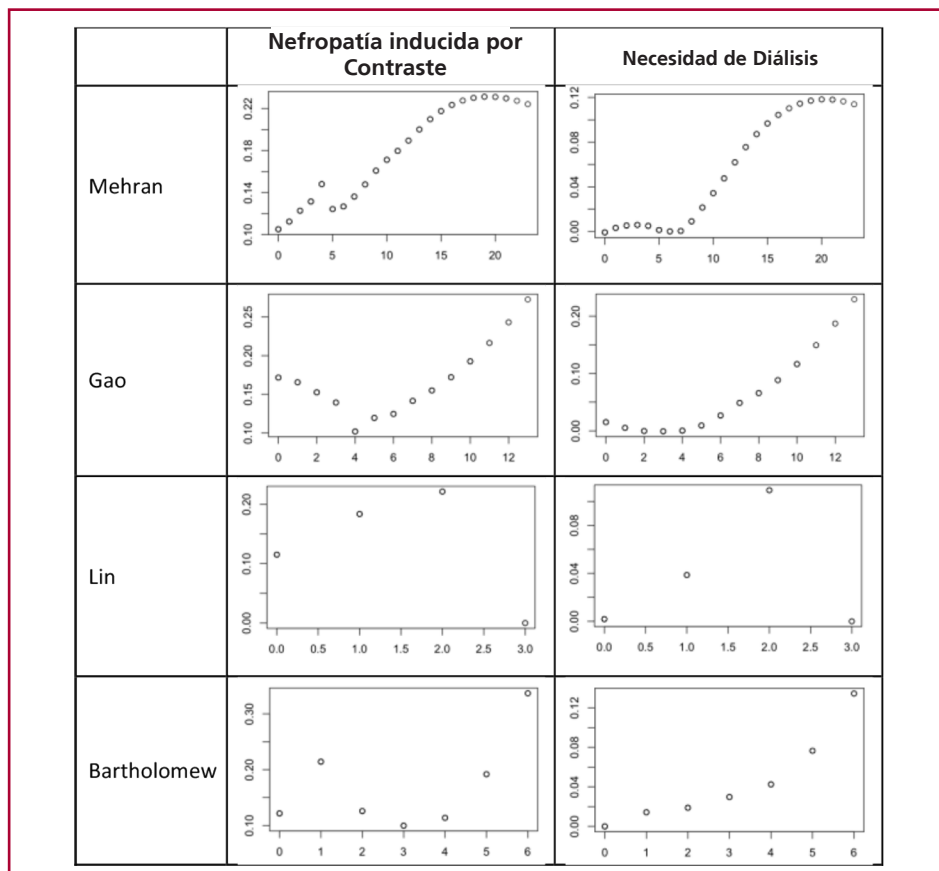
DISCUSIÓN

La NIC es una condición iatrogénica que conlleva una alta carga de morbilidad, relacionada con una tasa alta de eventos adversos renales y cardiovasculares, (15, 16) así como de muerte. (17) Con la excepción de la hidratación peri procedimiento y el uso de bajos volúmenes de medios de contraste de baja osmolalidad, pocas medidas han demostrado ser efectivas para la prevención de la NIC; (18) de tal forma que la identificación de aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo facilitará un monitoreo más cercano y una intervención rápida. (19) Los resultados del presente trabajo no avalan ninguna de las escalas evaluadas para la predicción del desarrollo de NIC; la mayor AUC obtenida fue 0,57 por el MRS. La situación fue muy diferente para la predicción de la necesidad de diálisis, ya que se obtuvo un rango de AUC entre 0,75 y 0,88, que resultó ser más alta con el MRS, aunque con superposición de los intervalos de confianza.

Una revisión sistemática llevada a cabo en 2017 encontró 74 modelos para la predicción de la NIC; 10

para la predicción de NIC y diálisis; y uno solo, para la predicción de diálisis; documentó que la media ponderada de AUC de estos modelos fue de 0,89 (IC 95% 0,87-0,90) (20); pese a este amplio número de estudios no logramos identificar la aplicación de alguno de ellos en una población latinoamericana.

El MRS fue, desarrollado en una cohorte de 5571 pacientes llevados a ICP, alcanzó en esta población un AUC de 0,67 para la predicción de NIC. (11) Ha sido hasta el momento la regla de predicción sometida a validación con mayor frecuencia. Logramos identificar ocho reglas, estudiadas en pacientes llevados a ICP. Cuatro de ellos, en pacientes con infarto, con elevación del segmento ST (IAMCEST), (19, 21-23) uno en ICP electivo (24) y tres más en población mixta. (25-27) El trabajo de Andò y cols. en 2013 reportó una serie de 507 pacientes con IAMCEST en Messina (Italia), en la que se encontró un 5,2% de NIC, se documentó un AUC de 0,80 (IC 95% de 0,77-0,84). (21) El grupo de Liu en 2014 reportó un AUC de 0,84 entre 251 pacientes con IAMCEST en Guangdong (China). (19) Ivanès y cols. en 2014 en 322 pacientes de Tours (Francia)

Fig. 2.– Curva de calibración mediante LOESS

con IAMCEST encontraron un AUC de 0,590. (22) El mismo grupo de Liu en 2016 entre 422 pacientes con IAMCEST encontró un AUC de 0,643 (IC 95% 0,57-0,71). (23)

La validación realizada por Liu y cols. entre 2248 pacientes llevados a ICP electivo reportó un AUC de 0,773. (24) El grupo de Abellás-Sequeiros en 2016 analizó 1520 pacientes de Santiago de Compostela (España) con síndromes coronarios agudos llevados a ICP encontró AUC de 0,82 (0,78-0,86). (25) Un estudio de Araujo y cols. en 2016 que incluyó 5540 pacientes de Boston (Estados Unidos) llevados a ICP entre los que el 68% fueron urgentes documentó un valor de 0,80. (26) El trabajo de Chatterjee y cols. en 2017 reportó un AUC de 0,78 entre 11 454 pacientes procedentes del National Inpatient Sample de Estados Unidos llevados a ICP para intervenciones de múltiples vasos. (27)

Se identificó una sola validación para la regla de predicción clínica desarrollada por Gao y cols. en la que se obtuvo un AUC de 0,617 (IC 95% 0,54-0,69) entre 422 pacientes con IAMCEST de Guangdong (China) en 2016, (23). En el trabajo original se documentó un AUC de 0,76 y 0,71 en las cohortes de desarrollo y de validación de 3945 pacientes. (12) La regla de predicción del grupo de Lin obtuvo un AUC de 0,853 para la predicción

de NIC sobre 692 pacientes en el trabajo en el que se desarrolló, (13) y obtuvo un AUC de 0,555 (IC 95% 0,48-0,63) en la validación ya descrita del grupo de Liu. (23) La regla de Bartholomew no reportó en el estudio original un resultado para el AUC de la predicción de NIC; (14) fue validada en el trabajo de Tziakas y cols. en 2013 sobre 488 pacientes llevados a ICP electiva o de emergencias de Alexandroupolis (Grecia) en el que se obtuvo un AUC de 0,584 (IC 95% 0,54-0,63). (28)

Como vemos, la mayor parte de las validaciones de las reglas de predicción evaluadas, mostraron un buen desempeño o al menos moderado para la predicción de la NIC. Pero hubo, como en nuestro caso, excepciones.

El presente trabajo tiene como limitación su carácter retrospectivo, que puede inducir un sesgo de selección o mala clasificación, aunque los factores evaluados son en general objetivos; además, el carácter unicéntrico impide la extrapolación de los resultados a otras poblaciones. Se cuenta con la fortaleza de haber incluido a un número amplio de pacientes y de desenlaces que permiten servir para la validación de las escalas en cuestión. Por otro lado, no encontramos en la bibliografía explorada estudios que consideraran como desenlace la predicción de la necesidad de diálisis, un desenlace central en la evolución de la NIC.

CONCLUSIONES

La aplicación de las reglas de predicción clínica de Mehran, Gao, Lin y Bartholomew en pacientes llevados a intervención coronaria percutánea mostró pobre capacidad de discriminación para la NIC, aunque su desempeño fue excelente para predecir la necesidad de diálisis.

Declaración de conflicto de interés

Los investigadores dejamos constancia de que no tenemos ningún conflicto de intereses alrededor de la ejecución del presente trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Lindsay J, Canos DA, Apple S, Pinnow E, Aggrey GK, Pichard AD. Causes of acute renal dysfunction after percutaneous coronary intervention and comparison of late mortality rates with postprocedure rise of creatine kinase-MB versus rise of serum creatinine. *Am J Cardiol* 2004;94:786-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.06.007>
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- Bouzas-Mosquera A, Vázquez-Rodríguez JM, Calviño-Santos R, Peteiro-Vázquez J, Flores-Ríos X, Marzoa-Rivas R, et al. Contrast-induced nephropathy and acute renal failure following emergent cardiac catheterization: incidence, risk factors and prognosis. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1026-34. <https://doi.org/10.1157/13111234>
- Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:263-72. <https://doi.org/10.2215/CJN.03690907>
- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.32766>
- Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006;100:S11-5. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000368>
- Weisbord SD, Hartwig KC, Sonel AF, Fine MJ, Palevsky P. The incidence of clinically significant contrast-induced nephropathy following non-emergent coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71:879-85. <https://doi.org/10.1002/ccd.21565>
- van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin M-F, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2018;28:2845-55. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5246-5>
- Madyoon H, Croushore L, Weaver D, Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:341-5. <https://doi.org/10.1002/ccd.1178>
- Garnica PG, Fuentes S, Sanabria M, Espinosa C, Rosselli C, Osorio N. Incidencia y factores de riesgo asociados con nefropatía inducida por medios de contraste en procedimientos intervencionistas de cardiología. *Repert Med Cir* 2019;28:171-7. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v28.n3.2019.958>
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(04\)01445-7](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(04)01445-7)
- Gao Y, Li D, Cheng H, Chen Y. Derivation and validation of a risk score for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Chinese patients. *Clin Exp Nephrol* 2014;18:892-8. <https://doi.org/10.1007/s10157-014-0942-9>
- Lin K-Y, Zheng W-P, Bei W-J, Chen S-Q, Islam SMS, Liu Y, et al. A novel risk score model for prediction of contrast-induced nephropathy after emergent percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2017;230:402-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.095>
- Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.008>
- Wi J, Ko Y-G, Kim J-S, Kim B-K, Choi D, Ha J-W, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart* 2011;97:1753-7. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.218677>
- Kume K, Yasuoka Y, Adachi H, Noda Y, Hattori S, Araki R, et al. Impact of contrast-induced acute kidney injury on outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med* 2013;14:253-7. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2013.07.009>
- Yang Y, George KC, Luo R, Cheng Y, Shang W, Ge S, et al. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Nephrol* 2018;19:374. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1161-5>
- Busch SVE, Jensen SE, Rosenberg J, Gögenur I. Prevention of contrast-induced nephropathy in STEMI patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a systematic review. *J Interv Cardiol* 2013;26:97-105.
- Liu YH, Liu Y, Tan N, Chen J-Y, Chen J, Chen S-H, et al. Predictive value of GRACE risk scores for contrast-induced acute kidney injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int Urol Nephrol* 2014;46:417-26. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0598-5>
- Allen DW, Ma B, Leung KC, Graham MM, Pannu N, Traboulsi M, et al. Risk Prediction Models for Contrast-Induced Acute Kidney Injury Accompanying Cardiac Catheterization: Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2017;33:724-36. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.01.018>
- Andò G, Morabito G, de Gregorio C, Trio O, Saporito F, Oretto G. Age, glomerular filtration rate, ejection fraction, and the AGEF score predict contrast-induced nephropathy in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2013;82:878-85. <https://doi.org/10.1002/ccd.25023>
- Ivanov F, Isorni M-A, Halimi J-M, Fauchier L, Saint Etienne C, Babuty D, et al. Predictive factors of contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary coronary angioplasty. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:424-32. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.05.008>
- Liu Y-H, Liu Y, Zhou Y-L, He P-C, Yu D-Q, Li L-W, et al. Comparison of Different Risk Scores for Predicting Contrast Induced Nephropathy and Outcomes After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2016;117:1896-903. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.03.033>
- Liu Y, He Y, Tan N, Chen J, Liu Y, Yang D, et al. Preprocedural N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) is similar to the Mehran contrast-induced nephropathy (CIN) score in predicting CIN following elective coronary angiography. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001410. <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001410>
- Abellás-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, González-Salvado V, Iglesias-Álvarez D, Redondo-Díez G, et al. Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *J Cardiol* 2016;67:262-7. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.05.007>
- Araujo GN, Wainstein MV, McCabe JM, Huang P-H, Govindarajulu US, Resnic FS. Comparison of Two Risk Models in Predicting the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Intervention. *J Interv Cardiol* 2016;29:447-53. <https://doi.org/10.1111/joic.12315>
- Chatterjee S, Kundu A, Mukherjee D, Sardar P, Mehran R, Bashir R, et al. Risk of contrast-induced acute kidney injury in ST-elevation myocardial infarction patients undergoing multi-vessel intervention: meta-analysis of randomized trials and risk prediction modeling study using observational data. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;90:205-12. <https://doi.org/10.1002/ccd.26928>
- Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, Apostolakis S, Adina T, Kikas P, et al. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: a novel approach tailored to current practice. *Int J Cardiol* 2013;163:46-55. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.05.079>

Tratamiento al alta en insuficiencia cardiaca ¿cumplimos con las guías? Subanálisis del registro ARGEN-IC

Heart Failure Treatment at Hospital Discharge. Do we Adhere to Guidelines? A Sub-analysis of the ARGEN-IC Registry

NICOLÁS CARUSO¹, PAULA PEREZ TERNS¹, JULIETA SORICETTI¹, GUILLERMO BORTMAN¹, MARÍA LORENA CORONEL², ANALÍA BENAVIDEZ¹, ALFREDO HIRSCHON PRADO¹, HERNÁN COHEN ARAZI¹, ALBERTO FERNÁNDEZ¹, ADRIÁN LISCANO¹

RESUMEN

Introducción: La insuficiencia cardiaca (IC) se puede clasificar de diferentes maneras. La más utilizada, según la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), distingue a grupos con opciones terapéuticas que impactan en la morbilidad y mortalidad. Existe información sobre adherencia a las recomendaciones de tratamiento específico al alta de la internación por IC en otros países, pero carecemos de ésta en el nuestro.

Objetivos: Evaluar la prescripción de drogas específicas para IC con FEVI reducida (ICFER) al alta de pacientes internados por insuficiencia cardiaca aguda (ICA), así como los parámetros clínicos relacionados con la indicación.

Materiales y métodos: Pacientes incorporados al registro prospectivo ARGEN-IC, con diagnóstico de ICA. Se definió FEVI deteriorada a la $\leq 40\%$; se analizó la prescripción de drogas recomendadas para ICFER al alta, y su relación con parámetros clínicos. Datos incorporados a la base Survey Monkey y analizados con el programa STATA 14. Se utilizó el test de t o chi cuadrado según la variable utilizada.

Resultados: 871 pacientes incluidos, edad 68,1 años y 72,4% varones. FEVI reducida en el 53,3%. La estadía hospitalaria fue 8 días (RIC 5-12) y la mortalidad 7,32%. El 12,6% egresó con tensión arterial sistólica > 130 mmHg y el 64,4% con frecuencia cardíaca > 70 latidos por minuto. El 22,5% egresó sin betabloqueantes, el 29,1% sin vasodilatadores y el 43,7% sin antialdosterónicos. Entre las probables contraindicaciones, observamos 12,6% de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 12,5% de índice de filtrado glomerular menor de 30 ml/min, 8,9% de creatinina mayor de 25 mg/dL y 0,44% hiperkalemia.

Conclusiones: Constatamos prescripción subóptima y pobre cumplimiento de las recomendaciones; por ello es de vital importancia implementar estrategias para cambiar la realidad en nuestra región.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca / tratamiento - Alta del paciente - Contraindicaciones - Argentina - Registros

ABSTRACT

Background: Heart failure (HF) can be classified in different ways. The most used classification is based on left ventricular ejection fraction (LVEF) and involves groups with therapeutic options that impact on morbidity and mortality. The information about adherence to the recommendation of specific treatment at hospital discharge for HF comes from other countries but not ours.

Objectives: To evaluate the prescription of specific drugs for HF with reduced LVEF (HFrEF) at discharge in hospitalized patients for acute heart failure (AHF), as well as the clinical parameters related to the indication.

Methods: Patients with diagnosis of AHF incorporated to the prospective ARGEN-IC registry were included. Reduced LVEF was defined as that $\leq 40\%$. Prescription rate of drugs recommended for HFrEF at discharge and its association with clinical parameters was analyzed. Data was incorporated to the Survey Monkey electronic database and analyzed using STATA® software package. The Student's t test or chi-square test were used, as applicable.

Results: A total of 871 patients were included; mean age was 68.1 years and 72.4% were men. LVEF was reduced in 53.3%. Length of hospital stay was 8 days (IQR 5-12) and mortality rate was 7.32%. At discharge, systolic blood pressure was > 130 mm Hg in 12.6% of the patients and 64.4% had heart rate > 70 beats per minute; 22.5% were discharged without beta-blockers, 29.1% without vasodilators and 43.7% without aldosterone antagonists. Comorbidities included chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 12.6%, glomerular filtration rate < 30 mL/min in 12.5 %, serum creatinine > 2.5 mg/dL in 8.9% and hyperkalemia in 0.44%.

Conclusions: We documented suboptimal prescription rate and poor adherence to the recommendations; thus, it is extremely important to implement strategies to change the reality in our region.

Key word: Heart Failure / therapy - Patient Discharge - Contraindications - Argentina - Registries

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:519-524. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20453>

Recibido: 11/07/2021 - Aceptado: 15/10/2021

Dirección para separatas: Nicolás Caruso. Bartolomé Mitre 2553. CP 1039. CABA. Mail: niccaruso@hotmail.com

Fuentes de financiamiento: Ninguna.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un problema de salud pública universal. Esto se debe a múltiples causas, entre ellas el incremento de la edad de la población, así como la mayor disponibilidad de tratamientos para las distintas enfermedades, que prolongan la supervivencia de los pacientes, con la consiguiente mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, como la IC, en pacientes más añosos. (1-3)

Afortunadamente, contamos cada vez con mayores conocimientos sobre la fisiopatología de la IC, y mejores métodos diagnósticos y esquemas terapéuticos, farmacológicos y no farmacológicos, que han hecho que esta entidad sea quizás uno de los síndromes con mayores avances en su tratamiento en los últimos años. El incremento en la sobrevida de los pacientes se asocia a un aumento exponencial en los costos en salud a nivel mundial. (4-6)

A pesar de lo expuesto previamente, existe una tasa de eventos (reinternaciones por IC, mortalidad) que continúa siendo inaceptablemente elevada, a pesar de todos los avances logrados, especialmente en el período pos alta hospitalaria inmediato (fase vulnerable de la IC). Prueba de esto, son los diferentes registros a nivel mundial, que han demostrado malos resultados en este aspecto a pesar de las mejoras (15% y 35% de reinternación a los 30 y 60 días posteriores al alta, respectivamente). (7,8)

Las diferentes sociedades científicas sugieren la utilización de inhibidores de la enzima convertidora (IECA), o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o inhibidores duales de la neprilisina y los receptores de angiotensina (ARNI), betabloqueantes y antialdosterónicos, en todos los pacientes con IC con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida (ICFER), que no tengan contraindicaciones para su uso, dado que han demostrado reducir eventos de morbimortalidad en este grupo de pacientes. (9,10) A pesar de estas recomendaciones, la utilización de medicación específica en los diversos registros es relativamente baja y una gran proporción de los pacientes (cerca del 70%) se encuentra con dosis variables de diuréticos en fase ambulatoria, en ausencia de medicación modificadora de la mortalidad. (11-13)

Teniendo en cuenta esta información, de gran relevancia en el pronóstico de nuestros pacientes, es esencial conocer el porcentaje de prescripción y dosis de drogas específicas al alta. En este contexto, nos propusimos analizar estos datos en la población del Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca, ARGEN-IC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Registro prospectivo, multicéntrico, nacional, descriptivo, que incluyó a 50 centros de salud, entre agosto 2018 y marzo 2019, que participaron en forma voluntaria del relevamiento, generado desde el Área de Investigación y el Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar y aprobado por el comité de Ética de la SAC. (14)

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico confirmado de IC aguda (ICA), mayores de 18 años y que accedieron a la firma del consentimiento informado. Ingresaron al presente análisis, aquellos pacientes que contaron con medición de la FEVI, previa al ingreso o durante la internación. Se excluyeron aquellos con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, sepsis como motivo de ingreso y condiciones psíquicas o físicas que limitaran el seguimiento. Se registraron variables asociadas con datos demográficos, clínicos, métodos diagnósticos, intervenciones terapéuticas, evolución hospitalaria, parámetros al alta y eventos durante el seguimiento.

La forma de presentación, etiologías, factores desencadenantes y evolución hospitalaria fueron definidos por los investigadores según recomendaciones internacionales. Se consideró ICFER a aquella con FEVI $\leq 40\%$. Dentro de este subgrupo se realizó el presente análisis para valorar, entre otros aspectos, las variables hemodinámicas y el tratamiento médico al alta hospitalaria.

Los datos se recolectaron en cuestionario cerrado (base electrónica Survey Monkey) y la información fue monitoreada por un comité de eventos y datos. Los eventos de interés fueron definidos según guías y recomendaciones. Se analizó la información acerca de las comorbilidades, el tratamiento médico pre y pos alta y el control de las variables clínicas, entre ellas la frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial sistólica (TAS) al egreso hospitalario. Se definió TAS mal controlada al egreso, si era >130 mmHg; y FC elevada, si era >70 latidos por minuto (lpm). También se valoró la presencia de comorbilidades o contraindicaciones absolutas o relativas que pudieran reducir la indicación de medicación específica para ICFER.

Monitoreo de Datos

Los datos del registro fueron verificados por personal especialmente entrenado con los documentos de origen en el 20% de los pacientes incluidos.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como porcentajes. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil (RIC), según la distribución normal o anormal. Los test de hipótesis empleados fueron chi cuadrado, test de t, test de Wilcoxon o Mann Whitney según tipo de variable y distribución. La significancia estadística se definió con un valor de $p < 0,05$ y se utilizó el programa STATA 14.

Consideraciones éticas

El protocolo del siguiente trabajo fue aprobado por el Comité de ética de la Sociedad Argentina de Cardiología.

RESULTADOS

Ingresaron al registro 910 pacientes y se incluyeron en el análisis 871 con valores conocidos de FEVI, correspondientes a 18 provincias y 50 centros médicos, 78% de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA). En relación con la cobertura médica, el 38% de los pacientes tenía prepaga. La FEVI promedio fue de 41% (DE 15,4) y con una prevalencia de FEVI deteriorada de 53,3% ($n = 464$), e intermedia o preservada de 46,7% ($n = 407$). Dentro del subgrupo con ICFER, la edad media fue de 68,1 (DE 14,2) años y el 72,4% era de sexo masculino. Hubo diferencia con los pacientes

con FEVI >40%, que presentaron una edad promedio de 76,4 (DE 13,1) años y un 45,9% de sexo masculino (p para ambas variables <0,001). Contaban con vacunación para influenza el 32,3% y antineumocócica el 24,1%, cifras similares a las del grupo con FEVI >40%. La mediana de estadía hospitalaria fue de 8 días (5-12) y la mortalidad durante la internación 7,32%, sin diferencias significativas con respecto al grupo con mayor FEVI (Tabla 1).

La Tabla 2 expone las comorbilidades asociadas, donde se destaca una mayor prevalencia de diabetes (33,1%), infarto agudo de miocardio previo (21,5%) y dislipidemia (41,1%) que en los pacientes con >40%. La presencia de fibrilación auricular (25,4%) e hipertensión arterial (HTA; 68,8%) fue menor en el grupo con FEVI reducida. Se observó una prevalencia de etiología chagásica del 2,5%.

Se observó la presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) en 18,3%, obesidad en 9,3% y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en 12,9%, sin diferencias significativas en relación con el grupo con FEVI > 40% (Tabla 2).

La tabla 3 muestra la utilización de drogas orales recomendadas en pacientes con FEVI reducida, tanto al ingreso como al alta. Al ingreso, 63,1% recibían betabloqueantes, 59,1% IECA, ARA II o ARNI y 35,1% antialdosterónicos. Al egreso hospitalario, los pacientes recibieron prescripción de betabloqueantes en un 77,5%, 44,2% IECA, 16,6% ARA II, 10,1% ARNI y 56,3% de antagonistas del receptor de aldosterona. Estos datos muestran un incremento significativo la prescripción de estas drogas, respecto del periodo previo. La tabla 4 describe la dosis diaria de las medicaciones recomendadas con las que los pacientes egresaron de la internación. Adicionalmente, el 71,3% egresó con indicación de furosemida, con una dosis promedio de 59,5 mg/día.

Teniendo en cuenta los parámetros al egreso hospitalario, como la presión arterial y la frecuencia cardíaca, analizamos las proporciones de pacientes con y sin control adecuado de estas variables. Observamos que al alta el 12,6% egresó con la TAS mal controlada y el 64,4% con FC elevada. En suma, se evidenció que el 67,8% no controlaba alguna de estas 2 variables al ser dados de alta. (Figura 1)

Tabla 1. Características basales, días de internación y mortalidad intrahospitalaria

	FEVI >40 (%) n = 407	FEVI ≤ 40 (%) n = 464	Valor de p
Edad, años (± DE)	76,4 (±13,1)	68,1 (±14,4)	<0,001
Varones, %	45,9	72,4	<0,001
Estadía hospitalaria, días (RIC)	7 (5-12)	8 (5-12)	0,56
Mortalidad internación, %	7,4	7,3	0,98
Vacunación previa, %			
Antigripal	36,3	32,3	0,21
Antineumocócica	28,0	24,1	0,19

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartil

Tabla 2. Factores de riesgo y comorbilidades asociadas

Características Clínicas	FEVI ≤40 (%) n = 407	FEVI >40 (%) n = 464	Valor de p
Hipertensión arterial	80,8	68,8	0,003
Dislipidemia	33,1	41,1	0,015
Tabaquismo	26,7	34,1	0,02
Diabetes	29,2	33,1	0,2
Fibrilación auricular crónica	36,8	25,4	<0,001
IAM previo	12,7	21,5	<0,001
Chagásicos	0,7	2,5	0,036
IRC	17,9	18,3	0,88
Obesidad	9,8	9,3	0,77
EPOC	15,9	12,9	0,20

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, IAM: infarto agudo de miocardio, IRC: insuficiencia renal crónica
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

	Previo a la internación	Al egreso hospitalario	Valor de p
Betabloqueantes, %	63,1	77,5	<0,001
IECA / ARA II / ARNI, %	59,5	70,9	<0,001
Antialdosterónicos, %	35,1	56,3	<0,001
Furosemida, %	48,5	71,3	<0,001

IECA: inhibidores de la enzima convertidora

ARA II antagonistas de los receptores de angiotensina II

ARNI: inhibidores duales de la neprilisina y los receptores de angiotensina

Tabla 4. Dosis al alta de la medicación prescrita (los valores son expresados como mediana y rango intercuartil)

Dosis (mg/día)	% de pacientes con dosis objetivo
Betabloqueantes	
Carvedilol 12,5 (6,25-25)	8,2
Bisoprolol 5 (2,5-5)	18,1
Nevibolol 5 (3,125-5)	8,3
Metoprolol 50	0
IECA / ARA II / ARNI	
Enalapril 10 (5-10)	16,4
Losartán 50 (50-100)	0
Valsartán 160 (80-160)	8
Candesartán 12 (8-32)	0
Sacubitril Valsartán 100 (50-100)	4,4
Antialdosterónicos	
Espironolactona 25 (25-25)	15,2
Eplerenona 25 (25-25)	19,6
Furosemida 40 (40-80)	

IECA: inhibidores de la enzima convertidora

ARA II antagonistas de los receptores de angiotensina II

ARNI: inhibidores duales de la neprilisina y los receptores de angiotensina

Finalmente, con respecto al análisis de las potenciales causas por las cuales los médicos tratantes pudieron no haber prescripto drogas con alto nivel de recomendación, consideramos un 12,6% de prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), 8,9% con creatinina sérica mayor de 2,5 mg/dL y 12,5% con un índice de filtrado glomerular menor de 30 mL/min. Finalmente, la prevalencia de hiperkalemia (definida como potasemia mayor de 5,5 mEq/L) fue del 0,44%.

DISCUSIÓN

El registro ARGEN-IC analizó 871 p con datos completos, lo que representa un mayor reclutamiento que otros registros SAC de IC aguda. (8,9) La inclusión de pacientes fue predominantemente en CABA (78%), y con predominio de cobertura prepaga (38%), lo cual puede no ser estrictamente representativo de la po-

Tabla 3. Prescripción al ingreso y al alta de drogas específicas

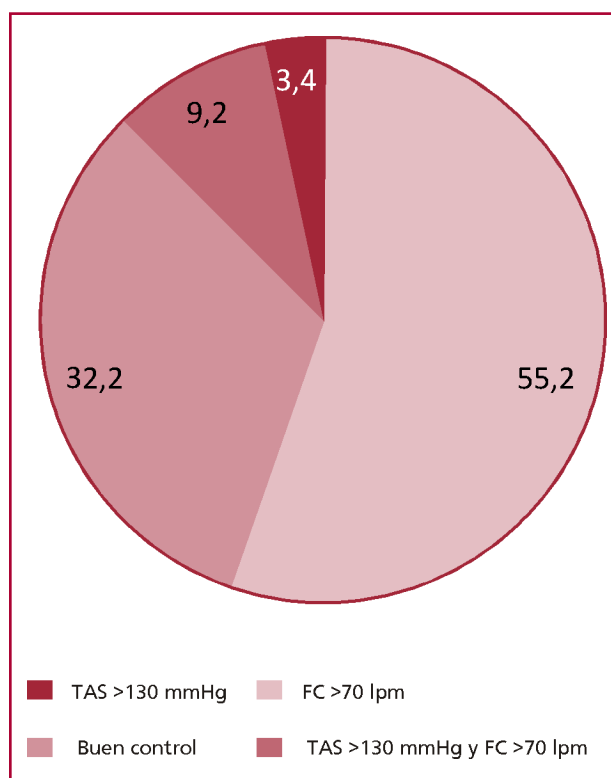


Fig. 1. Control de frecuencia cardíaca (FC) y tensión arterial sistólica (TAS) al egreso (%)

blación argentina, y representar un sesgo de inclusión importante, ya que fueron incorporados pacientes internados en centros especializados en el manejo de IC, que decidieron participar en forma voluntaria de este registro.

Observamos una población con FEVI reducida heterogénea, relativamente joven para esta patología (68,1 años) y con predominio del sexo masculino (72,4%), lo cual genera una importante representatividad en el análisis y es concordante con otras cohortes. Adicionalmente, constituye una población de menor edad y mayor prevalencia de varones que el subgrupo con FEVI >40%, también observable en otros registros. (15,16) En nuestra población los pacientes con FEVI deteriorada tuvieron similar mortalidad y tiempo de

estadía hospitalaria que la población general. Por lo tanto, la FEVI no representó una variable que impactara en la morbilidad intrahospitalaria.

En relación al tratamiento médico previo a la internación, encontramos que un porcentaje no menor de pacientes recibía IECA, ARA II o ARNI, betabloqueantes y antialdosterónicos y la internación resultó una oportunidad para iniciar tratamiento específico. Sin embargo, si bien se observó un incremento significativo en la prescripción, podemos afirmar que el porcentaje de pacientes con fármacos específicos resultó insuficiente al alta. En consecuencia, el 22,5% egresó sin betabloqueantes, el 29,1% sin IECA, ARA II o ARNI y el 43,7% sin antialdosterónicos. (Tabla 3). Adicionalmente, cabe remarcar la prescripción subóptima de dosis de todas las drogas. Recordemos que las diferentes guías recomiendan dosis objetivo más elevadas de todas las drogas para estos pacientes (enalapril 20-40 mg/día, losartán 150 mg/día, valsartán 320 mg/día, candesartán 32 mg/día, bisoprolol 10 mg/día, carvedilol 50 mg/día, metoprolol 200 mg/día, nebivolol 10 mg/día, valsartán/sacubitril 400 mg/día y espirolactona o eplerenona 50 mg/día). (9,10) Lamentablemente, los datos del ARGENT-IC coinciden con los diferentes registros de todo el mundo, independientemente de las características socioculturales de cada país. En este sentido, el registro de la Sociedad Europea de Cardiología de internaciones por ICA de 2013 demostró que la internación también sirvió para incrementar la prescripción de drogas específicas, aunque con un porcentaje al alta similar al descripto por nuestro grupo, con 77% de IECA o ARA II, 71,8% de betabloqueantes y 55,3% de antialdosterónicos y con 70- 80% de los pacientes con indicación al alta de dosis subóptimas de estas moléculas. ¹⁷ Esto es particularmente relevante, dado que el registro estadounidense OPTIMIZE-HF demostró que la ausencia de prescripción al egreso de IECA / ARA II y betabloqueantes constituye un predictor independiente de riesgo de muerte durante el seguimiento pos alta. (18) Cabe destacar, que la tendencia mundial nos muestra que la prescripción en forma ambulatoria luego del alta, suele incrementarse con el tiempo de seguimiento, como los mostraron el registro español 2015 y el CHECK-HF en 2019, con prescripción de IECA/ ARA II y betabloqueantes que supera el 80%. (19, 20) En conclusión, teniendo en cuenta que la adherencia a las recomendaciones tendrá un impacto favorable en término de eventos para nuestros pacientes, (21,22) y que si bien la prescripción suele incrementarse durante el seguimiento, debemos aprovechar el alta hospitalaria para lograr la mayor adherencia posible a la terapia específica.

En la mayoría de los registros de IC participan médicos de diferentes especialidades, como los muestra el subanálisis del Registro ADHERE. (23) Sin embargo, los centros participantes del ARGENT-IC correspondieron en su mayoría, a servicios de cardiología con experiencia en el manejo de la ICA. Esta situación

puede ser preocupante, ya que pone en duda el conocimiento médico acerca de la magnitud del beneficio de estas drogas en términos de sobrevida, o expone la incapacidad de la comunidad médica en el manejo de los efectos adversos de las mismas. Más aún, podemos asumir que esta situación no resulta justificada por la presencia de contraindicaciones o precauciones, dado que su prevalencia fue muy baja (12.6% de EPOC, 12,5% de disfunción renal y 0,4% de hiperkalemia), incluso más baja que en otros registros de IC.

Si bien la internación no modificó la dosis promedio de furosemida por día (dosis promedio al ingreso 58,6 mg/día, y al alta 59.5 mg/día), el porcentaje de pacientes medicados fue significativamente mayor al alta que al ingreso y esta prescripción impresiona ser elevada (48,5 al ingreso vs 71,3% al alta). Cabe remarcar que la utilización de diuréticos de asa se asoció en estudios previos con peores resultados en IC, si bien es probable que su uso resulte un marcador de mayor gravedad de enfermedad. (24) En este sentido, existe una asociación entre la dosis y el mayor riesgo de hospitalizaciones, muerte por empeoramiento de IC, mortalidad por todas las causas o muerte súbita. En consecuencia, consideramos un aspecto negativo que más de dos tercios de los pacientes egresen con diuréticos en altas dosis y encontremos porcentajes y dosis tan bajos de la medicación específica, modificadora de la mortalidad. Este es un punto relevante a tener en cuenta, ya que muchos expertos sugieren intentar la reducción de diuréticos de asa, a fin de lograr una mejor titulación de medicación específica. En este sentido, existe evidencia que muestra que los pacientes del estudio PARADIGM-HF, que se beneficiaron del tratamiento con sacubitril valsartán recibieron dosis menores de diuréticos de asa respecto al grupo enalapril. Estos resultados sugieren la importancia de ajuste de dosis de diuréticos previo al inicio de tratamiento modificador de enfermedad, más precisamente los ANRI. (25,26)

Un argumento en contra de la utilización generalizada de medicación específica puede estar relacionado con el costo. En este sentido, queremos ser enfáticos en que todas las intervenciones en demostraron reducir las internaciones en IC, han demostrado ser costo efectivas, por lo que no deberían limitar la prescripción por parte del cardiólogo, siempre que exista la indicación de las mismas. (5,6)

Limitaciones

Si bien el ARGENT-IC constituye el registro argentino en IC aguda con mayor número de pacientes incluidos, la representatividad de la muestra puede verse afectada por haberse incorporado centros con especialización en insuficiencia cardíaca y por el alto reclutamiento de centros de CABA. Por otro lado, en aquellos pacientes que no recibieron medicación específica, no se registró la causa de no prescripción de dicha medicación, así como las causas para no haber llegado a la dosis objetivo (contraindicaciones, efectos adversos o medicación todavía en titulación).

CONCLUSIONES

El registro ARGEN IC expone una población heterogénea, de elevada edad y presencia de comorbilidades. En el subgrupo de pacientes con FEVI deteriorada, observamos una prescripción subóptima de la medicación que impacta sobre la morbilidad. Incluso aquellos pacientes en quienes estos fármacos fueron indicados, su dosis fue subóptima, a pesar de no tener contraindicaciones o justificaciones claras para no implementar recomendaciones con alto nivel de evidencia. Estos hallazgos remarcan la necesidad de analizar las causas e implementar estrategias educativas para de esta manera cambiar el curso de la enfermedad.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93: 1137–46. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025270>
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614–9. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.06.038>
- Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531–9. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(02\)00034-X](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(02)00034-X)
- Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65–75. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi555>
- Jackson S, Tong X, King R, Loustalot F, Hong Y, Ritchey M. National Burden of Heart Failure Events in the United States, 2006 to 2014. *Circ Heart Fail* 2018;11:e004873. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004873>
- Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004–2016. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:74. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0815-3>
- Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow G, Bonow R. Rehospitalization for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:391–40. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.038>
- Greene S, Fonarow G, Vaduganathan M, Khan S, Butler J and Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat. Rev. Cardiol* 2015;12:220–9. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.14>
- Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, Falk V. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Marino J, Barisani JL, Thierer J, Liniado G, Pereiro SM, Francesia A. Consenso de insuficiencia cardiaca crónica. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(Supl 3.):1–50.
- Rizzo M, Thierer J, Francesia A, Bettati MI, Pérez Terns P, Casas M. Registro Nacional de Internación por Insuficiencia Cardíaca 2002–2003. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:333–40.
- Fairman E, Thierer J, Rodríguez L, Blanco P, Guetta J, Fernández S y col. Registro Nacional de Internación por Insuficiencia Cardíaca 2007. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:33–9.
- Gheorghiade M and Filippatos G. Reassessing treatment of acute failure syndromes: The ADHERE Registry. *Eur Heart J* 2005;7(suppl.B):13–9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/sui008>
- Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Cáceres L y col. Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC). Evaluación de cohorte parcial a 30 días. *Rev Argent Cardiol* 2020; 88:118–25. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v88.i2.17201>
- Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013;15:808–17. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft050>
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34: 1404–13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs337>
- Maggioni A, Anker S, Dahlström U, Filippatos G. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013;15:1173–84. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft134>
- O'Connor C, Abraham W, Albert N, Clare R. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: An analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008;156:662–7.
- Crespo-Leiro M, Segovia-Cubero J, Gonzalez-Costello J, Bayes-Genis A. Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry. *Rev Esp Cardiol* 2015;68:785–93. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.03.008>
- Brunner-La Rocca HP, Linssen G, Smeets F. Contemporary Drug Treatment of Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. The CHECK-HF Registry. *JACC Heart Fail* 2019;7:13–21. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.10.010>
- Komajda M, Cowie M, Tavazzi L, Ponikowski P. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1414–23. <https://doi.org/10.1002/ehf.887>
- Komajda M, Schöpe J, Wagenpfeil S, Tavazzi L. Physicians' guideline adherence is associated with long-term heart failure mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2019;21:921–9. <https://doi.org/10.1002/ehf.1459>
- Fonarow G, Yancy C, Heywood T. Adherence to Heart Failure Quality-of-Care Indicators in US Hospitals. Analysis of the ADHERE Registry. *Arch Intern Med* 2005;165:1469–77. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.13.1469>
- Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, Lassus J, Nikolaou M, Laribi M, et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1244–52. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr121>
- Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai A, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:337–41. <https://doi.org/10.1002/ehf.1402>
- Beck-da-Silva L, Rohde L. The Diuretic Effect of Sacubitril/Valsartan Might Be Clinically Relevant. *Arq Bras Cardiol* 2019;112:791–2. <https://doi.org/10.5935/abc.20190080>

Infarto de miocardio en un modelo murino de hiperactividad simpática cardíaca

Myocardial Infarction in a Murine Model of Cardiac Sympathetic Hyperactivity

VERENA B. FRANCO-RIVEROS^{1,2}, BRUNO BUCHHOLZ^{1,2,3}, NAHUEL MÉNDEZ DIODATI¹, EDUARDO A. BERNATENÉ¹, RICARDO J. GELPI^{1,3}

RESUMEN

Introducción: La disautonomía es uno de los mecanismos fisiopatológicos principales que marcan el pronóstico de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. La búsqueda de nuevas oportunidades de tratamiento requiere un conocimiento más profundo de los efectos cardíacos de la activación simpática crónica.

Objetivos: Estudiar el tamaño del infarto y la función ventricular izquierda en un modelo de ratones transgénicos con sobreexpresión de la proteína Gs- α cardíaca en el contexto de la isquemia/reperfusión miocárdica y el infarto crónico.

Material y métodos: Ratones transgénicos (TG) con sobreexpresión cardíaca de la subunidad alfa de la proteína Gs y sus respectivos controles *wild-type* (WT) fueron sometidos a isquemia miocárdica regional de 30 minutos con 2 horas de reperfusión (IR) o un infarto sin reperfusión (I) de 28 días de evolución. Se cuantificó el tamaño del infarto (TI) con cloruro de 2,3,5-tripheniltetrazolio y se evaluó la función ventricular izquierda mediante ecocardiografía y estudio hemodinámico. Cada grupo experimental estuvo acompañado por un grupo control (WT / TG Sham-2hrs y WT / TG Sham-28d).

Resultados: No hubo diferencias significativas en el TI luego de la IR entre los ratones TG y WT ($57,3 \pm 3,5\%$ vs $59,2 \pm 2,5\%$, respectivamente, $p = \text{NS}$). La frecuencia cardíaca en los ratones TG fue mayor durante el desarrollo de todo el protocolo. Con la infarto se observó un descenso de la fracción de eyección (WT: Sham-28d: $82 \pm 2,4\%$ vs I-28d: $44 \pm 4\%$ y TG: Sham-28d $89 \pm 2\%$ vs I-28d $42 \pm 3\%$; $p < 0,05$) conjuntamente con una disminución de la fracción de acortamiento (FA), y los cambios del área fraccional (CAF) del ventrículo izquierdo (VI) en comparación con los valores basales y sus respectivos grupos controles. Sin embargo, no se observaron diferencias entre los grupos WT y TG.

Conclusión: La sobreexpresión de la proteína Gs- α cardíaca no aumenta el tamaño del infarto ni modifica la función ventricular izquierda en la isquemia/reperfusión aguda y en el infarto crónico en comparación con sus respectivos controles

Palabras clave: Disautonomía - Isquemia Reperfusión - Infarto de Miocardio - Proteína GS-Alfa

ABSTRACT

Background: Dysautonomia is one of the main pathophysiological mechanisms that define the prognosis of ischemic heart disease and heart failure. The search for new treatment opportunities requires a deeper understanding of the cardiac effects of chronic sympathetic activation.

Objective: The aim of this study was to analyze left ventricular infarct size and ventricular function in a transgenic mouse model with overexpression of the cardiac Gs- α protein, in the context of myocardial ischemia/reperfusion and chronic infarction.

Methods: Transgenic mice (TG) overexpressing cardiac Gs- α and its wild-type variant (WT) were subjected to 30-minute regional myocardial ischemia followed by 2-hour reperfusion (IR) or non-reperfusion (I) with a 28-day follow-up period. Infarct size (IS) was quantified using 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride and left ventricular function was evaluated by echocardiography and LV catheterization. Each experimental group was accompanied by a control group (WT/TG Sham-2hrs and WT/TG Sham-28d).

Results: There were no significant differences in IS after IR between TG and WT mice ($57.3 \pm 3.5\%$ vs. $59.2 \pm 2.5\%$, respectively, $p = \text{NS}$). The heart rate in TG mice was higher throughout the experiment. With ischemia, a decrease in ejection fraction (WT: Sham-28d: $82 \pm 2.4\%$ vs. I-28d: $44 \pm 4\%$ and TG: Sham-28d $89 \pm 2\%$ vs. I-28d $42 \pm 3\%$; $p < 0.05$) was observed together with a decrease in shortening fraction and left ventricular fractional area changes compared with baseline values and their respective control (Sham) groups. However, no differences were observed between the WT and TG groups.

Conclusions: Cardiac Gs- α protein overexpression does not increase infarct size or modify left ventricular function in acute ischemia / reperfusion and chronic infarction compared with their respective controls.

Key words: Dysautonomia - Ischemia/Reperfusion - Myocardial Infarction - GS-Alpha Protein

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:525-530. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20455>

Recibido: 29/06/2021 - Aceptado: 24/08/2021

Dirección para separatas: Ricardo J. Gelpi - Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires - J. E. Uriburu 950 - 2do piso. C1114AAD, Buenos Aires, Argentina. - Tel/Fax: 54 11 5285 2701 - E-mail: rgelpi@fmed.uba.ar

¹ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Patología, Instituto de Fisiopatología Cardiovascular, subse del Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL) UE UBA-CONICET. Buenos Aires, Argentina.

² Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Departamento de Anatomía, Primera Cátedra. Buenos Aires, Argentina.

³ Miembros del CONICET.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares, en especial la cardiopatía isquémica y sus consecuencias a largo plazo, siguen siendo las patologías con mayor número de muertes a nivel mundial.(1) El aumento del tono simpático y la reducción del tono parasimpático en la disautonomía que se encuentra en las enfermedades cardiovasculares empobrecen el pronóstico de las mismas.(2,3)

Ante la caída brusca o gradual del gasto cardíaco en la cardiopatía isquémica, se inician mecanismos neurohumorales de compensación, que buscan sostener la presión arterial y la perfusión de órganos nobles evitando caer en el fallo cardíaco.(4) Sin embargo, la activación neurohumoral prolongada, particularmente del sistema nervioso simpático, genera una espiral descendente que agudiza la insuficiencia cardíaca al aumentar la resistencia vascular periférica y expandir el volumen extracelular.(5) Los aumentos consecuentes de la precarga y la poscarga impactan de manera negativa en el metabolismo y la función cardíaca. Además de estos mecanismos fisiopatológicos sistémicos, la estimulación simpática cardíaca directa busca aumentar la contractilidad por activación de la vía del receptor β -adrenérgico-Gs-adenilato ciclasa. Pero la estimulación simpática prolongada aumenta la demanda miocárdica de oxígeno, pudiendo paradójicamente deteriorar más aún la función cardíaca.(6)

Es bien conocido que la activación simpática es un marcador del estado de la insuficiencia cardíaca y un factor pronóstico negativo de morbilidad y mortalidad.(7) Tanto el bloqueo beta adrenérgico como la activación parasimpática demostraron efectos favorables en la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca.(6,8-11) Sin embargo, el pronóstico de un grupo numeroso de pacientes con cardiopatía isquémica sigue siendo muy desfavorable, lo cual genera la necesidad de profundizar en los mecanismos fisiopatológicos en busca de nuevas opciones terapéuticas.

En este trabajo nuestro objetivo fue estudiar el tamaño del infarto y la función ventricular izquierda en un modelo de ratones transgénicos con sobreex-

presión de la proteína Gs- α cardíaca en el contexto de la isquemia y la perfusión miocárdica y el infarto crónico. Estos ratones transgénicos se caracterizan por una mayor activación beta adrenérgica selectiva en el corazón, manifestada por una mayor respuesta cronotrópica e inotrópica. (12) Sin embargo, no se demostró previamente si esta estimulación simpática específica en el corazón repercute en cambios en el tamaño del infarto y la función ventricular en la cardiopatía isquémica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño experimental: Se utilizaron ratones macho, de 2 a 4 meses de edad, transgénicos (TG), que sobreexpresan selectivamente a nivel cardíaco la subunidad alfa de la proteína G estimulante guanosina 5'-trifosfato (Gs- α) y se los comparó con ratones no transgénicos (*wild-type*, WT). (13) Para los experimentos agudos, los ratones fueron anestesiados con pentobarbital sódico a una dosis de 90 mg/kg. Para los experimentos crónicos, los ratones fueron anestesiados con ketamina y xilazina (35 y 5 mg/kg, respectivamente). Se administraron dosis adicionales de mantenimiento según requerimiento. Se generó una isquemia miocárdica regional ingresando al tórax a través del cuarto espacio intercostal izquierdo. Aquellos animales con seguimiento crónico, luego del cierre por planos anatómicos de la incisión quirúrgica, fueron recuperados de la anestesia en jaulas individuales y se les administró una dosis de 50 μ g/g de tramadol como analgésico y 50 μ g/g de cefazolina sódica como antibiótico.(9,10)

Protocolos experimentales (Figura 1): En los experimentos agudos, luego de un período de estabilización, se ocluyó la arteria interventricular anterior. En los grupos agudos, la isquemia fue de 30 minutos, seguido de perfusión (IR) durante 2 horas (WT IR-2hs y TG IR-2hs); mientras que en los grupos crónicos la isquemia fue sin perfusión (I), con un seguimiento durante 28 días (WT I-28d y TG I-28d). Cada grupo experimental con isquemia fue acompañado de un grupo control (WT/TG Sham-2hs y WT/TG Sham-28d).

Medición del tamaño de infarto: Pasadas 2 horas de perfusión, los animales de los protocolos agudos fueron eutanasiados con una sobredosis de ketamina y xilazina. La arteria reperfundida fue ligada nuevamente, y se infundió una solución de azul de Evans por la arteria aorta ascendente con el fin de marcar el área de riesgo (área no teñida). Posteriormente el ventrículo izquierdo (VI) fue seccionado en cortes

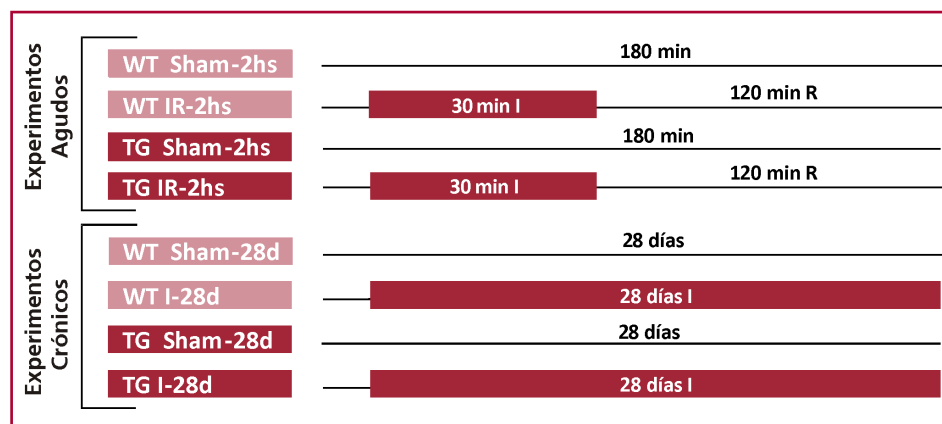


Fig.1. Esquema representativo del diseño experimental. WT: ratones *wild-type*; TG: ratones transgénicos; IR: Isquemia y perfusión; min: minutos; d: días; hs: horas; I: Isquemia; R: Reperfusión.

transversales, incubados en una solución al 1% de Cloruro de 2,3,5-Trifeniltetrazolio (TTC) (8) durante 20 minutos con el objeto de determinar el área infartada. Mediante imágenes digitales y el software Image-Pro Plus (versión 6.0), se calculó el área de riesgo (AR) que fue expresada como un porcentaje del área total de la pared ventricular izquierda y el tamaño de infarto (TI) expresado como porcentaje del área de riesgo del ventrículo izquierdo. (10)

Mediciones Hemodinámicas: Se diseccionó la arteria carótida común derecha, a través de la cual se introdujo un catéter hasta el VI unido a un preamplificador y un equipo (Power-Lab) conectado a una computadora con el software LabChart. Durante todo el protocolo agudo y al final de los protocolos crónicos, se registraron la frecuencia cardíaca (FC), la presión sistólica del ventrículo izquierdo (PSVI), la $+dP/dt_{\max}$, la $-dP/dt_{\max}$ y la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PFDVI). (10)

Mediciones ecocardiográficas: Luego de 28 días de seguimiento posterior a la isquemia, los ratones fueron anestesiados con 0,3 mg/kg de una solución al 2,5% de Avertin (2,2,2-Tribromoetanol)(Sigma-Aldrich). (14) Para llevar a cabo el estudio ecocardiográfico se utilizó un equipo Acuson Sequoia C512, equipado con un transductor de ultrasonido lineal de 14 MHz. Se calcularon la fracción de eyección ventricular izquierda (FE), la fracción de acortamiento (FA), y los cambios del área fraccional del VI (CAF) para evaluar la función sistólica. (9)

Análisis estadístico: Los resultados se expresaron como la media aritmética y el error estándar de la media. Las variables hemodinámicas fueron analizadas utilizando análisis de la varianza para medidas repetidas, seguido de la prueba pos hoc de Bonferroni. Los resultados del AR y TI, fueron analizados mediante el Test de Student. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor de p fue menor a 0,05.

Consideraciones éticas: El modelo experimental de este proyecto fue aprobado por el Comité de Cuidado Animal de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (Res CD nro. 339/18).

RESULTADOS

Efectos de la sobreexpresión de Gs- α sobre el tamaño de infarto y la función ventricular en experimentos agudos:

La Fig. 2, panel A muestra el AR de los grupos WT y TG de 2 horas de seguimiento posterior a la reperusión. Como era de esperar, no presentan diferencias significativas (IR-2h WT: $43 \pm 2,5\%$; IR-2h TG: $41,9 \pm 3\%$. $p = \text{NS}$) lo que permite la comparación de los

siguientes tamaños de infarto. La sobreexpresión de la subunidad alfa de la proteína Gs no modificó de forma significativa el TI medido luego de 30 minutos de isquemia y 2 horas de reperusión (IR-2hs WT $59,2 \pm 2,5\%$ vs IR-2hs TG $57,3 \pm 3,5\%$; $p = \text{NS}$). (Fig. 2 panel B)

La Tabla 1 muestra los valores basales de la FC, PSVI, PFDVI, $+dP/dt_{\max}$ y $-dP/dt_{\max}$ de los cuatro grupos experimentales con 2 horas de reperusión, tras 30 minutos de isquemia. Solo se observa una diferencia significativa en la FC de los grupos TG en comparación con los ratones WT. Este efecto cronotrópico positivo que se mantiene a lo largo de todo el experimento es esperable en los ratones transgénicos.

Durante la isquemia, la PFDVI se eleva significativamente tanto en el grupo IR-2hs WT ($6,9 \pm 1 \text{ mmHg}$) como en el IR-2hs TG ($7,66 \pm 0,7 \text{ mmHg}$) en relación a sus respectivos grupos Sham (Sham-2hs WT: $2,74 \pm 0,1 \text{ mmHg}$ y Sham-2hs TG: $3,62 \pm 0,2 \text{ mmHg}$) ($p < 0,05$). A su vez, ambos grupos con isquemia presentan una elevación significativa de la PFDVI con respecto a sus valores basales (IR-2hs WT: Basal $3,03 \pm 0,2 \text{ mmHg}$ vs 30 min Isquemia $6,9 \pm 1 \text{ mmHg}$; $p < 0,05$); (IR-2hs TG: Basal $2,64 \pm 0,2 \text{ mmHg}$ vs 30 min Isquemia $7,66 \pm 0,7$; $p < 0,05$). No se encontraron diferencias durante la isquemia ni en la reperusión entre los valores de PFDVI y $dP/dt_{\max}$ de los ratones TG y WT.

Efectos de la sobreexpresión de Gs- α sobre la función ventricular en los experimentos crónicos:

La Figura 3 muestra los valores de la FE (panel A), la FA (panel B) y CAF (panel C). En comparación con los grupo Sham, los grupos I-28d muestran una disminución significativa de la FE (WT: Sham-28d $82 \pm 2,4\%$ vs I-28d $44 \pm 4\%$ y TG: Sham-28d $89 \pm 2\%$ vs I-28d $42 \pm 3\%$), una disminución de la FA (WT: Sham-28d $44 \pm 2,6\%$ vs I-28d $17 \pm 2\%$ y TG: Sham-28d $52 \pm 2,7\%$ vs I-28d $16,7 \pm 1,2\%$) y de la CAF (WT: Sham-28d $50 \pm 2,6\%$ vs I-28d $28,6 \pm 2,6\%$ y TG: Sham-28d $61,8 \pm 5\%$ vs I-28d $26,5 \pm 2,5\%$) ($p < 0,05$). No se observan diferencias significativas entre los grupos WT y TG luego de 28 días de evolución.

La Tabla 2 muestra los parámetros hemodinámicos obtenidos a partir del cateterismo del VI luego de 28 días de infarto. La FC es mayor en los ratones TG con

Fig. 2. Área de riesgo (Panel A) y tamaño del infarto (Panel B) de los grupos agudos *wild type* (WT) y transgénicos (TG) con dos horas de reperusión posterior a 30 min de isquemia. AR: Área de riesgo. AI: Área de Infarto. IR: Isquemia y reperusión. VI: Ventrículo izquierdo.

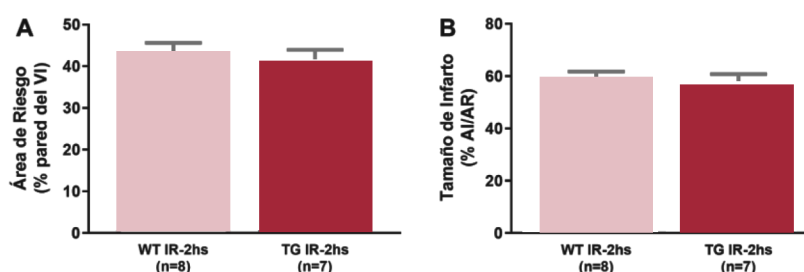
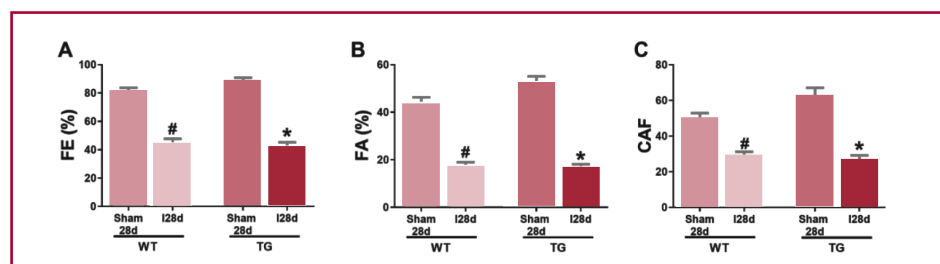


Tabla 1. Función ventricular y frecuencia cardíaca de los ratones wild-type (WT) y transgénicos (TG) con 2 horas de seguimiento posterior a la reperusión. IR: Isquemia y reperusión. Isq: isquemia; Rep: reperusión; Min: minutos; FC: frecuencia cardíaca; PSVI: presión sistólica del ventrículo izquierdo; PFDVI: presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo; dP/dt: derivada de la curva de presión ventricular izquierda; lpm: latidos por minuto. Valores expresados como Media $\pm$ Error estándar. Método estadístico aplicado: ANOVA para medidas repetidas seguido del Test de Bonferroni

GRUPOS			Basal	30 min Isq	5 min Rep	60 min Rep	120 min Rep
FC							
(lpm)	WT	Sham-2hs	488 ± 26	490 ± 29	489 ± 29	498 ± 20	490 ± 22
		IR-2hs	459 ± 22	461 ± 14	481 ± 11	487 ± 15	489 ± 15
	TG	Sham-2hs	653 ± 32*‡	649 ± 32*‡	653 ± 30*‡	652 ± 31*‡	664 ± 31*‡
		IR-2hs	654 ± 15*‡	666 ± 15*‡	672 ± 18*‡	645 ± 17*‡	621 ± 26*‡
PSVI							
(mmHg)	WT	Sham-2hs	100 ± 7	98 ± 2	97 ± 5	99 ± 2	96 ± 2
		IR-2hs	90 ± 3	70 ± 5*	72 ± 5*	80 ± 4*	79 ± 5
	TG	Sham-2hs	88 ± 4	89 ± 4	89 ± 3	87 ± 4	89 ± 5
		IR-2hs	86 ± 3	76 ± 2	77 ± 3	77 ± 3	77 ± 3
PFDVI							
(mmHg)	WT	Sham-2hs	2,74 ± 0,1	3,25 ± 0,2	3,42 ± 0,3	3,12 ± 0,3	3 ± 0,4
		IR-2hs	3,03 ± 0,2	6,9 ± 1*†	5,68 ± 2	4,14 ± 1	4,21 ± 1
	TG	Sham-2hs	3,62 ± 0,2	3,25 ± 0,2	2,78 ± 0,2	3,09 ± 0,3	3,34 ± 0,4
		IR-2hs	2,64 ± 0,2	7,66 ± 0,7§¶	7,2 ± 1,3	6,06 ± 0,9	6,04 ± 0,9
+dP/dt _{máx} (mmHg/seg)	WT	Sham-2hs	8843 ± 952	8330 ± 238	8243 ± 557	8566 ± 416	7642 ± 425
		IR-2hs	6231 ± 398	4561 ± 471*	4619 ± 503*	5338 ± 423*	5139 ± 582
	TG	Sham-2hs	8258 ± 713	8365 ± 694	8237 ± 807	8337 ± 751	8284 ± 732
		IR-2hs	7889 ± 544	7006 ± 472	6386 ± 614	6454 ± 385	6423 ± 508
-dP/dt _{máx} (mmHg/seg)	WT	Sham-2hs	-6563 ± 511	-6986 ± 95	-6917 ± 301	-7337 ± 203	-6892 ± 188
		IR-2hs	-6039 ± 350	-4190 ± 456*	-4382 ± 516*	-5237 ± 464*	-5059 ± 678
	TG	Sham-2hs	-6746 ± 220	-6600 ± 419	-6882 ± 233	-6712 ± 247	-6775 ± 408
		IR-2hs	-6607 ± 262	-5760 ± 471	-5963 ± 494	-6124 ± 446	-6031 ± 562

* p < 0,05 vs Sham-2hs WT; ‡ p < 0,05 vs IR-2hs WT; † p < 0,05 vs Basal IR-2hs WT; § p < 0,05 vs Sham-2hs TG; ¶ p < 0,05 vs Basal IR-2hs TG



#p < 0,05 vs Sham-28d WT; *p < 0,05 vs Sham-28d TG

Fig. 3. Valores de Fracción de Eyección (FE%) (panel A), Fracción de Acortamiento (FA%) (panel B) y Cambio del Área Fraccional del VI (CAF) (panel C) en los animales WT y TG de los grupos Sham-28d y I28d. Análisis estadístico mediante ANOVA seguido del test post hoc de Bonferroni. WT: ratones *wild-type*; TG: ratones transgénicos; I: Infarto de reperusión; d: Días.

Tabla 2. Función ventricular y frecuencia cardíaca de los ratones WT y TG con 28 días de seguimiento posterior a la isquemia regional permanente. WT: ratones *wild-type*; TG: ratones transgénicos; I: infarto de reperfusión; d: días; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; PSVI: presión sistólica del ventrículo izquierdo; PFDVI: presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo; dP/dt: derivada de la curva de presión ventricular izquierda.

Grupos	FC (lpm)	PSVI (mmHg)	PFDVI (mmHg)	+dP/dt _{máx} (mmHg/seg)	-dP/dt _{mín} (mmHg/seg)	
WT	Sham-28d	462 ± 6	100 ± 3	3 ± 0,2	8561 ± 674	7619 ± 287
	I-28d	432 ± 18*	74 ± 4	12 ± 2*	4269 ± 285*	-4174 ± 237*
TG	Sham-28d	485 ± 17	94 ± 4	3,1 ± 0,3	8281 ± 1212	-7551 ± 260
	I-28d	540 ± 7*†	84 ± 5	9 ± 0,9†	6442 ± 710	-5645 ± 389

*p <0,05 vs Sham-28d WT; †p <0,05 vs I28d WT; ‡p <0,05 vs Sham-28d TG

respecto a los WT. Se observa una caída en la +dP/dt_{máx} y la -dP/dt_{máx} en los grupos con isquemia. No se observan diferencias significativas en la PSVI entre los grupos. Se observa un aumento en la PFDVI en los grupos con isquemia respecto a sus grupos control (WT: Sham-28d 3 ± 0,2 mmHg vs I-28d 12 ± 2 mmHg y TG: Sham-28d 3,1 ± 0,3 mmHg vs I-28d 9 ± 0,9 mmHg) (p <0,05).

DISCUSIÓN

En este estudio demostramos que la hiperactividad simpática cardíaca basal por sobreexpresión de la proteína Gs-α ligada al receptor β-adrenérgico no modifica el tamaño del infarto ni la función ventricular izquierda luego de 30 minutos de isquemia y 2 horas de reperfusión. También, observamos que la sobreexpresión de la proteína Gs-α no modifica la función ventricular en un modelo de infarto crónico sin reperfusión, evaluado por cateterismo y ecocardiograma. Tal como fue demostrado en trabajos previos, estos ratones transgénicos tienen una función cardíaca basal mayor en comparación con los animales no transgénicos, manifiesta por una frecuencia cardíaca más alta y una mayor reserva inotrópica. (12,15,16) El aumento del gasto cardíaco implica un mayor consumo miocárdico de oxígeno, que en el contexto de la isquemia/reperfusión miocárdica, implicaría un mayor daño, lo cual no se ve reflejado en el tamaño del infarto evaluado en nuestro modelo experimental. Esto sugiere que existen mecanismos compensadores que impiden un daño miocárdico mayor por la hiperactividad β-adrenérgica, al menos en animales jóvenes y en un período de evolución de un mes. Sería interesante evaluar estos experimentos en un seguimiento más prolongado en que los corazones tengan un mayor grado de descompensación.

Contrariamente a lo que observamos en este proyecto con experimentos en animales jóvenes, la sobreexpresión de la proteína Gs-α lleva a una progresiva miocardiopatía y descompensación de los corazones de animales de mayor edad. (16) Se demostró la presencia de fibrosis, hipertrofia de los miocitos y alteraciones en

la función ventricular, como consecuencia de la estimulación simpática crónica. (16) Es por ello que en nuestro trabajo se usaron animales antes de la presencia de la cardiopatía de base que luego desarrollarán.

Aunque los ratones TG tienen una mayor frecuencia cardíaca basal y una mayor respuesta inotrópica, los valores de presión sistólica ventricular son similares a los de los animales WT. En este mismo sentido, previamente se demostró que estos ratones transgénicos tienen cifras de presión arterial media ligeramente superiores, sugiriendo que la resistencia vascular periférica podría ser superior. (15) Si bien no fue nuestro objetivo estudiar comparativamente la participación de la activación simpática cardíaca local o sistémica, es posible que la activación selectiva de la vía β1 adrenérgica no sea la principal causa de daño en la cardiopatía isquémica, como sí lo sería la activación neurohumoral sistémica. Una profundización de este estudio podría aportar nuevos conocimientos del rol del sistema nervioso simpático en el daño y la protección miocárdica.

CONCLUSIONES

La sobreexpresión de la proteína Gsα cardíaca no aumenta el tamaño del infarto ni modifica la función ventricular izquierda en la isquemia/reperfusión aguda y en el infarto crónico en un modelo de ratones transgénicos jóvenes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las 10 principales causas de defunción [Internet]. [cited 2021 Jun 22]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Osterziel KJ, Hänlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995;73:517-22. <https://doi.org/10.1136/hrt.73.6.517>

3. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A, Guazzotti G, et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:193-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.034>
4. Reed BN, Street SE, Jensen BC. Time and technology will tell: the pathophysiologic basis of neurohormonal modulation in heart failure. *Heart Fail Clin* 2014;10:543-57. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2014.07.002>
5. Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:248-54. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90167-L](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90167-L)
6. Lymporopoulos A, Rengo G, Koch WJ. Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 2013;113:739-53. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300308>
7. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984;311:819-23. <https://doi.org/10.1056/NEJM198409273111303>
8. Buchholz B, Donato M, Perez V, Deutsch ACR, Höcht C, Del Mauro JS, et al. Changes in the loading conditions induced by vagal stimulation modify the myocardial infarct size through sympathetic-parasympathetic interactions. *Pflügers Archiv - Eur J Physiol*. 2015;467:1509-22. <https://doi.org/10.1007/s00424-014-1591-2>
9. Franco Riveros VB, Buchholz B, Bernatené EA, Donato M, Gelpi RJ. Mimicking preconditioning by vagal stimulation. Effects on ventricular function in a chronic experimental model. *Rev Argent Cardiol* 2018;86:380-4. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v86.i6.14313>
10. Buchholz B, Kelly J, Muñoz M, Bernatené EA, Méndez Diodati N, González Maglio DH, et al. Vagal stimulation mimics preconditioning and postconditioning of ischemic myocardium in mice by activating different protection mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018;314:H1289-97. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00286.2017>
11. Hadaya J, Ardell JL. Autonomic Modulation for Cardiovascular Disease. *Front Physiol* 2020;11:617459. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.617459>
12. Kim S-J, Yatani A, Vatner DE, Yamamoto S, Ishikawa Y, Wagner TE, et al. Differential regulation of inotropy and lusitropy in overexpressed Gsa myocytes through cAMP and Ca2+ channel pathways. *J Clin Invest* 1999;103:1089-97. <https://doi.org/10.1172/JCI4848>
13. Vatner DE, Asai K, Iwase M, Ishikawa Y, Wagner TE, Shannon RP, et al. Overexpression of myocardial Gsalpha prevents full expression of catecholamine desensitization despite increased beta-adrenergic receptor kinase. *J Clin Invest* 1998;101:1916-22. <https://doi.org/10.1172/JCI1530>
14. Gelpi RJ, Gao S, Zhai P, Yan L, Hong C, Danridge LMA, et al. Genetic inhibition of calcineurin induces diastolic dysfunction in mice with chronic pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;297:H1814-9. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00449.2009>
15. Uechi M, Asai K, Osaka M, Smith A, Sato N, Wagner TE, et al. Depressed Heart Rate Variability and Arterial Baroreflex in Conscious Transgenic Mice With Overexpression of Cardiac Gsa. *Circ Res* 1998;82:416-23. <https://doi.org/10.1161/01.RES.82.4.416>
16. Asai K, Yang G-P, Geng Y-J, Takagi G, Bishop S, Ishikawa Y, et al. β -Adrenergic receptor blockade arrests myocyte damage and preserves cardiac function in the transgenic Gsa mouse. *J Clin Invest* 1999;104:551-8. <https://doi.org/10.1172/JCI7418>

Durabilidad a largo plazo de la cirugía reparadora de la válvula mitral con insuficiencia de tipo degenerativo

Long-term Durability of Mitral Valve Repair Surgery for Degenerative Regurgitation

DANIEL NAVIA¹, FLORENCIA CASTRO², MARTIN VIVAS², RODRIGO CAMPINS², ADRIANA ARANDA², MARIANO VRANCIC¹,
FERNANDO PICCININI¹, MARIANO CAMPORROTONDO¹, JUAN ESPINOZA¹

RESUMEN

Introducción: El objetivo del estudio es evaluar los resultados alejados de la reparación de la válvula mitral (VM) con insuficiencia de tipo degenerativo.

Material y Métodos: Entre enero 2008 y diciembre 2019 se efectuó cirugía reparadora de la VM en 457 pacientes con insuficiencia mitral grave (IM). La edad promedio fue $64,9 \pm 12,2$ años, y 61,1% eran de sexo masculino. El seguimiento clínico mediano 3,0 (RIC 4,1 años) se completó en el 98,7% de los pacientes. Se efectuaron estudios ecocardiográficos de seguimiento en forma periódica, se analizó la sobrevida, la recurrencia de IM moderada-grave en forma global y según el tipo de valva afectada, y la necesidad de re intervención en el seguimiento alejado.

Resultados: A 10 años de seguimiento la sobrevida alejada fue elevada sin diferencias significativas según la valva afectada: valva posterior $95 \pm 2,1\%$, y valva anterior $94 \pm 2,2\%$ ($p=0,54$). El grupo de pacientes con clase funcional preoperatoria III/IV ($n = 142$) presentó mayor mortalidad al seguimiento: $13,9 \pm 4,1\%$ vs. $2,7\% \pm 1,2\%$ ($p = 0,001$). El porcentaje de recurrencia de IM moderada-grave al finalizar el seguimiento para el grupo total de pacientes fue del $14,6 \pm 4,3\%$ y el periodo de libertad de recurrencia según valva afectada fue elevado sin diferencia significativa: valva posterior $90 \pm 3,4\%$ y valva anterior $80 \pm 8,5$ ($p = 0,97$). Por último, la necesidad de reintervención en el seguimiento post reparación fue del $4,7 \pm 3,3\%$

Conclusiones: la sobrevida alejada post reparación de IM es elevada y la necesidad de reintervención poco frecuente. Existe un aumento progresivo en la recurrencia de IM en el seguimiento alejado.

Palabras claves: Implantación de Prótesis de Válvulas Cardíacas - Insuficiencia de la Válvula Mitral - Válvula Mitral/cirugía - Resultado del tratamiento

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate long-term results of degenerative mitral valve regurgitation (MR) repair.

Methods: Between January 2008 and December 2019, 457 patients (mean age 64.9 ± 12.2 years; 61.1% men) with severe MR underwent MV repair surgery. Median follow-up was 3.0 years (IQR 4.1 years) and was completed in 98.7% of patients. Periodic echocardiographic studies were performed, and long-term survival, the recurrence rate of moderate-severe MR and the need for reintervention were analyzed.

Results: At 10-year follow-up, long-term survival was high without significant differences according to the affected leaflet: between posterior leaflet $95 \pm 2.1\%$, and anterior leaflet $94 \pm 2.2\%$ ($p=0.54$). Patients with preoperative functional class III/IV ($n=142$) presented higher mortality at follow-up: $13.9 \pm 4.1\%$ vs. $2.7\% \pm 1.2\%$ ($p=0.001$). The risk of recurrence for moderate-severe MR at the end of follow-up for the total group of patients was $14.6 \pm 4.3\%$ and freedom from recurrence according to the affected leaflet was high without significant difference: posterior leaflet $90 \pm 3.4\%$ and anterior leaflet 80 ± 8.5 ($p=0.97$). Finally, the need for reoperation in post-repair follow-up was $4.7 \pm 3.3\%$

Conclusions: Long-term survival after MV repair is high and the need for reoperation is infrequent. There is a progressive increase in MR recurrence at the long-term follow-up.

Key word: Heart Valve Prosthesis Implantation - Mitral Valve Insufficiency - Mitral Valve/Surgery - Treatment Outcome

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:531-538. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20463>

Recibido: 10/08/2021 - Aceptado: 02/11/2021

Dirección para separatas: Dr. Daniel Navia - E-mail: donavia@icba.com.ar

¹Servicio de Cirugía Cardíaca ICBA.

²Servicio de Diagnóstico por Imágenes, ICBA.

INTRODUCCIÓN

Si bien no se han realizado estudios clínicos randomizados que comparen la cirugía reparadora de la válvula mitral (VM) versus el reemplazo en pacientes con insuficiencia mitral (IM) de tipo degenerativo, los beneficios de la preservación valvular han sido demostrados por un gran número de estudios clínicos retrospectivos. (1,2) En la mayoría de los hospitales de nuestro medio, se ha producido un aumento lento pero constante en los procedimientos de reparación de la válvula mitral, aunque todavía existe una gran disparidad en la adopción de esta técnica sobre todo en los casos complejos. La durabilidad de la reparación de la VM en la IM de tipo degenerativo ha sido un tema de intenso interés en la última década. Ahora es posible reconocer los factores asociados con la recurrencia temprana y tardía de la regurgitación severa post reparación. (3) Esto último, ha permitido el desarrollo de grupos quirúrgicos con más experiencia en el manejo de casos complejos, con la necesidad de utilizar nuevas técnicas de reparación valvular. (4) Con el propósito de maximizar la durabilidad a largo plazo de la reparación, es necesario a) considerar la indicación de cirugía en etapas más tempranas, b) efectuar una corrección completa de las lesiones patológicas, c) utilizar la anuloplastia mitral en forma sistemática, d) emplear las nuevas técnicas de reparación y e) no tolerar regurgitación residual post plástica. (5)

El objetivo global de este estudio es el de analizar los resultados alejados de la reparación de la VM en la IM de tipo degenerativo en un centro monovalente especializado.

Son objetivos específicos evaluar: 1- la sobrevida alejada según tipo de valva afectada y su relación con los síntomas preoperatorios. 2- la recurrencia de IM moderada o grave en el seguimiento. 3- el periodo de libertad de IM según la valva reparada. 4- la necesidad de reintervención en el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: El presente reporte es un análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva, en la cual se incluyeron consecutivamente todos los pacientes operados entre enero de 2008 y diciembre de 2019, con IM de tipo degenerativo.

Población: Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años, con IM degenerativa grave, con o sin enfermedad coronaria y con cirugía de Maze en fibrilación auricular.

Criterios de exclusión: pacientes con afectación de válvula aórtica, post endocarditis, IM de tipo funcional o de causa isquémica o reumática.

Procedimientos: Para este reporte la población fue dividida en dos periodos, de acuerdo con la factibilidad de reparar la VM a través de los años: periodo I (PI) que comprende desde 2008 a 2013, y periodo II (PII) desde 2014 a 2019. La información completa de los pacientes fue recolectada en forma prospectiva y consecutiva en una base de datos del servicio de cirugía cardíaca, diseñada con esa finalidad, y que incluye definiciones preestablecidas de todas las variables de interés y puntos finales.

Se realizó un seguimiento clínico postoperatorio precoz y alejado, para analizar la sobrevida y la incidencia de eventos, a través de comunicación directa con el paciente, su familia, el médico de cabecera y la revisión de las historias clínicas en nuestra institución. Los eventos postoperatorios tempranos se definieron según las guías de las sociedades quirúrgicas. Se evaluaron mortalidad hospitalaria, infección esternal profunda (mediastinitis), infarto agudo de miocardio (IAM) posoperatorio, accidente cerebrovascular (ACV), reoperación por sangrado e insuficiencia renal con requerimiento de diálisis. Se definió mortalidad hospitalaria a la ocurrida durante el periodo de internación o dentro de los 30 días de la cirugía. Se efectuó un ecocardiograma transesofágico intraoperatorio en todos los pacientes, con el propósito de confirmar el mecanismo de la IM y a su vez evaluar el resultado inmediato de la reparación en quirófano. Adicionalmente, se efectuó un seguimiento ecocardiográfico anual utilizando un equipo Phillips Epiq 7 (Philips Medical Systems, Andover, MA) con transductor Matrix 5-1. Se evaluó la función ventricular y los diámetros ventriculares, área y volumen de la aurícula izquierda y se cuantificó la IM por métodos cualitativos y cuantitativos según las guías ASE. (6) Se utilizó la clasificación de Carpentier para determinar el mecanismo de la IM: Tipo I (movimiento valvar normal, dilatación anular - perforación), Tipo II (movimiento valvar excesivo, prolaps - flail) y tipo III (movimiento valvar restringido). (7)

Se recolectaron todos los datos y cambios ecocardiográficos encontrados en el último estudio realizado durante el seguimiento alejado.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución.

Análisis estadístico

Las características preoperatorias de los pacientes se expresan como media $\pm$ desviación estándar, mediana y rango intercuartil (RIC) o prevalencia (en porcentaje), según corresponde.

Se analizó la sobrevida alejada a 10 años según el tipo de valva reparada y su relación con los síntomas preoperatorios, se examinó la incidencia de recurrencia de IM moderada-grave, el periodo de libertad de esta complicación según tipo de valva afectada y la necesidad de reintervención en el seguimiento. Las curvas de sobrevida libre de eventos se construyeron con el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en las curvas tiempo-evento entre ambos grupos se analizaron mediante log Rank test. Se consideró significación estadística con $p < 0,05$

RESULTADOS

Se incluyeron 457 pacientes. La edad promedio fue $64,9 \pm 12,2$ años y el 61,1% era de sexo masculino. Las características basales de la población están descriptas en la Tabla 1. Un total de 305 pacientes fueron asintomáticos o presentaban síntomas leves antes de la cirugía; el 83% tenía ritmo sinusal y la función ventricular fue normal (fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI, $>60\%$) en el 70% de los pacientes operados. La cirugía reparadora mitral se efectuó como procedimiento electivo en el 86,9% de los pacientes. Como procedimientos asociados, se realizó cirugía coronaria en el 24,9% y cirugía de Maze en el 14,4% de los casos.

Tabla 1. Características Basales de la población en estudio.

		n	%
Edad, años (n = 457)	<45	30	6,6
	45-60	119	26,0
	61-75	242	53,0
	>75	66	14,4
Fecha de Cirugía	PI: 2008-2013	179	41,6
	PII: 2014-2019	278	58,4
CRM		114	24,9
Plástica Tricúspide		26	5,7
Reemplazo de Aorta		5	1,1
Cierre de CIA		3	0,7
Cirugía de MAZE		66	14,4
Otras cirugías		8	1,8
Cirugía Electiva		397	86,9
Clase Funcional preop.	Asintomático	74	16,2
	II/III	241	52,7
	III/IV	142	31,1
Diabetes		37	8,1
Hipertensión Arterial		251	54,9
Dislipemias		184	40,3
Ritmo sinusal		380	83,2
Ritmo cardiaco	Fibrilación auricular	71	15,5
	Marcapasos Definitivo	6	1,3
FEVI	≥60%	321	70,2
	40-59%	121	26,5
	20-39%	13	2,8
	<20%	2	0,4
Insuficiencia Tricúspide	No o Leve	446	97,6
	Moderada o Grave	11	2,4
Valva Afectada	Posterior	275	60,6
	Anterior	84	18,5
	Dilatación anular	49	10,8
	Bivalva	46	10,1
Cambio Mixomatoso	No o Leve	21	4,6
	Moderado	354	78,0
	Grave	79	17,4
Calcificación de anillo		21	4,60

CRM: cirugía de revascularización miocárdica, CIA: comunicación inter-auricular. FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda

En la Tabla 2 se detallan los aspectos de técnica quirúrgica utilizada y los resultados hospitalarios tempranos. El porcentaje de reparación fue significativamente mayor en la valva posterior : 96,4 % (n = 275) que en la anterior/bivalva, 84,1% (n = 182) , p <0,001.

En el periodo I se efectuó resección valvar posterior, triangular o cuadrangular en la mayoría de los casos, el 47% (n = 222). En el periodo II se incrementó la

utilización de cuerdas artificiales (Gore-Tex sutures W.L.Gore&Associates Inc, Elkton Maryland), en el 40% (n = 183) de los pacientes, con menor resección y mayor respeto del tejido valvar como estrategia de reducción del prolapso. La mayoría de los pacientes fue intervenido a través de una esternotomía convencional, mientras que en el 12% (n = 55) se efectuó técnica quirúrgica mini invasiva. Se realizó anuloplastia en

la mayoría de los pacientes de esta serie, utilizando anillo protésico completo en el 82% de los casos, y más recientemente, se utilizó anillo protésico incompleto.

Al comparar el porcentaje de reparabilidad según los dos periodos de tiempo de la cirugía, no hubo diferencias significativas en la factibilidad de la reparación de la valva posterior: P I: 98,3% (n = 121) vs. P II: 95,1% (n = 157), p = 0,53. Por el contrario, la facti-

bilidad de reparar la valva anterior o bivalva a través del tiempo fue diferente: P 1: 62,1% (n=58) vs. P 2: 87,5% (n = 121), p = 0,04 (Fig. 1 a y b). Se destaca el aumento en el uso de cuerdas artificiales como técnica de elección para reducción del prolapso valvar durante el PII y la consiguiente disminución de las técnicas de resección triangular o cuadrangular, más usadas en la etapa inicial del estudio.

A: Técnicas quirúrgicas utilizadas	n	N	%
Tipo de anillo utilizado	Completo	364	82.5
	Incompleto	77	17.5
Cuerdas artificiales (PII)		183	40.0
Resección triangular Post. (PI)		121	25,1
Resección cuadrangular Posterior (PI)		101	21,6
Técnica de <i>sliding</i>		11	2,3
Tiempo de CEC (minutos)		123	RIC: 119-129
Tiempo de Clampeo (minutos)		101	RIC: 97-104

	Electivo (n = 397)	No electivo (n = 60)	Total (n = 457)	P*
Óbito 30 días	5 (1,3%)	6 (10%)	11 (2,4%)	<0,001
ARM	10 (2,5%)	4 (6,6%)	14 (3,1%)	0,08
ACV	4 (1%)	0 (0%)	4 (0,9%)	0,44
Diálisis	4 (1%)	6 (10%)	10 (2,2%)	<0,001

*electivos vs no electivos

ARM: asistencia respiratoria > 48hrs., ACV: accidente cerebro vascular, PI: Primer Periodo, P II: Segundo Periodo de tiempo de cirugías. CEC: circulación extracorpórea

Tabla 2. A Tipo de Técnicas quirúrgicas utilizadas. B resultados Hospitalarios

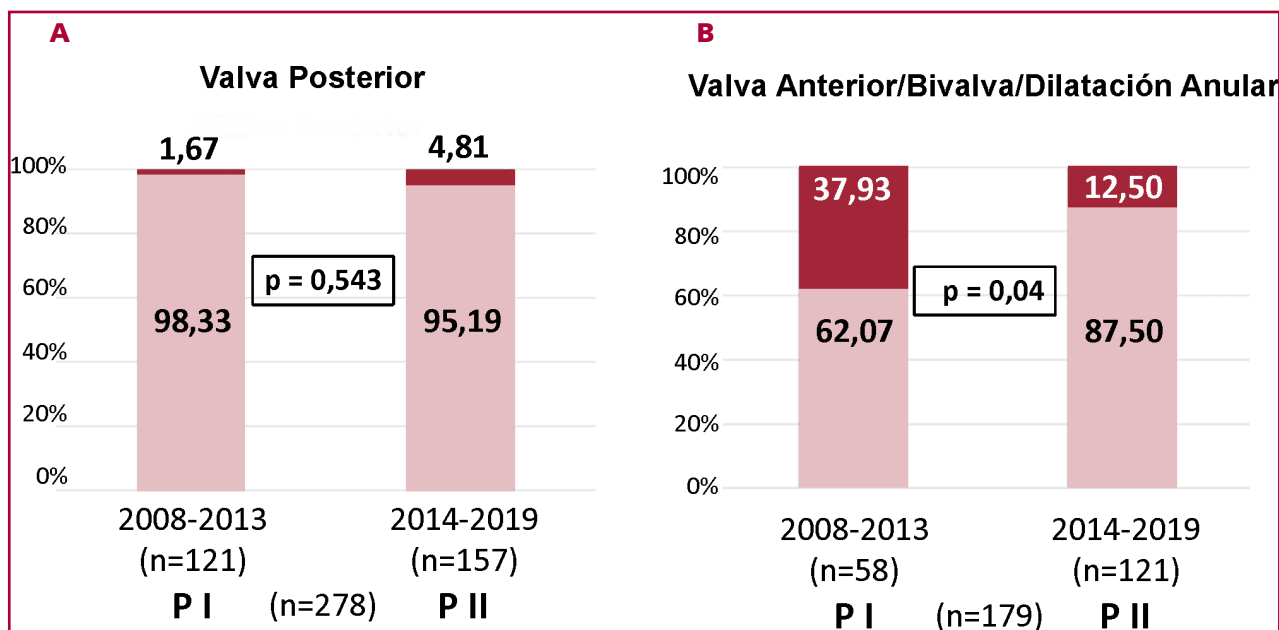


Fig. 1. A, factibilidad de reparación de valva posterior y B, de valva anterior y bivalva en dos periodos del tiempo del estudio. P I: primer periodo, PII: segundo periodo de tiempo. Color claro: porcentaje de pac en que se pudo efectuar reparación mitral exitosa. Color oscuro: porcentaje de pacientes en que no se efectuó reparación.

El estudio transesofágico intraoperatorio post reparación registró un 72,3% (330/457) de los pacientes sin IM residual, un 23,5% (107/457) con IM leve, en 2,4% (12/457) con IM residual moderada y en 1,8% (8/457) con IM grave.

El porcentaje de conversión a reemplazo valvular en el quirófano fue del 8,5% (39/457); cabe destacar que, en algunos casos, fue decisión del cirujano actuante proceder con el reemplazo valvular directamente sin evaluación ecocardiográfica intraoperatoria. El seguimiento clínico fue completo en el 98,7% de los pacientes, mediana 3,0 años (RIC 4,1 años). La sobrevida alejada a 10 años de seguimiento fue superior al 90% para el grupo total de pacientes. No existió diferencia significativa en la sobrevida alejada según el tipo de valva reparada: valva anterior $94 \pm 2,2\%$ vs. valva posterior $95 \pm 2,1\%$, $p=0,54$ (Fig. 2a). Los pacientes con disnea clase funcional NYHA III-IV ($n=142$, el 31%), la mayor parte de ellos con FEVI $< 60\%$, tuvieron mayor riesgo de mortalidad en el seguimiento: $13,9 \pm 4,1\%$ vs. $2,7 \pm 1,2\%$, Log-Rank test $p=0,001$ (Fig. 2b).

El seguimiento ecocardiográfico fue completo en el 84,3% de los pacientes. Cabe destacar que en más del 95% de los pacientes intervenidos se obtuvo un estudio ecocardiográfico inicial dentro de los treinta días del postoperatorio. En el seguimiento alejado se registró una incidencia de IM moderada-grave del 4,7% (18/376); 15 de los 18 desarrollaron IM moderada y 3 IM grave. El riesgo de recurrencia de IM moderada-grave a 10 años fue del $14,6 \pm 4,3\%$; la libertad de recurrencia fue del $90 \pm 3,4\%$ en los pacientes con afectación de la valva posterior y del $80 \pm 8,5\%$ para el grupo con afectación de valva anterior; $p=0,97$. (Fig. 3 a y 3 b)

Los cambios mixomatosos en válvulas mitrales reparadas fueron considerados moderados en el 78%

($n=354$) y severos (Enfermedad de Barlow) en el 17,4% ($n=79$); en el resto de los pacientes estos cambios fueron considerados leves (deficiencia fibroelástica). Por último, el riesgo alejado de reintervención post reparación fue del $4,7\% \pm 3,3\%$.

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que la cirugía reparadora de la válvula mitral mejora sustancialmente los resultados y reduce la mortalidad de los pacientes con IM grave por enfermedad degenerativa. (8) Además, este tipo de cirugía de preservación se ha relacionado con una reducción del riesgo de tromboembolismo y con una mejora en la sobrevida alejada, incluso en pacientes de edad avanzada. (9,10)

Este es un estudio retrospectivo sobre un grupo consecutivo de 457 pacientes con IM grave de tipo degenerativo en quienes se realizó cirugía reparadora de la VM. Se realizó seguimiento clínico en la gran mayoría de los pacientes, y se comprobó una sobrevida a 10 años del 95%, sin diferencia significativa según el tipo de valva reparada. Watt y col. sugieren, en un estudio multicéntrico de seguimiento alejado, que la cirugía plástica de la VM restaura la expectativa de vida prevista para la población general, independientemente de la edad. (11) La cirugía reparadora temprana en el paciente asintomático sin complicaciones, es decir sin la presencia de dilatación y/o disfunción ventricular, sin fibrilación auricular o hipertensión pulmonar, se asocia con una mayor sobrevida libre de eventos cardiovasculares en el seguimiento a 10 años. (12) Hannan y col. en un reciente meta análisis, demostraron que este grupo de pacientes con IM grave, asintomáticos y sin compromiso de la función ventricular, tienen una

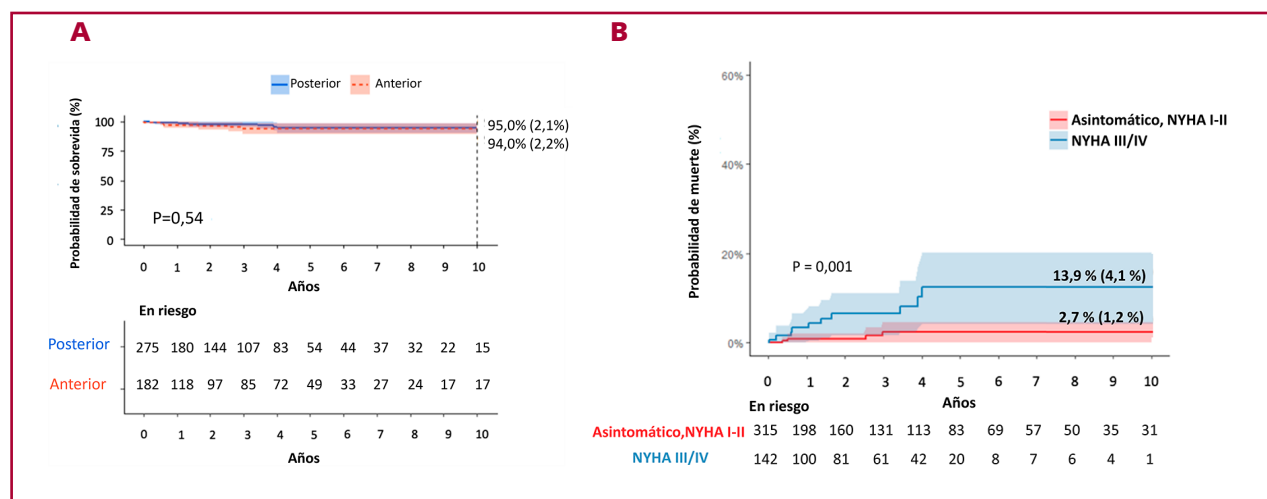


Fig. 2 A. Sobrevida alejada según tipo de valva reparada y **B.** Riesgo de mortalidad al seguimiento según presencia de síntomas clínicos preoperatorios.

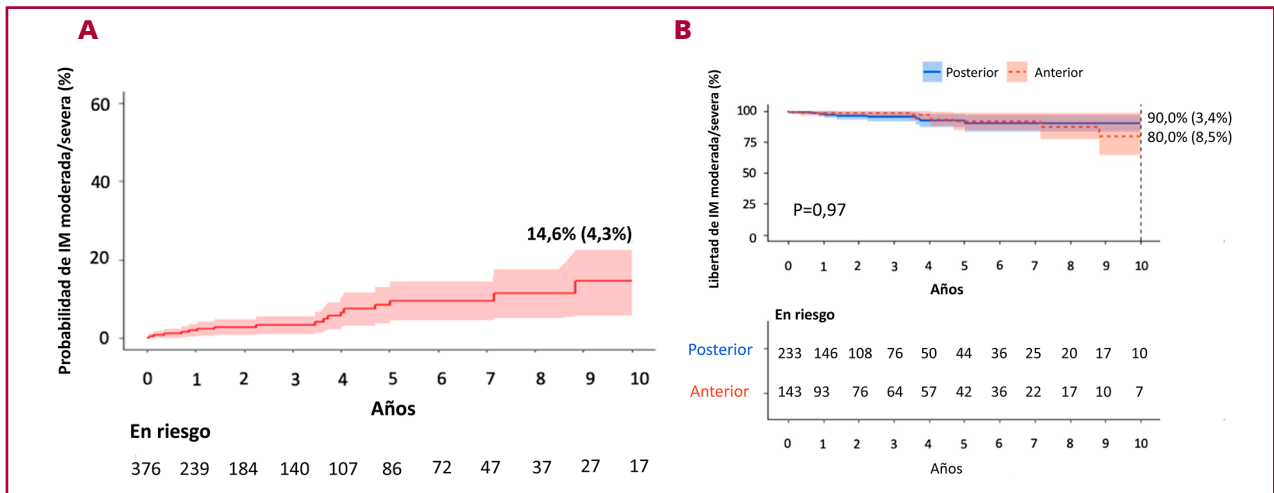


Fig. 3. A. Riesgo de recurrencia de Insuficiencia mitral moderada-grave y **B.** Periodo de libertad de insuficiencia mitral moderada-grave según tipo de valva reparada al seguimiento alejado

mejor sobrevida alejada que el grupo de pacientes sometidos a reemplazo valvular. (13) Las recientes guías de la ACC/AHA recomiendan la cirugía temprana en este grupo de pacientes siempre y cuando se pueda realizar una reparación valvular con un 95% de éxito y una mortalidad hospitalaria no superior al 1%. (14) En nuestra serie más del 65% de los pacientes operados fueron considerados asintomáticos o con síntomas leves y con una FEVI superior al 60%; esto demuestra la tendencia de nuestro grupo a indicar la cirugía en las etapas iniciales de la enfermedad mitral degenerativa. El análisis de los resultados del periodo más reciente (PII) demuestra que en este grupo de pacientes la factibilidad de reparación fue del 92,5% con una mortalidad hospitalaria del 1,3%. Enriquez-Sarano y col. en su ya clásica publicación, identificaron predictores cuantitativos con valor pronóstico para sobrevida alejada, muy relacionados con el momento quirúrgico y con la presencia de signos preoperatorios de disfunción ventricular izquierda, que afectan negativamente la sobrevida alejada post reparación. (15)

Nuestro grupo, en un reporte anterior de pacientes con IM grave, identificó al grado de disnea preoperatoria como un predictor independiente de menor sobrevida alejada en el análisis multivariado. (16) En esta serie los pacientes con clase funcional III-IV (el 31%), la mayor parte de ellos con disfunción ventricular izquierda tuvieron mayor riesgo de mortalidad alejada, datos que coinciden con la mayoría de las publicaciones sobre reparación de VM y disfunción ventricular. (17)

La patofisiología de la IM y el tipo de valva comprometida son factores que afectan la durabilidad de la reparación en la enfermedad mitral de tipo degenerativo. (18) Varios grupos quirúrgicos describen que el tratamiento del prolapso de valva posterior tiene superiores resultados comparado a los de valva anterior

o bivalva. (19) Esto último permite suponer reparación exitosa y ha sido motivo de indicación del tratamiento quirúrgico en forma precoz cuando el compromiso estaba localizado en la valva posterior. (20) Similares resultados obtuvimos en la etapa inicial de nuestra experiencia, en que los pacientes con plástica mitral secundaria a enfermedad degenerativa de la valva posterior tuvieron mayor sobrevida y una menor incidencia de reoperación en el seguimiento alejado. (21)

En los últimos años, esto ha cambiado debido al desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, como la utilización de cuerdas artificiales y el empleo de nuevos conceptos técnicos, como respetar en vez de resear tejido valvar. Este nuevo enfoque permitió aumentar la factibilidad de reparar con éxito los casos complejos con compromiso difuso de ambas valvas mitrales. (22) Cetinkaya y col. demostraron que, en pacientes con IM por prolapso de valva posterior, la utilización de cuerdas artificiales sin resección valvar fue superior a las técnicas tradicionales de resección. (23) Similares resultados fueron publicados por varios grupos quirúrgicos. (24-26) En nuestra serie se evidencia el cambio en la técnica quirúrgica a través del tiempo: realizamos resección valvar en la etapa inicial y en los últimos años utilizamos cuerdas artificiales en la mayoría de nuestras cirugías de reparación, lo que se acompañó de un significativo aumento en la factibilidad de reparar con éxito el prolapso de valva anterior y bivalva. (PI: 62% vs PII: 87%, $p = 0,04$). Si bien la factibilidad de efectuar una correcta reparación mitral avalaría la indicación de cirugía precoz, es muy importante considerar la incidencia de recurrencia de la IM en el seguimiento alejado. Aunque algunas series han demostrado que la necesidad de reoperación post reparación tiene una incidencia del 0,5 % al 1% anual, esta no parece ser una forma completa de analizar esta complicación. (27,28)

El seguimiento ecocardiográfico y la detección de IM moderada-grave es la única forma de evaluar su incidencia, analizar el mecanismo de recurrencia, poder identificar predictores y evaluar el impacto de esta sobre el remodelado ventricular y sobre la sobrevida alejada. (29) Suri y col. demostraron que la recurrencia de IM moderada o mayor post reparación tiene una incidencia del 13,3% a 15 años de seguimiento con una necesidad de reintervención del 6,9%. Esto último fue un predictor negativo de remodelado ventricular y menor sobrevida alejada (HR: 1,72). Los autores destacan que la incidencia de recurrencia en su serie es marcadamente menor en los últimos años, producto del empleo de las nuevas técnicas quirúrgicas. (30) En nuestra serie se identificaron 18 (4,7%) pacientes con recurrencia de IM moderada-grave en el seguimiento ecocardiográfico alejado luego del estudio inicial realizado dentro de los 30 días del postoperatorio. No se encontró diferencia significativa en el periodo de libertad de IM moderada-grave según el tipo de valva reparada en esta serie. El riesgo de recurrencia de IM moderada – grave a 10 años fue del 14,6%, cifra compartida por la mayoría de las publicaciones.

Este estudio tiene las limitaciones de ser observacional, retrospectivo y de un único centro, y no se pueden descartar sesgos de selección en la indicación quirúrgica. Se pudo efectuar un seguimiento clínico, presencial o telefónico, en la mayoría de los pacientes; sin embargo, el seguimiento ecocardiográfico solo fue posible en 84% de los pacientes, lo cual limita la posibilidad de identificar predictores independientes de recurrencia de IM.

CONCLUSIONES

En la mayoría de los pacientes con IM grave de tipo degenerativo fue posible efectuar una cirugía de reparación valvular exitosa. La sobrevida alejada de los pacientes fue elevada y la incidencia de recurrencia de IM moderada-grave en el seguimiento ecocardiográfico fue baja. La presencia de síntomas preoperatorios de insuficiencia cardíaca fue un indicador independiente de menor sobrevida alejada. La utilización de cuerdas artificiales como técnica de reparación en la última etapa del estudio, mejoró en forma significativa la factibilidad de reparar el prolapsos de valva anterior y bivalva.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Chikwe J, Toyoda N, Anyanwu AC, Itagaki S, Egorova NN, Boateng P, et al. Relation of mitral valve surgery volume to repair rate, durability, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2397–406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.026>

2. Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-analysis comparing mitral valve repair versus replacement for degenerative mitral regurgitation across all ages. *Am J Cardiol* 2019; 123:446–53. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.10.024>
3. David TE, David CM, Tsang W, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Long-Term Results of Mitral Valve Repair for Regurgitation Due to Leaflet Prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1044–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.052>
4. Gillinov M, Mick S, Suri RM. The specialty of mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2407–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.01.059>
5. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, Grigioni F, Suri RM, Avierinos JF, et al, for the MIDA (Mitral Regurgitation International Database) Investigators. Twenty-year outcome after mitral repair versus replacement for severe degenerative mitral regurgitation: analysis of a large, prospective, multicenter, international registry. *Circulation* 2017;135:410–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023340>
6. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA. Recommendation for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:303–71. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.01.007>
7. Anyanwu AC, Adams DH. Etiologic Classification of Degenerative Mitral Valve Disease: Barlow's Disease and Fibroelastic Deficiency. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 19:90–6, 2007
8. Enriquez-Sarano M, Akins CW, Vahanian A. Mitral regurgitation. *Lancet* 2009; 373:1382–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60692-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60692-9)
9. Shuhaiber J, Anderson RJ. Meta-analysis of clinical outcomes following surgical mitral valve repair or replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:267–75. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.11.014>
10. Gillinov AM, Blackstone EH, Nowicki ER, Slisat Korn W, Al-Dossari G, Johnston DR, et al. Valve repair versus valve replacement for degenerative mitral valve disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:885–93, 893.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.11.039>
11. Watt T, Brescia A, Murray S, Burn M, Wisniewski A, Romano M, et al, on behalf of the Michigan Mitral Research Group (MMRG) Degenerative Mitral Valve Repair Restores Life Expectancy. *Ann Thorac Surg* 2020;109:794–801. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.07.014>
12. Montant P, Chenot F, Robert A, Vancraeynest D, Pasquet A, Gerber N, et al. Long-term survival in asymptomatic patients with severe degenerative mitral regurgitation: A propensity score-based comparison between an early surgical strategy and a conservative treatment approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:1339–48. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.046>
13. Hannan E, Samadashvili Z, Smith C, Lahey S, Gold S, Jordan M, et al. Mitral valve repair versus replacement for patients with preserved left ventricular function without heart failure symptoms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157:1432–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.08.091>
14. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Gentile F, et al 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology /American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021;143:e35–e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000960>
15. Enriquez-Sarano M, Avierinos JF, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Capps M, Nkomo V, et al. Quantitative determinants of the outcome of asymptomatic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2005;352:875–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041451>
16. Vaccarino G, Piccinini F, Vrancic M, Raich H, Thierer J, Navia D ¿La gravedad de los síntomas preoperatorios es predictora de riesgo en la cirugía de la insuficiencia mitral? *Rev Argent Cardiol* 2009;77:101–7.

17. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, Brennan JM, Prager RL, Gammie JS. Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1904-11. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.07.062>
18. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Christie D, Rakowski H. A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1242-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.06.046>
19. David TE, Ivanov J, Armstrong S, Rakowski H. Late outcomes of mitral valve repair for floppy valves: implications for asymptomatic patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1143-52. <https://doi.org/10.1067/mtc.2003.406>
20. Perier P, Hohenberger W, Lakew F, Diegeler A. Prolapse of the posterior leaflet: resect or respect. *Ann Cardiothorac Surg* 2015;4:273-7. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2014.11.16>
21. Vrancic M, Piccinini, Camporrotondo M, Espinoza J, Navia D. Resultados a largo plazo de la plástica mitral en enfermedad degenerativa: prolapso posterior versus anterior o bivalvar. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:409-15. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v82.i5.4662>
22. Mazine A, Verma S, Yanagawa B. Mitral valve repair with resection versus neochordae: a call for high-quality evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:601-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.10.034>
23. Cetinkaya A, Bär S, Hein S, Bramlage K, Bramlage P, Schönburg M, et al. Mitral valve repair for posterior leaflet prolapse: Long-term comparison of loop implantation vs resection. *J Card Surg* 2019;1-10. <https://doi.org/10.1111/jocs.14388>
24. David TE, Armstrong S, Ivanov J. Chordal replacement with polytetrafluoroethylene sutures for mitral valve repair: a 25-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145:1563-9. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.05.030>
25. Falk V, Seeburger J, Czesla M, Borger MA, Willige J, Kuntze T, et al. How does the use of polytetrafluoroethylene neochordae for posterior mitral valve prolapse (loop technique) compare with leaflet resection? A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1200-6. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.07.028>
26. Bourguignon T, Mazine A, Laurin C, Bouchard D, Demers P, Pellerin M. Repair of anterior mitral leaflet prolapse: comparison of mid-term outcomes with chordal transposition and chordal replacement techniques. *J Heart Valve Dis* 2016;25:187-94.
27. Suri RM, Schaff HV, Dearani JA, Sundt TM 3rd, Daly RC, Mullany CJ, et al. Survival advantage and improved durability of mitral repair for leaflet prolapse subsets in the current era. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:819-26. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.03.091>
28. Mohty D, Orszulak TA, Schaff HV, Avierinos JF, Tajik JA, Enriquez-Sarano M. Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation* 2001;104: I1-7. <https://doi.org/10.1161/hc37t1.094903>
29. Stevens LM, Basmadjian AJ, Bouchard D, El-Hamamsy I, Demers P, Carrier M, et al. Late echocardiographic and clinical outcomes after mitral valve repair for degenerative disease. *J Card Surg* 2010;25:9-15. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2009.00897.x>
30. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, Michelena HI, Huebner M, Nishimura RA, et al. Effect of Recurrent Mitral Regurgitation Following Degenerative Mitral Valve Repair: Long-Term Analysis of Competing Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:488-98. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.098>

Programas de ejercicio físico en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias y/o infarto de miocardio: Una revisión de revisiones sistemáticas

Physical Exercise Programs in Patients with Coronary Artery Disease and/or Myocardial Infarction: A Review of Systematic Reviews

BRUNO BIZZAZERO-PERONI¹, VALENTINA DÍAZ GOÑI²

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue conocer la influencia de programas de ejercicio físico y sus características de prescripción (frecuencia, intensidad, tipo y tiempo) sobre variables de la rehabilitación cardíaca en pacientes con enfermedad coronaria y/o infarto de miocardio. Realizamos una revisión de revisiones sistemáticas y metaanálisis en PubMed y Web of Science, con artículos publicados hasta el 1 de febrero de 2020. Se identificaron un total de 3902 artículos, de los cuales se seleccionaron 19. Se utilizó 'A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2' para evaluar la calidad de los estudios incluidos. Dieciséis estudios poseían una calidad moderada-alta. Programas de ejercicio físico (i.e. entrenamiento de fuerza, entrenamiento por intervalos de alta intensidad, entrenamiento continuo de moderada intensidad y taichí) resultaron beneficiosos en la rehabilitación cardíaca de pacientes con enfermedad de las arterias coronarias y/o infarto de miocardio. Además, se encontró evidencia sobre los mejores rangos de las características de prescripción del entrenamiento para dos programas de ejercicio físico.

Palabras claves: Enfermedad de las arterias coronarias - Infarto de miocardio - Ejercicio - Rehabilitación cardíaca - Terapia con ejercicio

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the influence of exercise programs and how they are prescribed (frequency, intensity, type and time) on the variables of cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease or myocardial infarction. We conducted a review of systematic reviews and meta-analyses through a search in PubMed y Web of Science of the articles published until February 1, 2020. Of 3902 articles identified, 19 were selected. The quality of the studies included was evaluated with A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2. The quality of the studies was moderate-high. Exercise programs (strength training, high-intensity interval training, moderate intensity continuous training and Tai Chi) were beneficial for cardiac rehabilitation of patients with coronary artery disease or myocardial infarction. We present evidence of the best way of prescribing two exercise training programs.

Key words: Coronary artery disease - Myocardial infarction - Exercise - Cardiac rehabilitation - Exercise therapy

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de las arterias coronarias (EAC) afecta a 17,5 millones de personas cada año, (1) y es la primera causa de muertes a nivel mundial, con un pronóstico de 9,2 millones de fallecimientos para el año 2030. (2) Mientras que más de 7 millones de personas en todo el mundo experimentan cada año un infarto de miocardio (IM), con un riesgo de 10% de mortalidad y 20% de otro IM. (3) Las actuales cifras de prevalencia y mortalidad

por EAC y/o IM, con un pronóstico de aumento para los próximos años, suponen un problema socio-sanitario de primer orden. (2,3)

La rehabilitación cardíaca (RC) es una herramienta para el tratamiento y la prevención secundaria de enfermedades cardíacas. (4, 5) Es recomendable la inclusión de un programa de ejercicio físico (PEF) dentro de la RC como factor principal para el éxito de esta. (6) De hecho, la RC que incluye un PEF se asocia con mejoras en mortalidad cardiovascular y

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:539-547. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20465>

Recibido: 04/08/2021 - Aceptado: 19/10/2021

Dirección para separatas: Bruno Bizzazero Peroni - Ituzzaingó 667 - 40000-Rivera, Uruguay - E-mail: brunobpru@gmail.com

Fuentes de apoyo: ninguna

¹ Instituto Superior de Educación Física, Universidad de la República, Rivera, Uruguay

² Instituto Superior de Educación Física, Universidad de la República, Maldonado, Uruguay

riesgo de hospitalizaciones cardíacas en pacientes con EAC y/o IM. (6) Por ello, la RC con un PEF resulta crucial para reducir estas cifras y mejorar la salud de los pacientes. (4)

El PEF se incluye y fundamenta como un elemento principal en la prevención secundaria de la RC para pacientes con EAC y/o IM, aunque no hay un consenso establecido sobre qué tipos de PEF plantean mayores beneficios y son los más adecuados para esta población. (7) Por lo tanto, es clave identificar las diferentes posibilidades del PEF y cuáles presentan mayores beneficios en la RC. Para ello resulta imprescindible detallar el PEF, lo que supone la delimitación de 4 elementos que son esenciales en la medida de los efectos del entrenamiento: frecuencia, intensidad, tipo y tiempo (FITT). (8) Los componentes del principio FITT constituyen la dosis, prescripción o cantidad de ejercicio físico para mejorar la salud. (9) Según el *American College of Sports Medicine*, los eventos de riesgo de las enfermedades cardiovasculares pueden ser reducidos con la prescripción segura y efectiva del PEF a través del principio FITT según la etapa y estado de la enfermedad. (8) Varias frecuencias, intensidades, tipos y tiempos del PEF se han propuestos en la RC. (10)

Los elementos FITT del entrenamiento aeróbico continuo de moderada intensidad (MICT) y de otros tipos de PEF aún deben ser analizados de forma sistemática para proporcionar información clínicamente relevante con respecto a la fisiopatología de la recuperación en esta población. Hay una necesidad de comprender qué combinación de los elementos FITT es más eficiente para optimizar las adaptaciones del entrenamiento en esta población. (11)

En la literatura científica existe heterogeneidad de entrenamientos, y a su vez, poco análisis de los efectos de los elementos FITT sobre la RC. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es identificar qué PEF y elementos FITT resultan más efectivos y beneficiosos sobre variables de la RC para pacientes con EAC y/o IM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta revisión de revisiones sistemáticas se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la Colaboración Cochrane (12). Este enfoque se recomienda cuando se intenta resumir, sintetizar y comparar resultados de la investigación de revisiones sistemáticas para proporcionar evidencia relevante a los tomadores de decisiones clínicas. (12) Debido a la heterogeneidad significativa dentro de las revisiones sistemáticas incluidas, no se evaluaron los efectos agrupados y se proporcionan fundamentalmente resultados descriptivos.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica de revisiones hasta el 1 de febrero de 2020 en las bases de datos *PubMed* y *Web of Science* (WOS). Se incluyeron revisiones sistemáticas y/o metaanálisis que examinaran efectos del PEF y su principio FITT sobre la RC de personas con EAC y/o IM.

La búsqueda en WOS se realizó con palabras claves para definir patología, intervención, idioma del estudio y tipo de artículo: '*coronary artery disease*' OR '*myocardial infarction*'

AND '*exercise*' OR '*exercise therapy*' OR '*exercise training programs*' OR '*exercise rehabilitation*' OR '*physical training*' OR '*exercise training*' OR '*exercise protocol*' OR '*exercise prescription*' OR '*cardiac rehabilitation*' AND '*English*' OR '*Spanish*' AND '*review*'.

Al realizar la búsqueda en *PubMed* se utilizaron los términos *MeSH* (Medical Subject Heading) para definir la patología cardíaca y la intervención mediante ejercicio físico. La combinación fue la siguiente: '*coronary artery disease*' [MeSH] OR '*myocardial infarction*' [MeSH] AND '*exercise*' [MeSH] OR '*exercise therapy*' [MeSH] OR '*cardiac rehabilitation*' [MeSH]. En todos los términos *MeSH* se utilizó la opción restringir al tema principal como función de búsqueda. Además, se seleccionaron como criterios para la búsqueda: estudios de revisiones sistemáticas y/o metaanálisis, publicados en inglés o español, a texto completo, y en población humana.

Criterios de inclusión/exclusión

Para ser seleccionados en esta revisión, los artículos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: (1) estudios de PEF en la RC de personas con EAC y/o IM; (2) que analicen la influencia de ese PEF en la prevención secundaria de la RC; (3) en inglés o español, en texto completo, publicados en las bases de datos seleccionadas; y, (4) en modalidad de revisión sistemática y/o metaanálisis.

Además, los criterios de exclusión fueron los siguientes: (1) investigaciones sobre pacientes cardíacos que no incluyan EAC o IM; (2) revisiones que no expresen resultados específicos sobre EAC o IM en cuanto al PEF; (3) estudios que no especifiquen y analicen al menos uno de los elementos del principio FITT sobre prescripción del ejercicio físico; (4) revisiones en los que los resultados surjan de la combinación de EAC o IM con otra patología; y, (5) artículos que expresen resultados en base a estudios en animales.

Identificación de estudios

Siguiendo los procedimientos de la estrategia de búsqueda y después de combinar los resultados obtenidos en ambas bases de datos se identificaron 3902 artículos, 3316 una vez eliminados los duplicados (Fig. 1). En base a los criterios de inclusión/exclusión, dos revisores (BBP y VDG) realizaron el siguiente procedimiento de selección: (1) fase de cribado aplicada a título y resumen; (2) búsqueda de texto completo y evaluación de elegibilidad de los artículos seleccionados después del paso anterior. En caso de duda sobre inclusión de estudios, se consultó a un tercer revisor. La figura 1 muestra gráficamente el flujo del proceso de búsqueda según la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). (13)

Extracción de datos

Dos revisores (BBP y VDG) recopilaron los datos que incluyeron: tipo de estudio, objetivos, años de búsqueda, criterios de inclusión, cantidad de intervenciones incluidas en la revisión sistemática y/o metaanálisis, características del PEF (frecuencia/duración, intensidad, tipo y tiempo), resultados sobre variables analizadas y conclusiones (ver tabla S1). Las diferentes variables analizadas en los estudios incluidos se presentan en la tabla S2.

Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad metodológica se evaluó utilizando la herramienta *Assessment of Multiple Systematic Reviews 2* (AMSTAR-2), instrumento validado para la evaluación crítica de revisiones sistemáticas que incluyan ensayos aleatorizados y no aleatorizados. (14) AMSTAR-2 es un cuestionario que contiene

16 dominios con opciones de respuesta: “sí” (resultado es positivo), “sí parcial” (adherencia parcial al estándar), o “no” (no se cumplió el estándar). (14) Siete dominios son considerados críticos dado que pueden afectar sustancialmente la validez de una revisión y sus conclusiones, y 9 dominios son considerados no críticos (Tabla 1). De las debilidades en estos dominios surgen cuatro niveles de confianza: alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), moderada (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) y críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas). (14) Los autores realizaron la valoración de confianza de los estudios utilizando la lista

de verificación en línea AMSTAR-2. (15) Cada una de las revisiones incluidas fue evaluada por dos revisores, siendo las evaluaciones discutidas y acordadas por ambos. La tabla 1 resume la evaluación de calidad de las diferentes revisiones sistemáticas y/o metaanálisis incluidos.

RESULTADOS

Características de los artículos incluidos

Se incluyeron un total de 19 estudios (Figura 1). La tabla 1 indica los niveles de confianza AMSTAR-2. La calidad general de los estudios incluidos fue moderada-

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica (AMSTAR-2) de los estudios incluidos.

Estudios	Dominios / Ítems																NC
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Gomes-Neto (2015) (16)	Sí	S/P	Sí	S/P	Sí	Sí	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	S/P	Sí	A
Hannan (2018) (17)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	A
Haykowsky (2011) (18)	Sí	S/P	Sí	S/P	Sí	Sí	S/P	Sí	S/P	No	Sí	Sí	Sí	Sí	S/P	Sí	A
Kraal (2011) (19)	Sí	Sí	Sí	S/P	Sí	Sí	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	A
Liu (2018) (20)	Sí	S/P	Sí	S/P	Sí	Sí	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	S/P	Sí	A
Long (2018) (21)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí	A
Pattyn (2018) (22)	Sí	S/P	Sí	S/P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	A
Yang (2018) (23)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí	A
Cramer (2015) (24)	Sí	S/P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	N/A	N/A	Sí	Sí	N/A	Sí	M
Elliott (2014) (25)	Sí	S/P	Sí	S/P	No	No	S/P	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	N/A	Sí	M
Hollings (2017) (26)	Sí	Sí	Sí	S/P	No	No	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	S/P	Sí	M
Karagiannis (2016) (27)	Sí	S/P	Sí	S/P	Sí	No	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí	M
Liou (2016) (28)	Sí	S/P	Sí	S/P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	M
Snoek (2013) (29)	Sí	S/P	Sí	S/P	Sí	Sí	Sí	S/P	Sí	No	N/A	N/A	Sí	Sí	N/A	Sí	M
Valkeinen (2010) (30)	Sí	S/P	Sí	S/P	No	Sí	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	S/P	No	M
Yamamoto (2016) (31)	Sí	S/P	Sí	S/P	Sí	No	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	M
Lawler (2011) (32)	Sí	S/P	Sí	No	No	Sí	S/P	S/P	S/P	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	B
Pattyn (2014) (33)	Sí	S/P	Sí	No	No	Sí	S/P	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	N/A	Sí	B
Oliveira (2014) (34)	Sí	S/P	Sí	S/P	Sí	Sí	S/P	Sí	No	No	N/A	N/A	No	S/P	N/A	Sí	BC

A: alta; B: baja; BC: baja crítica; M: moderada; NC: nivel de confianza.

AMSTAR-2 contiene 7 dominios críticos (ítems 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15) y 9 dominios no críticos que pueden ser calificados como “sí”, “sí parcial” (S/P), “no” o “no aplica” (N/A): 1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO? 2. ¿El reporte contiene una declaración explícita de que los métodos fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo? 3. ¿Los autores explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión? 4. ¿Los autores usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva? 5. ¿Los autores realizaron la selección de estudios por duplicado? 6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado? 7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? 8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? 9. ¿Los autores usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión? 10. ¿Los autores reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión? 11. Si se realizó meta-análisis, ¿los autores usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? 12. Si se realizó meta-análisis, ¿los autores evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? 13. ¿Los autores consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? 14. ¿Los autores proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? 15. Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? 16. ¿Los autores informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?

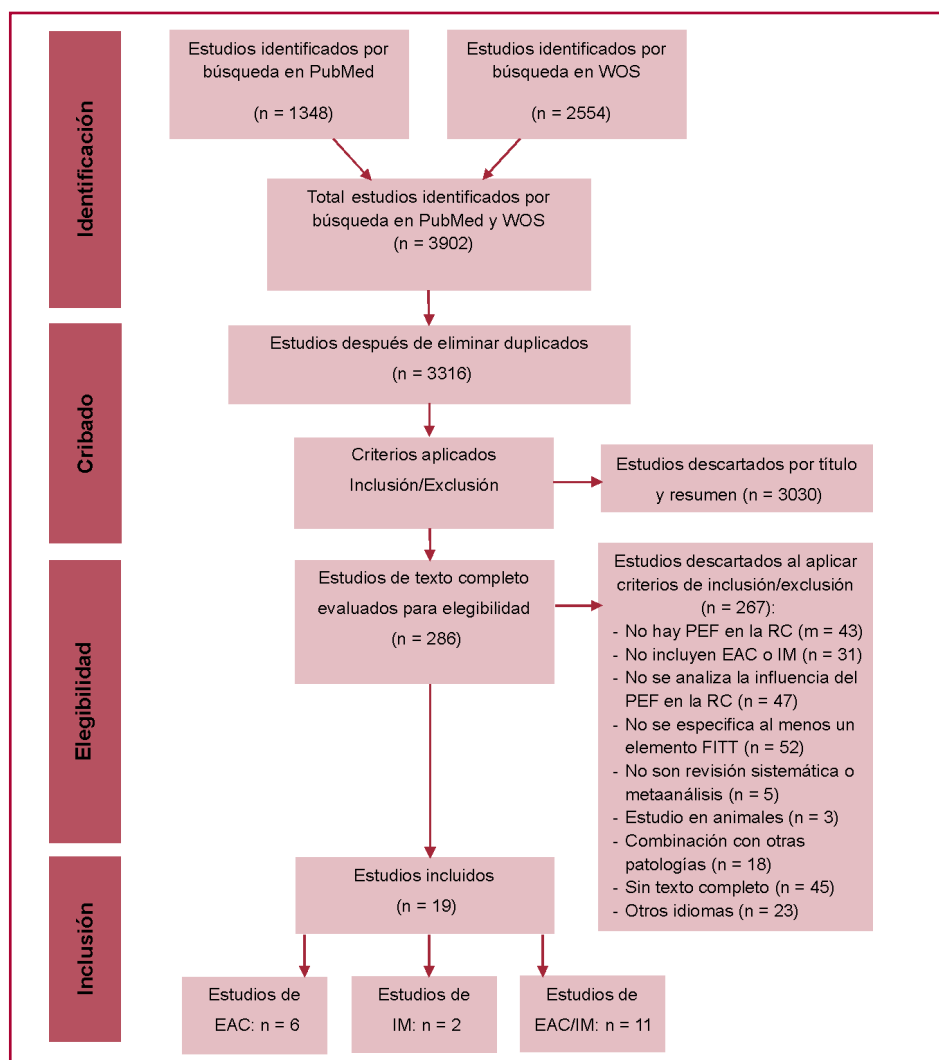


Fig. 1. Diagrama de flujo según PRISMA para la selección de revisiones sistemáticas y metaanálisis

WOS: Web of Science. PEF: programa de ejercicio físico. RC: rehabilitación cardíaca. EAC: enfermedad de las arterias coronarias. IM: infarto de miocardio. FITT: frecuencia, intensidad, tipo y tiempo

alta. De los 19 estudios, 8 presentaron nivel de confianza alto, 8 nivel de confianza moderado, 2 nivel de confianza bajo, y 1 nivel de confianza críticamente bajo.

Un resumen de los estudios incluidos se presenta en la tabla S1. Tres estudios son revisiones sistemáticas y 16 contienen revisiones sistemáticas y metaanálisis. Seis estudios centraron sus análisis en pacientes con EAC, (18,19,21,22,27,33) 2 en pacientes con IM, (18,32) y 11 incluyeron ambas patologías. (16,17,34,20,23,25,26,28-31)

Todos los estudios analizaron los efectos del PEF sobre variables de la RC para pacientes adultos (rango edad media: 48-79 años). En 15 estudios se analizaron los efectos del PEF sobre componentes de la condición física, (16,17,27,28,30,31,33,19-26) en 7 sobre factores de riesgo cardiovascular, (20,22,24,25,28,29,33) en 4 sobre componentes psicosociales, (16,20-22) en 4 sobre la función cardíaca, (18,22,32,34) y en 3 sobre parámetros cardiorrespiratorios (22,23,29) (ver tabla

S2). Además, en 3 estudios se analizaron los efectos del PEF sobre la mortalidad, (21,24,32) en 2 sobre eventos cardíacos adversos (21,24) y en 1 sobre costo económico de salud. (21)

Al precisar el tipo de PEF utilizado, 2 estudios compararon entrenamiento de fuerza (solo o combinado con MICT) y MICT, (26,30) 1 estudio incluyó exclusivamente entrenamiento de fuerza, (31) 1 estudio centró su análisis en entrenamiento excéntrico, (27) 6 estudios compararon entre entrenamiento por intervalos de alta intensidad (HIIT) y MICT, (16,17,22,25,28,33) 1 estudio incluyó HIIT y MICT sin realizar comparación entre PEF, (32) 5 centraron su análisis exclusivamente en MICT, (18,19,21,29,34) 2 analizaron el entrenamiento de taichi (20,23) y 1 examinó la influencia del entrenamiento de yoga (24) (ver tabla S3).

En cuanto a los elementos FITT, 1 estudio analizó los efectos de la frecuencia (19), 6 estudios analizaron la duración, (17-19,22,30,32) 2 examinaron la influencia

de la intensidad, (19,22) 1 estudio comparó según tipo de ejercicio físico (22) y 2 analizaron efectos del tiempo. (19,22) Todos los estudios realizaron análisis sobre variables de la RC según el tipo de PEF (ver tabla S4).

Efectos del PEF por tipo de enfermedad cardíaca

Enfermedad de las Arterias Coronarias

Diecisiete estudios analizaron los efectos del PEF en pacientes con EAC. (16,17,27-31,33,34,19-26) Se encontraron mejoras sobre ansiedad, calidad de vida, (20) capacidad aeróbica, (16,17,20,22,25,26,28,30,31) depresión, (20) vasodilatación mediada por flujo, (22) fracción de eyección del ventrículo izquierdo, (22) frecuencia cardíaca pico (22), frecuencia cardíaca de recuperación, (22,29) frecuencia cardíaca de reposo, (22,28) fuerza muscular, (26,31) nivel de lípidos, nivel de glucosa, pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno, (22) pendiente de eficiencia ventilatoria, (22,33), peso corporal, (22,28,33) primer umbral ventilatorio, (22,33) pulso de oxígeno (22) y presión sanguínea. (22)

Infarto de Miocardio

Trece estudios analizaron los efectos del PEF en pacientes con IM. (16,17,31,32,34,18,20,23,25,26,28-30) Se encontraron mejoras sobre ansiedad, calidad de vida, (20) capacidad aeróbica, (16-18,20,25,26,28,30,31), depresión, (20) fracción de eyección del ventrículo izquierdo, (18) fuerza muscular, (26,31) mortalidad cardíaca, mortalidad cardiovascular, mortalidad por toda causa, re-infarto y volúmenes de fin de sístole y fin de diástole. (18)

Efectos de los elementos FIIT

Duración/Frecuencia

Duración

Para PEF realizados con HIIT, en 1 estudio de alta calidad se observó que programas de intervención entre 7-12 semanas obtuvieron una mejoría más pronunciada sobre la capacidad aeróbica (consumo de O_2 pico, VO_2 pico) que entrenamientos con una duración menor que 6 semanas y mayor que 12 semanas. (17) Otro estudio de alta calidad encontró que programas de intervención de HIIT de menos de 12 semanas no obtuvieron diferencias significativas sobre la capacidad aeróbica (VO_2 pico) que programas de duración mayor. (22) Un estudio de baja calidad reportó que programas de intervención de HIIT entre 3 y 12 meses no obtuvieron mejoras sobre la mortalidad y el reinfarto respecto de entrenamientos con una duración entre 1 y 3 meses. (32)

Para PEF realizados con MICT, en 1 estudio de moderada calidad se observó que programas de intervención entre 6 y 12 meses obtuvieron mayor mejoría de la capacidad aeróbica (consumo de O_2 máximo, VO_2 max) que entrenamientos con una duración menor. (30) A su vez, un estudio de alta calidad reportó que programas de intervención de MICT que aumentaron su duración de 2 a 28 semanas obtuvieron mayor me-

joría sobre la capacidad aeróbica. (19) Un estudio de alta calidad encontró que programas de intervención de MICT de 6 meses obtuvieron mejoría mayor de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y volúmenes sistólico/diastólico finales que entrenamientos con una duración menor que 3 meses. (18) Un estudio de baja calidad reportó que programas de intervención de MICT entre 3 y 12 meses no obtuvieron mejoras sobre la mortalidad y el reinfarto respecto de entrenamientos con una duración entre 1 y 3 meses. (32)

Además, en un estudio de alta calidad se observó que PEF realizados con MICT que comenzaron en la primera semana luego del IM obtuvieron mayor mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y volúmenes de fin de sístole y fin de diástole que entrenamientos iniciados después. (18) Un estudio de moderada calidad encontró que PEF realizados con MICT que comenzaron en las primeras 12 semanas tras un evento cardíaco (angioplastia coronaria transluminal percutánea, revascularización coronaria, IM, intervención coronaria percutánea) obtuvieron mayor mejoría sobre la capacidad aeróbica (VO_2 máx) que entrenamientos iniciados luego. (30)

Frecuencia

Un estudio de alta calidad reportó mejoras máximas de 1,05 mL/kg/min en el VO_2 pico en programas de intervención de MICT con 5 sesiones semanales en comparación con mejoras de 0,42 mL/kg/min del VO_2 pico en programas de intervención de MICT con 2 sesiones semanales. (19)

Intensidad

Un estudio de alta calidad reportó mejoras máximas de 4,82 mL/kg/min en el VO_2 pico en programas de intervención de MICT con una intensidad de 79% del VO_2 pico en comparación con mejoras de 2,74 mL/kg/min en programas con una intensidad de 45% del VO_2 pico. (19) Un estudio de alta calidad observó que intensidades del HIIT muy altas ($\geq 90\%$ de la frecuencia cardíaca pico, FC pico; $\geq 85\%$ de la FC de reserva, FC res; $\geq 80\%$ del VO_2 pico) lograron mayor mejoría de la capacidad aeróbica (VO_2 pico) que intensidades altas (70-89% de la FC pico; 60-84% de la FC res; 60-79% del VO_2 pico), sin encontrarse diferencias significativas entre subgrupos. (22)

Tipo de Programa de Ejercicio Físico

En 3 estudios de alta calidad, 2 de moderada calidad y 1 de baja calidad se encontraron mejoras con HIIT y MICT sobre la capacidad aeróbica, más notable con el HIIT (rango medio: +1,25-1,78 mL/kg/min VO_2 pico). (16,17,22,25,28,33) Además, en 1 estudio de alta calidad se observaron mejoras del HIIT en comparación con el MICT sobre la FC pico. (22) A su vez, se reportaron mejoras del MICT en comparación con el HIIT sobre la FC de reposo (28) y el peso corporal. (28,35) No se encontraron diferencias significativas al comparar HIIT y MICT sobre la vasodilatación mediada por flujo, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la

FC de recuperación, los niveles de lípidos y glucosa, la pendiente de eficiencia de consumo de oxígeno, la pendiente de eficiencia ventilatoria, la presión sanguínea, el primer umbral ventilatorio y el pulso de oxígeno. (22)

Estudios de alta y moderada calidad que analizan exclusivamente los efectos del MICT reportaron mejoras sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, (18) la FC de recuperación (29) y el volumen sistólico/diastólico final. (18)

Dos estudios de moderada calidad encontraron mejoras del entrenamiento de fuerza (solo o combinado con MICT) sobre la capacidad aeróbica (tiempo de prueba, VO_2 máx) y la fuerza muscular. (26,31). Un estudio de moderada calidad observó mejoras del entrenamiento de fuerza sobre la movilidad funcional en adultos mayores de 65 años. (31) Un estudio de alta calidad reportó mejoras del taichí sobre ansiedad, calidad de vida, capacidad aeróbica (tiempo de prueba y VO_2 máx) y depresión. (20)

Tipo de ejercicio

Un estudio de alta calidad realizó un análisis según el tipo de ejercicio (caminar/correr vs ciclismo) en el HIIT, sin encontrar diferencias significativas en los efectos sobre la capacidad aeróbica (VO_2 pico). (22)

Tiempo

Un estudio de alta calidad reportó mejoras máximas de 5,62 mL/kg/min en el VO_2 pico en programas de intervención de MICT con tiempo de sesión de 45 minutos en comparación con mejoras de 2,50 mL/kg/min del VO_2 pico en programas de intervención de MICT con tiempo de sesión de 20 minutos. (19) Otro estudio de alta calidad analizó diferentes intervalos (<1 min vs 1-3 min vs >4 min) del HIIT, sin encontrar diferencias significativas en los efectos sobre capacidad aeróbica (VO_2 pico). (22)

DISCUSIÓN

El presente estudio tiene como objetivo conocer la influencia del PEF y su principio FITT sobre diferentes variables de la RC en pacientes con EAC y/o IM. Los principales hallazgos de esta revisión son que el PEF (i.e. entrenamiento de fuerza, HIIT, MICT y taichí) resultó beneficioso sobre la capacidad aeróbica, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la FC de recuperación, la FC de reposo, la FC pico, la fuerza muscular, la movilidad funcional, el peso corporal y los volúmenes de fin de sístole y fin de diástole. En cuanto al principio FITT, PEF realizados con HIIT con una duración entre 7-12 semanas y con una intensidad mayor a 90% de la FC pico, 80% del VO_2 pico, y PEF realizados con MICT con una frecuencia semanal de 5 sesiones, con una duración entre 6-12 meses, con una intensidad de 79% del VO_2 pico, con un tiempo de sesión de 45 minutos y con un inicio temprano entre 1-12 semanas, presentaron los mejores resultados sobre la RC.

PEF según las variables analizadas

Tanto el HIIT como el MICT presentaron mejoras significativas sobre la capacidad aeróbica en pacientes con EAC o IM, siendo más efectivo el HIIT. Este componente de la condición física es un predictor importante en el pronóstico y mortalidad de estas enfermedades, siendo fundamentales PEF que mejoren esta capacidad en la RC. (16) Tanto el VO_2 máx como el VO_2 pico fueron las medidas más utilizadas de capacidad aeróbica, siendo los principales parámetros para determinarla (25,30). Las mejoras de los valores del VO_2 máx y el VO_2 pico en programas de intervención de HIIT oscilan entre 1,5-7,7 mL/kg/min (25,33) y en programas de intervención de MICT entre 0,4-5,2 mL/kg/min (19,25,30,33) en pacientes con EAC y/o IM. Las mejoras de los valores de VO_2 pico en programas de intervención de HIIT en comparación con programas de intervención de MICT, oscilan entre 1,25-1,78 mL/kg/min en pacientes con EAC y/o IM. (16,17,22,25,28,33) Estas mejoras resultan clínicamente significativas ya que un incremento de la capacidad aeróbica mayor que 3,5 mL/kg/min se asocia con 10-25% de reducción en el riesgo de mortalidad de todas las causas. (25,30) Otros estudios observaron que mejoras a partir de 1 mL/kg/min redujeron en un 15-17% el riesgo de mortalidad por toda causa y mortalidad cardiovascular en esta población. (33)

El MICT se asoció a mejoras sobre la FC de reposo (28) y el peso corporal (28,33) en comparación con el HIIT en pacientes con EAC y/o IM. Tanto la FC de reposo como el peso corporal son factores de riesgo cardiovasculares importantes en esta población. (36,37) Un mayor porcentaje de grasa corporal en pacientes obesos con EAC se asocia con mayor riesgo de diabetes tipo 2, hipertensión y eventos cardiovasculares adversos como accidente cerebrovascular, mortalidad por toda causa o síndrome coronario agudo. (36,38) Una FC de reposo alta se asocia con mayor más aterosclerosis coronaria y deterioro de la función ventricular izquierda, y con mayor riesgo de arritmias ventriculares e isquemia miocárdica. (37) Las mejoras del MICT sobre la FC de reposo y el peso corporal estarían asociadas a un mayor gasto calórico, obteniéndose a través de un mayor volumen del PEF (33,39)

Además, PEF realizados con MICT, mejoran la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y los volúmenes de fin de sístole y fin de diástole en pacientes con IM. (18) La remodelación del ventrículo izquierdo es un fuerte determinante de mortalidad cardíaca después de un IM. (40) Estudios previos han encontrado efectos favorables del MICT sobre la remodelación del ventrículo izquierdo en pacientes con IM. (41) A su vez, PEF realizados con MICT mejoran la FC de recuperación al primer minuto tras finalizar el ejercicio físico en pacientes con EAC y/o IM. (29) Una pobre capacidad para bajar la FC al minuto de ejercicio de realizar físico es un indicador preciso de mortalidad en pacientes con EAC. (42) Se atribuye a una disminución de la actividad parasimpática que puede resultar en una respuesta proinflamatoria o

en disfunción endotelial, aumentando la mortalidad en esta población. (42)

Por otra parte, el entrenamiento de tipo HIIT, en comparación al MICT, se asoció a una mejoría más pronunciada de la FC pico, un marcador pronóstico importante en pacientes con EAC. (22) La intensidad del HIIT provocaría mayor trabajo del músculo cardíaco para proporcionar oxígeno a los músculos que están en movimiento, resultando en un aumento del volumen sistólico y la FC. (22)

El entrenamiento de fuerza (solo o combinado con MICT) generó mejoría de la capacidad aeróbica, fuerza muscular y movilidad funcional en pacientes con EAC y/o IM. (26,31) Incrementos en la fuerza muscular se asocian con un mejor pronóstico y supervivencia de estas enfermedades, (43) y con la movilidad funcional de adultos mayores con estas patologías. (44) Pacientes con baja movilidad presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares. (31) El entrenamiento de fuerza puede ser crucial en la RC de esta población al mejorar estas variables. (44)

Además, son necesarios más estudios con una correcta metodología para asociar el entrenamiento excéntrico, de taichí y de yoga con beneficios sobre la RC en esta población. (20,24,27)

Elementos FITT

Esta síntesis de revisiones sistemáticas presentó como objetivo resumir la evidencia científica sobre los efectos de PEF y sus características de prescripción en personas con EAC y/o IM. En la presente revisión hemos encontrado una gran variedad en los parámetros de los elementos FITT y gran diversidad de variables analizadas, en pocos casos de forma aislada, haciendo que sea complicado llegar a conclusiones firmes sobre la prescripción ideal de PEF para esta población.

Duración

Los estudios incluidos reportaron duraciones del entrenamiento menores a 1 año (17-19,30,32), excepto 1 estudio que comparó entre PEF menores y mayores a 1 año. (22)

Para PEF realizados con HIIT, los mejores resultados de la duración del entrenamiento sobre la RC se encontraron en intervenciones entre 7 y 12 semanas en pacientes con EAC y/o IM (17). Estudios anteriores han demostrado que los máximos beneficios sobre la capacidad aeróbica de pacientes con EAC se dieron en programas de intervención de HIIT entre 6 y 12 semanas. (45) Sin embargo, esto puede deberse a que programas de intervención de HIIT con mayor duración no presentaron un trabajo incremental y progresivo en el diseño del PEF. (45) Para PEF realizados con MICT, los mejores resultados de la duración del entrenamiento sobre la RC se encontraron en intervenciones entre 6 y 12 meses en pacientes con EAC y/o IM. (18,19,30)

Por otra parte, el inicio del entrenamiento es otro elemento importante a tener en cuenta en PEF para pacientes con EAC y/o IM. Se observó que el inicio

temprano del ejercicio (1-12 semanas) a través del MICT tras un evento cardíaco, presenta efectos beneficiosos en la RC. (18,30) La mayoría de los PEF en la RC comienzan entre 4 y 6 semanas después del alta hospitalaria, aunque el PEF es seguro en la primera semana post IM. (46)

Frecuencia

Para PEF realizados con MITC, una frecuencia semanal de 5 sesiones logró mejores resultados que 2 sesiones semanales. (19) Esto se encuentra en relación con la prescripción más eficiente de PEF realizados con MICT en la RC de esta población según la American Heart Association, con una frecuencia semanal de 5 sesiones. (47)

Intensidad

Para PEF realizados con MITC, una intensidad de 79% del VO_2 pico en comparación a una intensidad de 45% del VO_2 pico, reportó mayores beneficios sobre la capacidad aeróbica en pacientes con EAC. (19) Estudios anteriores también han encontrado mejoras sobre capacidad aeróbica cuando la intensidad del MICT aumentó del 50 al 85% del VO_2 pico en esta población. (48) Por otra parte, se encontró más mejoría de la capacidad aeróbica cuando la intensidad del intervalo del HIIT fue mayor en pacientes con EAC. (22) Estudios anteriores también han encontrado que intensidades muy altas (>92% FC pico) del HIIT presentan mejoras sobre capacidad aeróbica en comparación a intensidades altas (<88% FC pico) en esta población. (49). La intensidad del HIIT es importante en la eficacia del entrenamiento sobre la capacidad aeróbica. (22)

Tipo

Si bien en la actualidad se desconoce cuál protocolo del HIIT es el mejor para la RC de pacientes con EAC, el tipo de ejercicio físico (caminar/correr vs ciclismo) realizado en el HIIT no presenta diferencias para la efectividad del entrenamiento en esta población. (22)

Tiempo

Para PEF realizados con MITC, un tiempo de sesión de 45 minutos presentó mayores beneficios sobre la capacidad aeróbica en comparación a un tiempo de sesión de 20 minutos en pacientes con EAC. (19) Tiempos de sesión entre 30-60 minutos son los más utilizados y recomendados para PEF realizados con MICT en la RC según la American Heart Association (47). Por lo tanto, para programas de intervención con MICT, tiempos de sesión de 45 minutos y con no más de 60 minutos son los más beneficiosos para esta población. Por otra parte, no se encontraron mejoras sobre capacidad aeróbica según diferentes tiempos del intervalo del HIIT. (22) Existe poco análisis según este elemento sobre la prevención secundaria en esta población, siendo necesarios más estudios para aclarar la influencia de este elemento FITT sobre la RC. (50)

Principales limitaciones

Esta revisión se realizó mediante búsquedas en 2 idiomas y en 2 bases de datos, siendo limitantes que pueden excluir estudios de interés obviando otras bases de datos.

Una limitación significativa de esta revisión es la imposibilidad de agrupar los resultados, realizar metaanálisis y comparar según diferentes características del entrenamiento.

En cuanto a la información que presentan las revisiones sistemáticas y metaanálisis incluidos, se encuentra una gran variedad en los parámetros de protocolos de los entrenamientos, heterogeneidad alta en los resultados y en la calidad metodológica de los estudios. Además, no se incluyeron en el análisis aspectos importantes como el tratamiento farmacológico, etapa de la enfermedad, o la edad. Estos elementos pueden contribuir al riesgo de sesgo, por lo que las conclusiones que se puedan extraer en estos apartados deben ser tomadas con cautela.

CONCLUSIONES

El entrenamiento de fuerza, HIIT, MICT y taichí mejoran la capacidad aeróbica en pacientes adultos con EAC y/o IM. Cada una de las diferentes modalidades presentó ventajas sobre las otras respecto de parámetros específicos, pero en líneas generales el HIIT resultó el más beneficioso respecto de la capacidad aeróbica en pacientes con EAC y/o IM, y el el MICT reportó mejores resultados sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y los volúmenes ventriculares en pacientes con IM. El entrenamiento de fuerza presentó mejoras sobre la fuerza muscular y la movilidad funcional en ambas patologías.

PEF realizados con HIIT entre 7-12 semanas, y con MICT entre 6-12 meses y su inicio temprano (1-12 semanas) presentaron los mejores resultados sobre la RC en pacientes con EAC y/o IM. Valores específicos de duración, frecuencia, intensidad y duración, ya discutidos, aseguran mejores resultados. Son necesarios más estudios para llegar a conclusiones consistentes que permitan identificar la prescripción del PEF más beneficiosa en esta población respecto al entrenamiento de fuerza, entrenamiento excéntrico, taichí y yoga.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Cardiovascular diseases 2016. [Internet]. WHO. 2016 [cited 2019 Apr 1]. available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>
- World Health Organization. WHO | Top 10 causes of death 2016 [Internet]. WHO. 2016 [cited 2019 Apr 1]. available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Piepoli MF, Corrà U, Dendale P, Frederix I, Prescott E, Schmid JP, et al. Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: A call for action. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:299–310. <https://doi.org/10.1177/2048872616689773>
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
- Woodruffe S, Neubeck L, Clark RA, Gray K, Ferry C, Finan J, et al. Australian Cardiovascular Health and Rehabilitation Association (ACRA) core components of cardiovascular disease secondary prevention and cardiac rehabilitation 2014. *Heart Lung Circ* 2015;24:430–41. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.12.008>
- Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.044>
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of st-elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:78–140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
- Riebe D, Franklin BA, Thompson PD, Garber CE, Whitfield GP, Magal M, et al. Updating ACSM's recommendations for exercise pre-participation health screening. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:2473–9. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000664>
- Billinger SA, Boyne P, Coughenour E, Dunning K, Mattlage A. Does aerobic exercise and the FITT principle fit into stroke recovery? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;15:519. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0519-8>
- de Gregorio C. Physical Training and Cardiac Rehabilitation in Heart Failure Patients. *Adv Exp Med Biol* 2018;1067:161–81. <https://doi.org/10.1007/5584>
- Gayda M, Ribeiro PAB, Juneau M, Nigam A. Comparison of Different Forms of Exercise Training in Patients With Cardiac Disease: Where Does High-Intensity Interval Training Fit? *Can J Cardiol*. 2016;32:485–94. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.01.017>
- Becker L, Oxman A. Chapter 22: Overviews of reviews. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 510 [updated March 2011] [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2011. p. 639.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
- Shea B, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR Checklist BMJ 2017. available from: https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php
- Gomes-Neto M, Duraes AR, dos Reis HF, Neves VR, Martinez BP, Carvalho VO. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1696–707. <https://doi.org/10.1177/2047487317728370>
- Hannan AL, Hing W, Simas V, Climstein M, Coombes JS, Jayasinghe R, et al. High-intensity interval training versus moderate intensity continuous training within cardiac rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *Open Access J Sport Med* 2018;9:1–17. <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S150596>
- Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials* 2011;12:92. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-92>
- Kraal JJ, Vromen T, Spee R, Kemps HMC, Peek N. The influence of training characteristics on the effect of exercise training in patients with coronary artery disease: Systematic review and meta-regression analysis. *Int J Cardiol* 2017;245:52–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.051>

20. Liu T, Chan AW, Liu YH, Taylor-Piliae RE. Effects of Tai Chi-based cardiac rehabilitation on aerobic endurance, psychosocial well-being, and cardiovascular risk reduction among patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2018;17:368–83. <https://doi.org/10.1177/1474515117749592>
21. Long L, Anderson L, Dewhirst AM, He J, Bridges C, Gandhi M, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with stable angina. *Cochrane database Syst Rev* 2018;2:CD012786. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012786.pub2>
22. Pattyn N, Beulque R, Cornelissen V. Aerobic Interval vs. Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease or Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Secondary Outcomes. *Sport Med* 2018;48:1189–205. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0885-5>
23. Yang Y, Wang Y, Wang S, Shi P, Wang C. The Effect of Tai Chi on Cardiorespiratory Fitness for Coronary Disease Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2018;8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01091>
24. Cramer H, Lauche R, Haller H, Dobos G, Michalsen A. A systematic review of yoga for heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:284–95. <https://doi.org/10.1177/2047487314523132>
25. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2015;24:149–57. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2014.09.001>
26. Hollings M, Mavros Y, Freeston J, Singh MF. The effect of progressive resistance training on aerobic fitness and strength in adults with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1242–59. <https://doi.org/10.1177/2047487317713329>
27. Karagiannis C, Savva C, Mamais I, Efstathiou M, Monticone M, Xanthos T. Eccentric exercise in ischemic cardiac patients and functional capacity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Phys Rehabil Med* 2017;60:58–64. https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php10.1016/j.rehab.2016.10.007
28. Liou K, Ho S, Fildes J, Ooi S-Y. High Intensity Interval versus Moderate Intensity Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Physiological and Clinical Parameters. *Heart Lung Circ* 2016;25:166–74. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.06.828>
29. Snoek JA, van Berkel S, van Meeteren N, Backx FJG, Daanen HAM. Effect of Aerobic Training on Heart Rate Recovery in Patients with Established Heart Disease: a Systematic Review. *PLoS One* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083907>
30. Valkeinen H, Aaltonen S, Kujala UM. Effects of exercise training on oxygen uptake in coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Med Sci Sports* 2010;20:545–55. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2010.01133.x>
31. Yamamoto S, Hotta K, Ota E, Mori R, Matsunaga A. Effects of resistance training on muscle strength, exercise capacity, and mobility in middle-aged and elderly patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *J Cardiol* 2016;68:125–34. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.09.005>
32. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Efficacy of exercise-based cardiac rehabilitation post-myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2011;162:571–584.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.017>
33. Pattyn N, Coeckelberghs E, Buys R, Cornelissen VA, Vanhees L. Aerobic Interval Training vs. Moderate Continuous Training in Coronary Artery Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sport Med* 2014;44:687–700. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0158-x>
34. Oliveira NL, Ribeiro F, Alves AJ, Campos L, Oliveira JJ. The effects of exercise training on arterial stiffness in coronary artery disease patients: a state-of-the-art review. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014;34:254–62. <https://doi.org/10.1111/cpf.12093>
35. Pattyn N, Coeckelberghs E, Buys R, Cornelissen VA, Vanhees L. Aerobic interval training vs. moderate continuous training in coronary artery disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;19:44:687–700. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0158-x>
36. Medina-Inojosa JR, Somers VK, Thomas RJ, Jean N, Jenkins SM, Gomez-Ibarra MA, et al. Association Between Adiposity and Lean Mass With Long-Term Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease: No Paradox. *J Am Heart Assoc* 2018;7. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007505>
37. Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, et al. Resting Heart Rate in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:823–30. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.04.079>
38. Linke A, Möbius-Winkler S, Hambrecht R. Exercise training in the treatment of coronary artery disease and obesity. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen* 2006;31:224–33. <https://doi.org/10.1007/s00059-006-2799-5>
39. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Ž, et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR (Part II). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005–33. <https://doi.org/10.1177/1741826711430926>
40. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44–51. <https://doi.org/10.1161/01.cir.76.1.44>
41. Giallauria F, Galizia G, Lucci R, D'Agostino M, Vitelli A, Maresca L, et al. Favourable effects of exercise-based Cardiac Rehabilitation after acute myocardial infarction on left atrial remodeling. *Int J Cardiol* 2009;21:136:300–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.05.026>
42. Villelaiteia-Jaureguizar K, Vicente-Campos D, Senen AB, Jiménez VH, Garrido-Lestache MEB, Chicharro JL. Effects of high-intensity interval versus continuous exercise training on post-exercise heart rate recovery in coronary heart-disease patients. *Int J Cardiol* 2017;244:17–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.067>
43. Artero EG, Lee D, Lavie CJ, España-Romero V, Sui X, Church TS, et al. Effects of Muscular Strength on Cardiovascular Risk Factors and Prognosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2012;32:351–8. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e3182642688>
44. Marzolini S, Oh PI, Brooks D. Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:81–94. <https://doi.org/10.1177/1741826710393197>
45. Ballesta García I, Rubio Arias JA, Ramos Campo DJ, Martínez González-Moro I, Carrasco Poyatos M. High-intensity Interval Training Dosage for Heart Failure and Coronary Artery Disease Cardiac Rehabilitation. A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019 ;72:233–43. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.02.015>
46. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2005;143:659–72. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-9-200511010-00010>
47. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2013;128:873–934. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31829b5b44>
48. Uddin J, Zwisler A-D, Lewinter C, Moniruzzaman M, Lund K, Tang LH, et al. Predictors of exercise capacity following exercise-based rehabilitation in patients with coronary heart disease and heart failure: A meta-regression analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:683–93. <https://doi.org/10.1177/2047487315604311>
49. Moholdt T, Madssen E, Rognmo Ø, Aamodt IL. The higher the better? Interval training intensity in coronary heart disease. *J Sci Med Sport* 2014;17:506–10. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2013.07.007>
50. Ribeiro PAB, Boidin M, Juneau M, Nigam A, Gayda M. High-intensity interval training in patients with coronary heart disease: Prescription models and perspectives. *Ann Phys Rehabil Med* 2017;60:50–7. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.04.004>

Rotura del septum interventricular por infarto agudo de miocardio evolucionado. Efectos colaterales del retraso diagnóstico en la pandemia COVID 19

Las complicaciones mecánicas son uno de los más graves contratiempos que pueden aparecer en el contexto de un infarto agudo de miocardio (IAM).

La incidencia de la comunicación interventricular (CIV) tras el infarto ha disminuido gracias a la terapia de reperfusión temprana, y varía entre 0,2-0,34%. (1,2). Su aparición oscila entre las primeras 24 h y los 3 y 5 días desde el inicio de los síntomas. Son factores de riesgo la localización anterior del IAM, la hipertensión arterial, el sexo femenino, la edad avanzada y ser el primer evento isquémico. El ecocardiograma-Doppler transtorácico (ETT) es la principal herramienta diagnóstica. La reparación quirúrgica es el pilar del tratamiento; con una alta mortalidad que oscila entre el 20 y el 50% según las series (3).

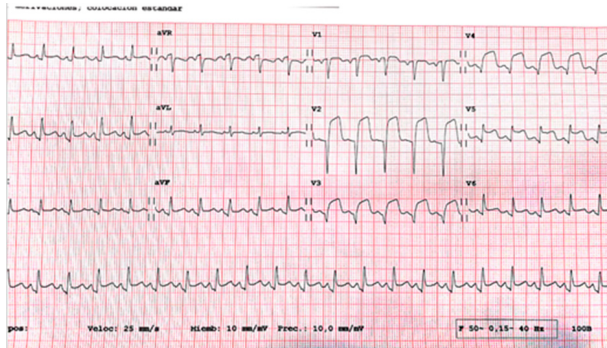
Se presentan los dos siguientes casos con la finalidad de resaltar las complicaciones derivadas del retraso en consultar por miedo a acudir al centro hospitalario durante la pandemia.

El primer caso corresponde a una mujer de 66 años, con antecedentes relevantes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con 3 antidiabéticos orales y dislipidemia, que acude por presentar desde hace una semana, dolor centrotorácico, opresivo, no irradiado ni acompañado de cortejo vegetativo, que ha ido aumentando progresivamente en intensidad, asociado con malestar general y cifras tensionales tendientes a la hipotensión, con registros domiciliarios de tensión arterial sistólica (TAS) de 70 mmHg.

En la valoración inicial la paciente se encuentra con aceptable estado general, con cifras de TA de 100/60mmHg, eupneica en reposo; satura 98% sin aporte de oxígeno suplementario. Se realiza ECG donde se objetiva ritmo sinusal a 110 lpm con QS en V1-V4 y elevación del segmento ST en V2-V5. En el ecocardiograma se objetiva una imagen de CIV restrictiva a nivel septal, con identificación clara del shunt, una zona aneurismática anteroseptoapical y aquinesia que se extiende hasta el septum medio. La FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda) globalmente estimada es 40%. (Figura 1 A y B)

Presenta en la Sala de Urgencias cifras tensionales de 80/40 mmHg, por lo que se la traslada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en situación de shock Cardiogénico por infarto anterior evolucionado con CIV restrictiva como complicación mecánica. Tras inicio de soporte inotrópico y balón de contrapulsación aórtico se alcanza estabilidad hemodinámica. En el laboratorio presenta valores de creatinina de 1mg/dL, natremia 132 mEq/L, potasemia 4,2 mEq/L y PCR 206,3 mg/dL. Pico máximo alcanzado de Troponina T Ultrasensible (TNT US) de 23 072 ng/L. Hemoglobina de 14,7 g/dL, Leucocitos 18820/mm³ y plaquetas 298000 /mm³.

A



B

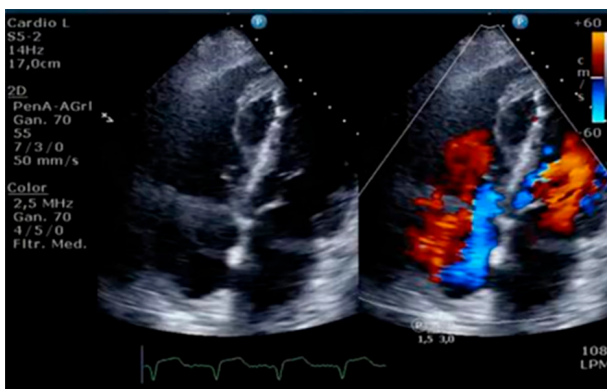


Fig. 1. A. Electrocardiograma de ingreso: Ritmo sinusal a 110 lpm con QS V1-V4 y elevación de ST V2-V5. **B.** Ecocardiograma - Doppler color: Pseudoaneurisma a nivel septal con comunicación interventricular (CIV) restrictiva.

En la cinecoronariografía destaca: un tronco principal izquierdo sin lesiones. La arteria descendente anterior se encuentra ocluida en segmento medio con ausencia de visualización de vaso distal. La arteria circunfleja presenta irregularidades parietales no significativas. Arteria coronaria derecha presenta oclusión en segmento proximal visualizándose el vaso distal mediante circulación colateral heterocoronaria. En la ventriculografía izquierda la aquinesia septal, anterior y apical con aneurisma apical y paso de contraste en sístole desde el ventrículo izquierdo al ventrículo derecho a través de un defecto septal con dos fugas próximas.

Valorada por Cirugía Cardíaca se procede a la reparación quirúrgica de la CIV y del aneurisma ventricular mediante parche de pericardio bovino. Tras la misma, la evolución es tórpida, presentando en ecocardiogramas reglados persistencia de defecto con disfunción ventricular izquierda moderada y derecha grave, con datos de hipertensión pulmonar grave e insuficiencia tricuspídea grave.

Dado el mal control metabólico de la paciente, con HbA1c de 11,6%, y datos de hipertensión pulmonar, se desestima el trasplante cardíaco y se decide manejo conservador.

Seis meses más tarde la paciente continúa seguimiento estrecho con hospitalización domiciliar y se encuentra clínicamente estable.

El segundo caso es el de un varón de 64 años, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia, en seguimiento por Cirugía vascular por claudicación intermitente, que acude porque desde hace 10 días, presenta dolor en hemitórax izquierdo, de carácter opresivo, no irradiado ni acompañado de cortejo vegetativo, que no se modifica con la inspiración profunda ni con los movimientos posturales y de duración variable (entre minutos y horas). Desde hace 3 días tiene sensación de disnea progresiva motivo por el que consulta en el Centro de salud donde se objetiva elevación del segmento ST en V2-V5 con ondas Q patológicas en V1-V6. Se administra nitritos sublinguales, con lo que cede el dolor, y se remite al paciente al Servicio de Urgencias.

A su llegada el paciente se encuentra con aceptable estado general, sin referir dolor torácico, pero con persistencia de discreta disnea. Presenta cifras tensionales de 108/70 mmHg, saturando al 95% con aporte de oxígeno suplementario a 3 litros, y con frecuencia cardíaca de 115 lpm. A la exploración destacan tonos rítmicos apagados con soplo diastólico continuo y murmullo vesicular global conservado.

En el laboratorio presenta: hemoglobina 15,5g/dL, leucocitos 21 700/mm³, neutrófilos 18 700/mm³, plaquetas 482 000/mm³, creatinina 0,96 mg/dL, CPK de 72 mg/dL, natremia 137 mEq/L, potasemia 3,8 mEq/L. Coagulación sin alteraciones. Troponina T: 593 ng/L.

En el ecocardiograma se destaca un ventrículo izquierdo dilatado, aneurismático en territorio de la arteria descendente anterior, con FEVI gravemente deprimida (15-20%), por lo que ante sospecha de posible CIV apical como complicación mecánica, se contacta con Cirugía Cardíaca y se traslada al paciente a la UCI.

Durante su estancia en la UCI, el paciente se mantiene tendente a la hipotensión por lo que se inicia soporte inotrópico y se procede a cardioversión eléctrica sincronizada tras presentar taquicardia ventricular sostenida. Dado el alto riesgo de la cirugía convencional, se plantea cierre percutáneo de la CIV. Sin embargo, el paciente presenta empeoramiento del estado general con disnea abrupta y paro cardiorespiratorio y finalmente fallece.

La pandemia mundial COVID-19 provocada por el coronavirus SARS-CoV2 supone un estrés para los sistemas sanitarios desde muchos puntos de vista. Un dato preocupante en el trabajo de Rodríguez-Leor et al. es la prolongación de los tiempos entre el inicio de los síntomas y el primer contacto médico (4) La interpretación inicial más plausible es que los pacientes tardaron más en avisar a los servicios de emergencias extrahospitalarias por el miedo a la COVID-19 (5).

A pesar de que la incidencia de la CIV tras el infarto ha disminuido gracias a la terapia de reperfusión temprana, el retraso en la búsqueda de atención médica debido a la COVID-19 tiene el potencial de revertir

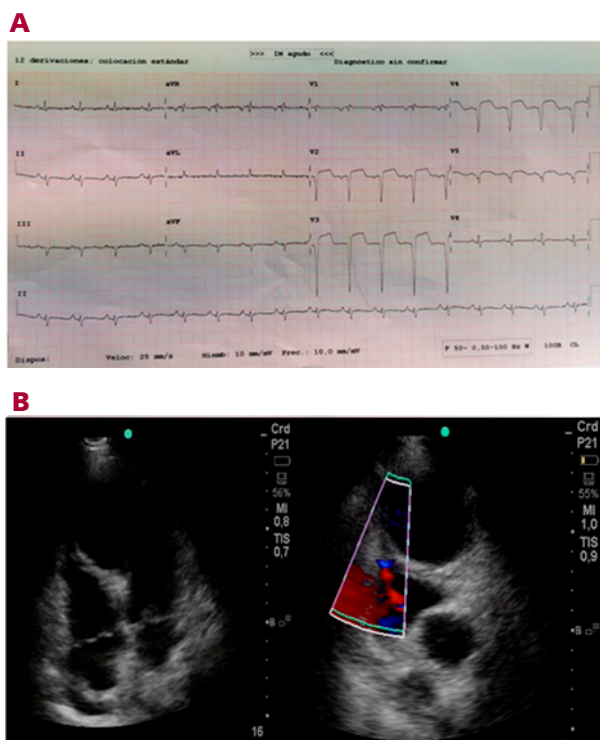


Fig. 2. A. Electrocardiograma de ingreso: Ritmo sinusal a 120 lpm con elevación de ST en V2-V5 con ondas Q patológicas en V1-V6. **B.** Ecocardiograma Doppler color: VI dilatado, aneurismático en territorio de CIV apical

esta tendencia. La CIV es una complicación mecánica potencialmente mortal que generalmente cursa con shock cardiogénico y muerte subsiguiente por lo que una actuación urgente es necesaria, siendo el pilar fundamental la reparación quirúrgica de la misma.

A pesar de su baja incidencia, ha de ser una patología a tener en cuenta por los Médicos del Servicio de Urgencias cuando los pacientes desarrollan en contexto de dolor torácico inestabilidad hemodinámica.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

Consideraciones éticas

No aplican

Carmen Marcos Alonso^{1,✉},
María Carmen Lucena Porras^{1,✉},
Javier Toral Marín²

¹Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

²Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Carmen Marcos Alonso. Hospital Universitario Virgen del Rocío - Sevilla (41013)
- E-mail: car_marc05@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Baldasare MD, Polyakov M, Laub GW, Costic JT, McCormick DJ, Goldberg S. Percutaneous repair of post-myocardial infarction ventricular septal defect: current approaches and future perspectives. *Tex Heart Inst J* 2014;41:613-9. <https://doi.org/10.14503/THIJ-13-3695>
2. Pang PY, Sin YK, Lim CH, Tan TE, Lim SL, Chao VT, et al. Outcome and survival analysis of surgical repair of post-infarction ventricular septal rupture. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:44. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-44>.
3. Caballero-Borrego J, Hernández-García JM, Sanchis-Fores J. Complicaciones mecánicas en el infarto agudo de miocardio. ¿Cuáles son, cuál es su tratamiento y qué papel tiene el intervencionismo percutáneo? *Rev Esp Cardiol Supl* 2009;9:62C-70C. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(09\)72814-6](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(09)72814-6).
4. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Pérez de Prado A, Rossello X, Ojeda S, Serrador A, et al. Impact of COVID-19 on STsegment elevation myocardial infarction care The Spanish experience. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:994-1002. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.033>
5. Ibañez B. Infartos en tiempos de la COVID-19. *Rev Esp Cardiol* 2020;73:975-7. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.022>.

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:548-550.

<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20462>

Hamartoma de miocitos cardíacos maduros ventricular derecho

El hamartoma cardíaco es un tumor raro y de morfología heterogénea, que consiste en una proliferación benigna de miocitos maduros e inmaduros, tejido fibroso y elementos vasculares que se disponen de manera desorganizada y resultan de una anomalía del desarrollo de células embrionarias. Existen tres variantes histológicas según las células que proliferan: el rabioma cardíaco, que está predominantemente compuesto por miocitos inmaduros y células estrelladas que se asocia a esclerosis tuberosa; el fibroma, que predominantemente consiste en tejido fibroso con algunos miocitos en su periferia y que es pobremente vascularizado; y el hamartoma de células de Purkinje, el menos frecuente de todos y que consiste en miocitos con citoplasma de aspecto granulado eosinofílico (1). Las primeras descripciones de hamartoma de miocitos maduros datan de 1998 (2). En este tumor existen miocitos hipertrofiados, dispuestos en forma desordenada y que se entremezclan con tejido fibroso, vascular y adipocitos en proporciones variables. En general son únicos y se desarrollan de preferencia en la pared ventricular, aunque también existen reportes de localización valvular (3). Existen pocos casos reportados en aurícula derecha (4-6) y no hemos encontrado casos registrados en el ventrículo derecho (VD).

Presentamos un paciente masculino de 32 años de edad, sin antecedentes ni factores de riesgo conocidos, con disnea de larga evolución, pérdida de peso de 5 kg. en el mes previo a su internación y edema (+++) en miembro inferior derecho. Estaba siendo estudiado en otro centro por su cuadro clínico, catalogado como secundario a hipertensión pulmonar tromboembólica

crónica, con base en una arteriografía pulmonar realizada al paciente que informó “trombosis pulmonar bilateral con manometría de 50/30 mmHg, trombosis oclusiva de arteria del lóbulo inferior derecho y segmentaria del lóbulo inferior izquierdo”.

La Ecocardiografía Transesofágica (ETE) previa a su derivación informó imagen heterogénea en ápex del VD compatible con trombo organizado. La Tomografía computada de tórax evidenció derrame pleural y pericárdico, presencia de ganglios mediastinales, tractos de fibrosis densos de aspecto secuelar pleurointersticial, imágenes bibasales en vidrio esmerilado y ascitis.

Los anticuerpos para estudio de colagenopatías: antimieloperoxidasa, antiproteinasa 3, anticitoplasma, anticitrulinados, anti RO, anti Ia/ssb y factor anti nuclear, fueron negativos; así como también los marcadores tumorales: Ca 19-9, Ca 21-cifra, Ca 72.4.

Con este cuadro se derivó a nuestro hospital para tratamiento mediante tromboendarterectomía.

Ingresó estable, con disnea CFII y sin requerimiento de oxígeno.

En el ecocardiograma transtorácico (ETT) se visualizó una masa ocupante medioventricular derecha con bordes irregulares y de ecogenicidad heterogénea, que comprometía el aparato subvalvular tricuspídeo y provocaba retracción focal miocárdica de la pared libre del VD y de la valva septal de la tricúspide, con insuficiencia valvular moderada excéntrica secundaria. No presentaba signos indirectos de hipertensión pulmonar. (Fig. 1)

La tomografía cardíaca (TC) descartó la presencia de trombos asociados a esa estructura y la resonancia cardíaca (RC) confirmó los hallazgos antes descriptos, descartó la vascularización de la misma y evidenció la presencia de realce tardío en su interior.

En la ecografía venosa de miembros inferiores se visualizó imagen compatible con trombosis obstructiva de la vena iliaca proximal.

Se realizó biopsia endomiocárdica. El diagnóstico anatómopatológico fue el Hamartoma de miocitos maduros. Se decidió conducta quirúrgica. En el acto quirúrgico se visualizó macroscópicamente retracción de la pared anterior del VD, masa fibrosa intraventricular con retracción de cuerdas tendinosas y compromiso de la valva septal de la tricúspide. (Fig 2) El paciente evolucionó en forma tórpidamente en el post operatorio inmediato, con falla ventricular refractaria que requirió asistencia mecánica con ECMO. Obtuvo a las 48 hs. post cirugía.

Las neoplasias cardíacas son infrecuentes y la gran mayoría son hallazgos incidentales en las autopsias o bien en estudios de imágenes del corazón. La ETT es la técnica de elección en la aproximación diagnóstica en el estudio de las masas cardíacas. Por su accesibilidad, bajo costo e inocuidad, permite, en manos expertas, hacer una aproximación a la naturaleza sólida o quística de las mismas, así como también definir su homogeneidad o heterogeneidad, movilidad y sitio de anclaje. Sin embargo, esta técnica no permite caracterizar el tejido

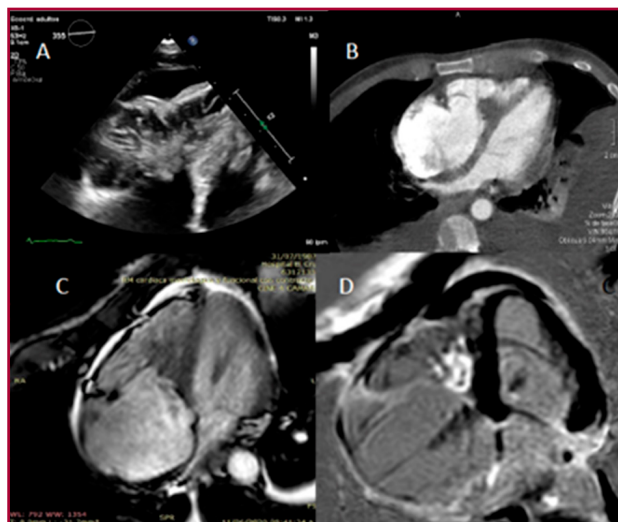


Fig. 1. De izquierda a derecha y de arriba abajo. A. Ecocardiografía transtorácica bidimensional con foco en el ventrículo derecho (VD). Muestra masa heterogénea medioventricular derecha, con compromiso del aparato subvalvular tricúspideo, retracción de valva septal de la tricúspide, retracción focal en pared anterior del VD y derrame pericárdico anterior. B. Tomografía Cardíaca con contraste. Muestra hipocaptación de la masa ocupante en el VD con base de implante en el septum interventricular. C. Resonancia Cardíaca. Masa intraventricular en VD que compromete el aparato subvalvular tricúspideo, banda moderadora (que provoca retracción de pared libre del VD) y valva septal de la válvula tricúspide. D. Misma imagen con realce tardío positivo en la masa intraventricular derecha y realce tardío negativo en el ventrículo izquierdo.

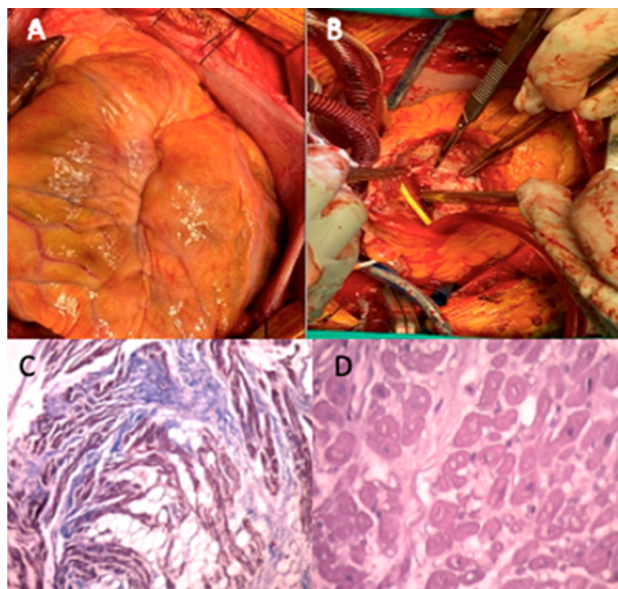


Fig. 2. Arriba: de derecha a izquierda fotos quirúrgicas. A. Se visualiza retracción de la pared del VD. B. Incisión anterior en donde se visualiza compromiso del aparato subvalvular tricúspideo. Abajo: de izquierda a derecha Anatomía patológica. C. Técnica con tricrómico que muestra fibrosis intersticial en violeta (flecha) y abundantes adipocitos en blanco (flecha). D. Tinción con hematoxilina-eosina en la que se observa hipertrofia y vacuolización de los miocitos maduros.

anómalo, definir su invasión o vascularización. La TC es una modalidad de diagnóstico de segunda línea, utilizada para caracterizar las masas cardíacas en cuanto a localización, tamaño y relaciones anatómicas, seguida por la tomografía por emisión de positrones (PET) que permite detectar tumores primarios de origen incierto en forma precoz, así como también su estadificación inicial. La RM aporta información estructural y hemodinámica ya que ofrece secuencias estáticas y dinámicas y permite planos y proyecciones ilimitados. La caracterización tisular mediante imágenes potenciadas en T1 y T2, complementa esta información. Las secuencias de realce tardío permiten delimitar más claramente el tumor y son esenciales para detectar y caracterizar los trombos (1). En nuestro paciente, mediante estos métodos fue descartada la presencia de trombos intracavitarios y la sospecha diagnóstica fue de tumor cardíaco; si bien sus características y rara localización en VD no permitieron aseverar que se tratara de un fibroma o de un sarcoma (angiosarcoma, rabdomiosarcoma). Sin embargo, estos métodos definieron la necesidad de biopsia, con la seguridad de que la masa no estaba vascularizada.

Creemos que la publicación de nuestro caso, sumamente infrecuente, colabora para tener en cuenta, dentro de los diagnósticos diferenciales, el hamartoma de miocitos maduros en la presentación de tumores en cavidades derechas. Si bien este tumor es de estirpe benigna, produce importante deterioro del estado general y mala evolución sin un tratamiento quirúrgico precoz.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

**Graciela R Reyes¹; Juan D Wolcan²;
Pablo A Kociubinsky³; Marcelo A Nahin⁴;
Ignacio D Martínez Ruslender⁵; Oscar Cingolani⁶**

¹ Ultrasonido en Cardiología. Hospital de Alta Complejidad en red El Cruce.

² Tomografía Cardíaca. Hospital de Alta Complejidad en red El Cruce.

³ Resonancia Cardíaca. Hospital de Alta Complejidad en red El Cruce.

⁴ Cirugía Cardiovascular. Hospital de Alta Complejidad en red El Cruce.

⁵ Cardiología. Hospital de Alta Complejidad en red El Cruce.

⁶ Hypertension Program. The Johns Hopkins Hospital.

Graciela Reyes. Hospital de Alta Complejidad en red El Cruce - Av. Calchaquí 5401 - CP: 6PHH+6Q - Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina. - E-mail: grareyes@gmail.com/ grareyes@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Mantilla-Hernández JC, Amaya-Mujica J, Alvarez-Ojeda OM. An unusual tumor: Hamartoma of mature cardiac myocytes. *Rev Esp Patol* 2019;52:50-3. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2018.07.004>

2. Cely A, Jiménez López-Guarch CS, Charterin SA. Masas cardíacas: multimodalidad-resonancia magnética cardíaca. *Rev Colomb Cardiol* 2019;26(Supl. 1):111-22. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.09.003>
3. Martínez Quesada M, Trujillo Berraquero F, Almendro Delia M, Hidalgo Urbano R, Cruz Fernández JM. Hamartoma intracardiaco. Caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:450-2. <https://doi.org/10.1157/13073901>
4. Abreu A, Galrinho A, Sá EP, Ramos S, Martins AP, Fragata J, et al. Hamartoma of the mitral valve with blood cysts: a rare tumor detected by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:832-6. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(98\)70060-4](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(98)70060-4)
5. Raffa GM, Tarelli G, Balzarini L, Torta D, Monti L. Hamartoma of mature cardiac myocytes: a cardiac tumour with preserved contractility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(12):1216. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet107>
6. Zhou X, Zhou Y, Zhaoshun Y, Zeng M, Zhou X, Liao X, Zhang Z, Zhou, Xinqi et al. "Hamartoma of mature cardiomyocytes in right atrium: A case report and literature review." *Medicine* 2019;vol. 98,31 (2019): e16640. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016640>

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:550-552.
<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20459>

Dos casos de infarto con arterias coronarias normales en el contexto de infección aguda por coronavirus

Se presentan dos casos de infarto de miocardio con arterias coronarias epicárdicas sin obstrucciones (MINOCA, por su sigla en inglés) en el contexto de haber cursado enfermedad aguda por coronavirus (SARS-COV-2)

Caso #1

Se trata de un hombre de 63 años, diabético tipo II, que 2 semanas después de haber padecido COVID-19 (síntomas leves) consultó por dolor precordial prolongado (8 horas de duración) con supradesnivel del segmento ST en el ECG (Fig. 1A) y troponina I ultrasensible (TnI US) y creatininfosforquinasa (CPK) elevadas.

El paciente se encontraba hemodinámicamente estable y asintomático en el momento de su ingreso.

El ecocardiograma evidenció hipoquinesia inferior basal e inferolateral basal, sin adelgazamiento ni aumento de la ecorrefringencia. Función sistólica ventricular izquierda conservada.

Troponina I Ultrasensible (TnI US):1000 ng /mL (Valor de referencia: Negativo: menor que 0,023 ng/mL)

Se interpretó el cuadro como síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Se internó en Unidad Coronaria y se administró aspirina, clopidogrel, estatinas y carvedilol. Se procedió a realizar una cinecoronariografía que evidenció arterias coronarias angiográficamente normales. El paciente evolucionó favorablemente, con curva de CPK típica y un valor máximo de 856 UI/L (Fig. 1B). Ante la sospecha clínica de MINOCA, se decidió efectuar una resonancia magnética cardíaca (RMC) que permitió detectar una

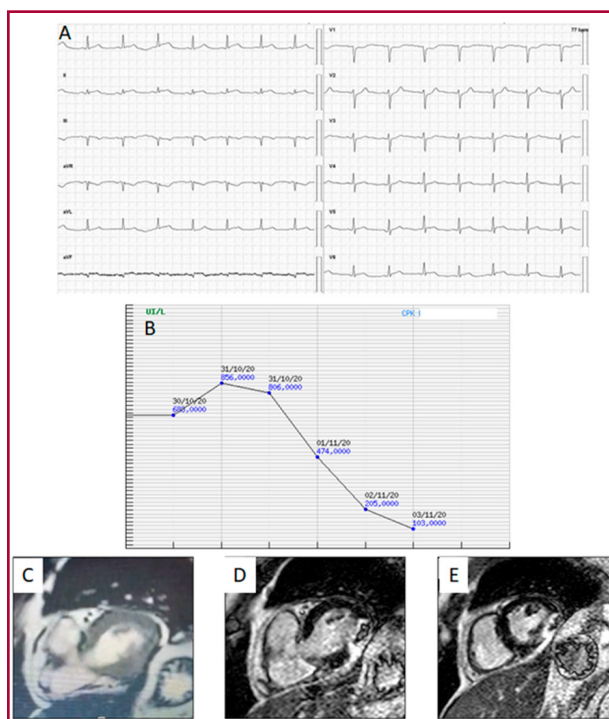


Fig. 1. A. ECG de ingreso. **B.** Curva de CPK. **Resonancia magnética cardíaca:** **C.** secuencia de cine en eje corto que evidencia aquinesia y adelgazamiento del segmento inferolateral basal. **D y E.** Secuencia de realce tardío de gadolinio que evidencia secuela transmural con fenómeno de *no reflow*.

secuela de necrosis transmural inferolateral basal (Fig. 1 C, D, y E).

Caso #2

Se trata de un hombre de 55 años, con hipercolesterolemia no tratada (LDL colesterol 190 mg/dL). Tiene como antecedente haber padecido COVID-19 con neumonía bilateral y requerimiento de internación en sala general durante 7 días (recibió oxigenoterapia y dexametasona).

El paciente acudió a control cardiológico ambulatorio 15 días después del alta por persistir con disnea de esfuerzo. El ECG evidenció ritmo sinusal, con ondas T negativas de V4 a V6, hallazgos que no se encontraban en el ECG adquirido el día de su internación por COVID-19 (Fig. 2 A y B).

Cabe destacar que en ningún momento de su internación ni en los días subsiguientes tuvo dolor precordial.

Se efectuó un ecocardiograma que no mostró alteraciones. El valor de TnI US dosada el día de la consulta fue normal. Ante la ausencia de hallazgos diagnósticos en los estudios de rutina, se decidió realizar una RMC que evidenció la presencia de un infarto apical pequeño, transmural, con trombo apical sésil de 0,8 cm. (Fig. 2 C y D). Se llevó a cabo una cinecoronariografía que arrojó

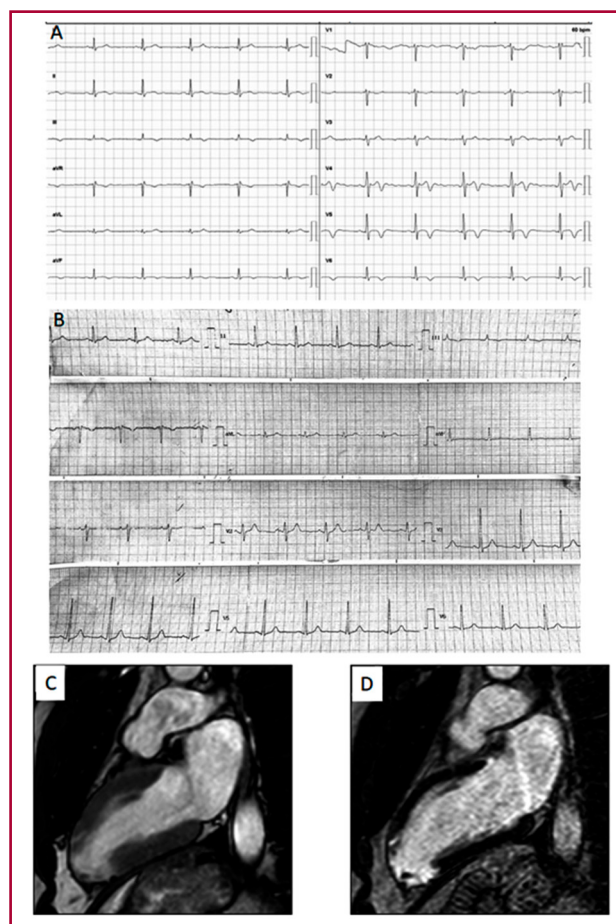


Fig. 2. **A.** ECG obtenido 3 semanas después de la internación, que evidencia ondas T negativas de V3 a V6. **B.** ECG previo (adquirido el día del ingreso por COVID-19) normal. **Resonancia magnética cardíaca:** **C.** Secuencia cine en 2 cámaras que evidencia aquinesia y adelgazamiento del ápex e inferoapical con masa en su interior compatible con trombo. **D.** secuencia de realce tardío de gadolinio en 2 cámaras que evidencia secuela transmural con trombo en la punta del ventrículo izquierdo.

como resultado arterias coronarias sin obstrucciones epicárdicas.

Se indicó tratamiento con aspirina y estatinas como prevención secundaria.

Si bien la infección por coronavirus impacta primordialmente en los pulmones, se ha descrito el compromiso cardiovascular por efecto trombótico-embólico. Más aún, el riesgo de sufrir un infarto se incrementa significativamente en el contexto de COVID-19 aguda/subaguda. (1) En cuanto a la incidencia de MINOCA en población con COVID-19, se ha reportado que en una cohorte de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) mientras cursaban COVID-19, el 54% presentaba coronarias sin obstrucciones significativas (6/11 pacientes). (2) En otro estudio que comparó cohortes de pacientes con SCA de 2019 (pre pandemia) y de 2020, el hallazgo de una lesión culpable fue significativamente

menor en la cohorte de 2020 en comparación con la de 2019 (58,5% versus 74,2%, $p = 0.004$) e incluso menor en pacientes con COVID-19 en comparación con los pacientes sin la infección (30,8% versus 61,9%, $p = 0.032$). (3) A raíz de estos hallazgos cobra particular importancia conocer la anatomía coronaria en los SCA asociados al coronavirus, ya que la presencia o ausencia de obstrucciones coronarias epicárdicas determinan entidades nosológicas diferentes. (4) La causa del daño miocárdico en pacientes con COVID-19 no se ha dilucidado pero se han postulado múltiples mecanismos fisiopatológicos como la invasión viral directa del miocardio, la lesión cardíaca inmunomediada, la tormenta de citocinas, la hipercoagulabilidad y la trombosis de la microvasculatura. (5) Por otra parte, si bien la presentación clínica de los casos que aquí se reportan (dolor anginoso, ECG y ecocardiograma compatibles, curva enzimática típica en el caso 1; ECG anormal en caso 2) sugería etiología isquémica en primer lugar, una vez descartada la enfermedad coronaria fue la RMC el estudio que permitió arribar al diagnóstico definitivo de infarto, evidenciando la presencia de fibrosis transmural en territorio coronario. La RMC, de gran utilidad para el estudio de un amplio espectro de cardiopatías dado que provee información sobre morfología, motilidad y caracterización tisular, se ha vuelto una herramienta indispensable para el diagnóstico de MINOCA. (6) Estos dos casos, que se presentan como MINOCA que acontece durante el curso de COVID-19 aguda, plantean una fisiopatología particular en este marco epidemiológico. Aún se desconoce si el manejo de este cuadro es homologable al del SCA clásico en relación al beneficio con doble antiagregación y estatinas, o en cuanto al pronóstico y la probabilidad de recurrencia una vez superado el cuadro infeccioso. Finalmente, se destaca la importancia de considerar el MINOCA entre los diagnósticos diferenciales de los SCA en general, pero sobre todo en el marco de COVID-19, donde la ausencia de obstrucciones coronarias parece tener una mayor prevalencia relativa. Si bien podrían existir diferencias fisiopatológicas entre el MINOCA con y sin COVID-19, el aumento del número de casos en contexto pandémico ofrece una oportunidad invaluable para obtener información robusta sobre la evolución y el pronóstico de esta patología cardíaca.

Mariano Trevisán¹, Jorge Luis Bocian¹,
María Jorgelina Medus^{1,2}, Juan Pablo Bonifacio¹,
Fernando Nazzetta¹, Matías Calandrelli¹

¹ Sanatorio San Carlos. San Carlos de Bariloche, Río Negro

² Fundación Intecnus. San Carlos de Bariloche, Río Negro

BIBLIOGRAFÍA

1. Katsoularis I, Fonseca-Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet* 2021;398:599-607. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5).

2. Popovic B, Varlot J, Metzendorf PA, Jeulin H, Goehringer F, Camenzind E. Changes in characteristics and management among patients with ST-elevation myocardial infarction due to COVID-19 infection. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97:E319-26. <https://doi.org/10.1002/ccd.29114>.
3. Salinas P, Travieso A, Vergara-Uzcategui C, Tirado-Conte G, Macaya F, Mejía-Rentería H, et al. Clinical Profile and 30-Day Mortality of Invasively Managed Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome During the COVID-19 Outbreak. *Int Heart J* 2021;62:274-81. <https://doi.org/10.1536/ihj.20-574>
4. Vranken NPA, Pustjens TFS, Kolkman E, Hermanides RS, Bekkers SCAM, Smulders MW. MINOCA: The caveat of absence of coronary obstruction in myocardial infarction. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020;29:100572. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100572>.
5. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, Bois MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J* 2020;41:3827-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>.
6. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. *Eur Heart J* 2017;38:143-53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>.

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:552-554.
<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20460>

Cardioversión eléctrica: una causa prácticamente desconocida de hemorragia alveolar difusa

La hemorragia alveolar difusa (HAD) es una complicación que puede poner en riesgo la vida y que se produce debido a la ruptura de la membrana alveolocapilar. La vasculitis sistémica es una de sus causas más frecuentes, (1) aunque, en teoría, cualquier lesión de la microcirculación alveolar puede causar la hemorragia. Su característica histológica más común es la capilaritis pulmonar. (2)

El diagnóstico de HAD es cada vez más frecuente a cualquier edad, y se asocia con una enfermedad ya establecida. La hemoptisis es la manifestación clínica característica, aunque puede estar ausente en el 33% de los casos. Otros síntomas son inespecíficos, como tos, disnea, dolor torácico y fiebre. (3) La HAD tras la cardioversión es una complicación muy rara. Hasta donde tenemos conocimiento, solo se ha publicado un informe relacionado con este tema.

Presentamos el caso de un varón de 47 años con antecedentes de dislipidemia, fibrilación auricular paroxística y un episodio anterior de hemoptisis tras cardioversión eléctrica. El paciente no había estado expuesto a sustancias tóxicas ni a contaminación laboral, y actualmente no tomaba medicación ni presentaba alergias conocidas. En 2019, acudió al servicio de urgencias por palpitaciones y fatiga. El electrocardiograma evidenció fibrilación auricular con alta respuesta ventricular. Se intentó cardioversión eléctrica en cuatro oportunidades, sin éxito. Tras la estabilización clínica, el paciente fue dado de alta con anticoagulación oral (apixabán) y amiodarona. Pocas horas más tarde, antes de comenzar a tomar los medicamentos indicados, volvió a ingresar por ortopnea y hemoptisis

moderada. El examen físico reveló crepitantes finos en la auscultación pulmonar, y los análisis de sangre iniciales fueron normales. En la radiografía de tórax se observaron opacidades heterogéneas bilaterales *de novo*. La tomografía computarizada (TC) de tórax reveló opacidades peribronquiales difusas bilaterales en vidrio esmerilado compatibles con edema pulmonar y hemorragia, y también se observó un pequeño derrame pleural bilateral (Figura 1). La hemoptisis cesó tras la perfusión de ácido aminocaproico. Debido a la frecuencia cardíaca y la disnea no controladas, se realizó una ecocardiografía transtorácica que reveló disfunción ventricular izquierda grave con hipocinesia difusa y fracción de eyección del 25%. El paciente fue derivado a la Unidad Coronaria para su estabilización cardiovascular. La broncoscopia fue descartada en ese momento debido a la grave disfunción cardíaca/inestabilidad clínica y a la buena respuesta al tratamiento. Una vez estabilizado desde el punto de vista clínico, el paciente fue dado de alta asintomático. Se realizó una TC de tórax de control a las dos semanas, en la que se observó una importante mejoría radiológica (Figura 2).

Se descartaron las causas secundarias de hemoptisis, como la infección, la bronquiectasia o la vasculitis. Los niveles del hemograma, la proteína C reactiva y las inmunoglobulinas séricas fueron normales; el estudio autoinmunitario (factor reumatoide, ANA, ANCA, anti-MBG, C3 y C4, dsDNA, SSA/SS-B, anti-ribonucleoproteína y anti-JO-1) fue negativo. La relación temporal entre la cardioversión eléctrica y la aparición de la hemoptisis, el patrón radiológico, la exclusión de otras posibles causas y los antecedentes de hemoptisis tras una cardioversión eléctrica previa hicieron sospechar una hemorragia alveolar secundaria a un trauma eléctrico. La coexistencia de edema pulmonar debido a una disfunción cardíaca grave dificultó aún más el diagnóstico. Lamentablemente, no fue posible realizar

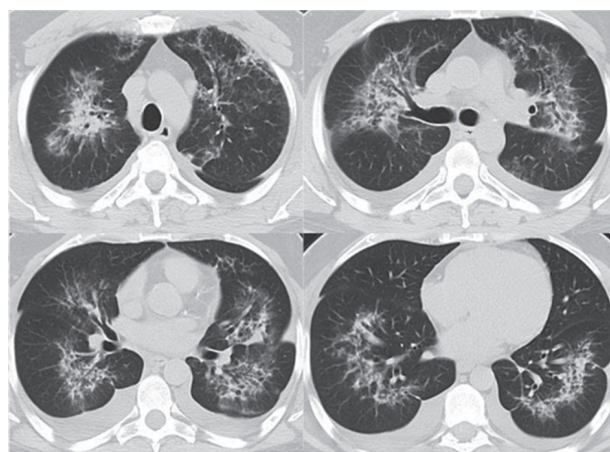


Fig. 1. Tomografía computarizada de tórax que muestra opacidades peribronquiales bilaterales en vidrio esmerilado y pequeño derrame pleural bilateral.

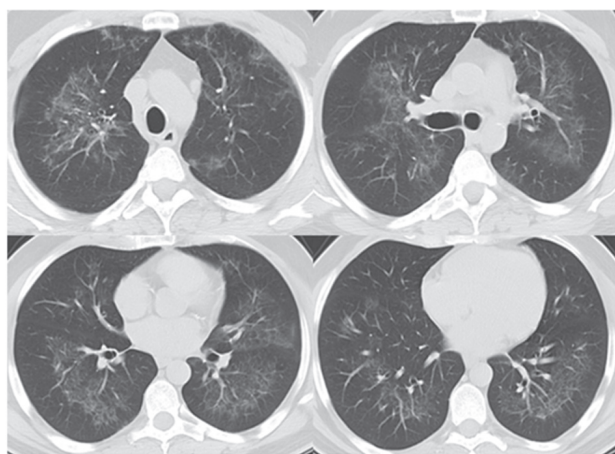


Fig. 2. Tomografía computarizada de tórax de control a las dos semanas, que muestra una mejoría significativa.

una broncoscopia previa para confirmar la hemorragia alveolar difusa, como se indica en la mayoría de los casos. La hemoptisis fue determinante para la sospecha clínica de HAD. Además, la disminución en la cantidad de glóbulos rojos habría correspondido a una pérdida de sangre (hemorragia).

Se han notificado algunos casos de daño alveolar causado por la amiodarona, aunque la mayoría de ellos se deben a la ingesta prolongada y en dosis elevadas. (4) La cardioversión eléctrica es un procedimiento ampliamente utilizado en el servicio de urgencias para tratar las arritmias con baja tasa de complicaciones. (3) En 2006, se la describió una vez como la causa de HAD en un hospital de Corea del Sur. Una paciente de 33 años acudió al servicio de urgencias con disnea y hemoptisis, doce horas después de haber sido sometida a una cardioversión eléctrica. Las anomalías observadas en la TC eran similares a las descritas en nuestro caso y desaparecieron espontáneamente en la TC de seguimiento. (5)

Es posible que la asociación entre la cardioversión eléctrica y la hemorragia alveolar no se informe lo suficiente debido a la ausencia de pérdidas de sangre evidentes. En conclusión, si bien es poco frecuente, la hemorragia alveolar asociada a trauma eléctrico debe considerarse como un diagnóstico diferencial en pacientes con hemoptisis tras un procedimiento de cardioversión eléctrica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

Consideraciones éticas

No aplican.

**Raquel Viana¹, João Cordeiro da Costa¹,
Salvato Feijó¹**

¹ Departamento de Neumología, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal.

R. de Santo André, 2410-197 Leiria

Raquel Viana. Departamento de Neumología, Centro Hospitalar de Leiria, Leiria, Portugal.

R. de Santo André, 2410-197 Leiria

Correo electrónico: raquelviana2@gmail.com -

Tel.: +351 91 7545818

BIBLIOGRAFÍA

1. Suk Park M. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;74:151–62. <https://doi.org/10.4046/trd.2013.74.4.151>
2. Ioachimescu O, Stoller J. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008;75:258-80. <https://doi.org/10.3949/ccjm.75.4.258>
3. Lara A, Schwarz M. Diffuse Alveolar Hemorrhage. *Chest*. 2010;137:1164-71. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2084>
4. Tanawuttiwat T, Harindhanavudhi T, Hanif S, Sahloul M. Amiodarone-induced Alveolar Haemorrhage: A Rare Complication of a Common Medication. *Heart, Lung and Circulation* 2010;19:435-7. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2010.01.008>
5. Jong-il C, Soon-jun H, Jin-Seok K, Shin S, Hee-Nam P Do-sun L, et al. Acute Pulmonary Hemorrhage After Cardioversion by Direct Current Shock for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Korean J Med* 2006;71:286.

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:554-555.

<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20464>

Alta hospitalaria el mismo día tras reemplazo valvular aórtico transcáteter

La valvulopatía aórtica es la enfermedad valvular primaria más común en todo el mundo. La etiología degenerativa es la más frecuente, y su prevalencia es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población. La cirugía o las intervenciones percutáneas constituyen los tratamientos de referencia en pacientes sintomáticos.

El reemplazo valvular aórtico transcáteter (TAVR) es un procedimiento menos invasivo que ha evolucionado rápidamente en los últimos 20 años. El enfoque minimalista en el TAVR se aplica actualmente en centros de mucha experiencia, lo que permite no solo obtener mejores resultados, sino también reducir el tiempo de estadía hospitalaria y lograr una pronta reinserción social, algo particularmente importante

entre los pacientes de edad avanzada. Se comprobó que el alta temprana es beneficiosa para los pacientes y los hospitales, porque se reducen las complicaciones y los costos de atención médica. Durante la pandemia por COVID-19, se informó sobre altas el mismo día (AMD) tras un TAVR, para evitar internaciones. Dado que el procedimiento es cada vez más seguro, el AMD se está convirtiendo en una opción estratégica para determinados pacientes. Presentamos dos casos de AMD.

Paciente 1: Se trata de un varón de 84 años con estenosis valvular aórtica grave y sintomática; el ecocardiograma transtorácico (ETT) mostraba un gradiente medio de 50 mmHg y un área valvular de 0,3 cm², con una puntuación de riesgo STS de 3,4% y una puntuación EuroSCORE de 1,1%. El caso fue derivado al Equipo de Corazón de nuestra institución.

El paciente había sido implantado con un marcapasos permanente cuatro años antes. Tras un debate multidisciplinario, se decidió realizar un TAVR teniendo en cuenta la edad y la fragilidad del paciente. El procedimiento fue electivo, con implante transfemoral de una válvula Medtronic Evolut Pro de 29 mm mediante un abordaje minimalista con sedación consciente. El ecocardiograma transesofágico (ETE) durante el procedimiento reveló el correcto implante de la válvula e insuficiencia aórtica de leve a moderada debido a una calcificación nodular grave en el anillo aórtico. Se controló al paciente en forma continua y se le realizaron electrocardiogramas inmediatamente, a las 3 y a las 6 horas después de la intervención. A las cuatro horas del procedimiento, el paciente pudo caminar sin ninguna complicación femoral. En el ETT realizado antes del alta se observó insuficiencia aórtica leve. El paciente tuvo una buena evolución clínica y sin complicaciones durante el período de observación de 6 horas y fue dado de alta con pautas a seguir. Se llevó a cabo un seguimiento virtual al día siguiente del procedimiento y una visita presencial a la clínica el día 7 para un ETT de control. El paciente no presentó ningún evento adverso y se reincorporó a su actividad diaria a las 48 horas del procedimiento.

Paciente 2: Se trata de un varón de 77 años con estenosis valvular aórtica grave y sintomática; el ETT mostraba un gradiente medio de 78 mmHg y un área de 0,5 cm². A los 61 años, el paciente había sido sometido a una cirugía de revascularización coronaria complicada, por lo que rechazó la cirugía de reemplazo valvular. El procedimiento fue electivo, con implante transfemoral de una válvula Myval 27,5 mm siguiendo un abordaje minimalista. El ETE durante el procedimiento reveló insuficiencia aórtica paravalvular leve, sin otras complicaciones. Se controló al paciente en forma continua durante 6 horas; no presentó trastornos de conducción ni complicaciones vasculares. Pudo caminar y fue dado de alta el mismo día sin ninguna complicación; se realizaron controles ambulatorios los días 1 y 7 posteriores al procedimiento.

Como consecuencia de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, se redujo el número de procedimientos

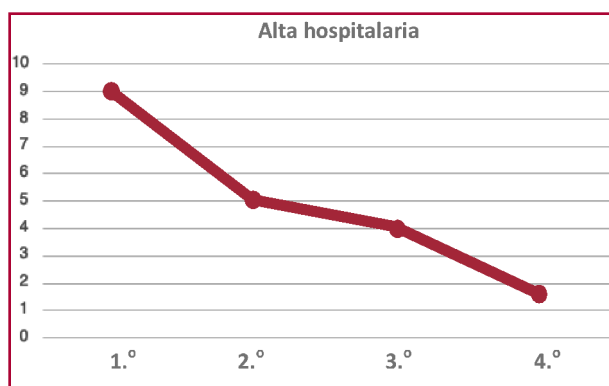
para preservar los recursos y la capacidad hospitalaria de muchas instituciones. Repentinamente, los procedimientos con protocolo de alta temprana se popularizaron en todo el mundo.

Hasta el momento, la evidencia sobre el TAVR con AMD se limita a informes de casos aislados, pequeñas series de casos y un análisis retrospectivo. Sin embargo, un grupo determinado de pacientes podría beneficiarse de este enfoque. La adopción de un enfoque minimalista del TAVR permite reducir la estadía hospitalaria, las complicaciones y los costos.

Las complicaciones más comunes relacionadas con el alta temprana en TAVR se centran en los trastornos tardíos de conducción y en la necesidad de implantar un marcapasos permanente. Los avances en el diseño de los dispositivos y en los aspectos técnicos de la intervención han disminuido enormemente dichas complicaciones. En nuestra experiencia, la duración de la estadía hospitalaria se redujo en la última década (Figura 1). Por lo tanto, los pacientes con marcapasos permanente implantado con anterioridad y/o aquellos sin trastornos de conducción previos y sin ninguna complicación por el procedimiento que se someten a TAVR representan un grupo de pacientes aptos para iniciar los protocolos de AMD de forma segura.

Según los registros de TAVR, es improbable que los pacientes que no desarrollan un trastorno de conducción durante el procedimiento de TAVR índice o las seis horas siguientes lo hagan más adelante. En consecuencia, el control hospitalario prolongado podría no siempre ser necesario.

Para identificar a los pacientes que podrían ser dados de alta el mismo día después del TAVR, es necesario evaluar las variables demográficas y de procedimiento asociadas con la morbilidad temprana, como las comorbilidades de alto riesgo, las complicaciones del procedimiento (complicaciones vasculares, fuga paravalvular, uso excesivo de contraste) y los proble-

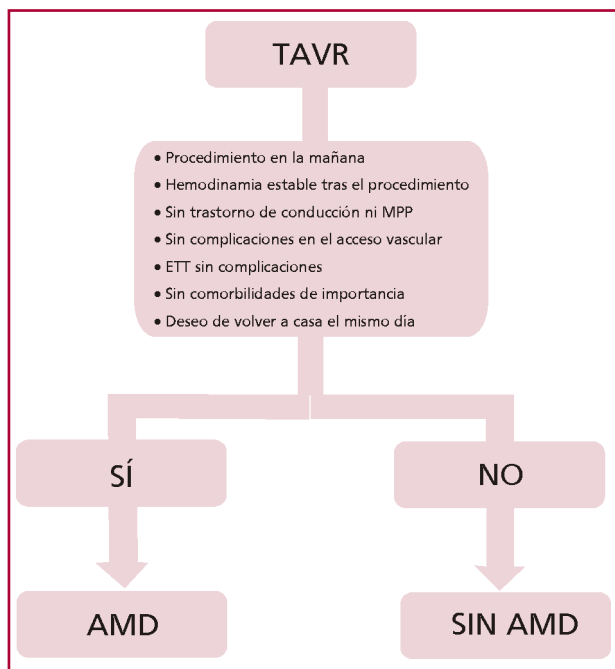


Tiempo hasta el alta dividido en cuartiles entre 2009 y 2021, obtenido de la base de datos del ICBA.

Fig. 1. Duración de la estadía hospitalaria en días después de TAVR entre 2009 y 2021

mas de planificación del alta (falta de apoyo social y dificultades en el seguimiento ambulatorio). El seguimiento médico y el control cardíaco remoto en tiempo real con varios dispositivos diferentes podrían resultar fundamentales para reaccionar de forma inmediata ante posibles complicaciones en determinados grupos de pacientes (Figura 2).

Hasta el momento, la evidencia del AMD presenta muchas limitaciones. Para el alta temprana, se han elegido cuidadosamente a pacientes de riesgo moderado a bajo en todo el mundo. Las tasas de eventos en estos pacientes son bajas y, por consiguiente, la evidencia es escasa. Es imprescindible contar con protocolos estandarizados y evidencia más amplia antes de que el AMD tras un TAVR se convierta en una práctica habitual.



MPP: marcapasos permanente; ETT: ecocardiograma transtorácico

Fig. 2. Algoritmo AMD

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

Consideraciones éticas

No aplican.

**Lucía Victoria Campos Cervera^{1,✉},
Ignacio Vaca Valverde^{1,✉}, Fernando Cura^{1,✉},
Pablo Lamelas^{1,✉}**

¹ Instituto Cardiovascular Buenos Aires
lcampos@icba.com.ar

BIBLIOGRAFÍA

1. Cribier A, Savin T, Saoudi N, Rocha P, Berland J, Letac B, et al. Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement? *Lancet* 1986;1:63-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)90716-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(86)90716-6)
2. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, Borenstein N, Tron C, Bauer F, Derumeaux G, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description *Circulation* 2002; 106:3006-8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8>
3. Winter MP, Bartko P, Hofer F, Zbiral M, Burger A, Ghanim B, et al. Evolution of outcome and complications in TAVR: a meta-analysis of observational and randomized studies. *Sci Rep* 10 2020;15568. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72453-1>
4. Reynolds MR, Lei Y, Wang K, Chinnakondepalli K, Vilain KA, Magnuson EA, Galper BZ. Cost-Effectiveness of Transcatheter Aortic Valve Replacement with a Self-Expanding Prosthesis Versus Surgical Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:29-38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.046>
5. Zouaghi O, Wintzer-Wehekind J, Lienhart Y, Abdellaoui M, Faurie B. Ambulatory TAVR: Early Feasibility Experience During the COVID-19 Pandemic. *CJC Open* 2020;2:729-31. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.08.005>
6. Rai D, Tahir MW, Chowdhury M, Ali H, Buttar R, Abtahian F, et al. Transcatheter aortic valve replacement same-day discharge for selected patients: a case series. *EurHeart J - Case Reports* 2020;5:ytaa556. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa556>

Rev Argent Cardiol 2021;89:555-557.

<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20461>

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Consenso de MINOCA

Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva (Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de MINOCA, Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la SAC)

Consenso de MINOCA / Versión resumida
(Versión completa ver área de consensos - SAC)

Director

Dr. Adrián Charaski^{MTSAC}

Subdirector

Dr. Hernán Cohen Arazí^{MTSAC}

Secretaria académica

Dra. Mirza Rivero^{MTSAC}

Comité de Redacción

Dr. Jorge Allin^{MTSAC}, Dr. José Álvarez^{MTSAC}, Dra. Roxana Campisi^{MTSAC}, Dr. Marcelo Casey,
Dr. Juan Pablo Costabel^{MTSAC}, Dr. Alejandro Deviggiano^{MTSAC}, Dr. Ernesto Duronto^{MTSAC},
Dr. Horacio Fernández^{MTSAC}, Dr. Sebastián García Zamora^{MTSAC}, Dr. Héctor Gómez Santa María^{MTSAC},
Dr. Claudio Higa^{MTSAC}, Dr. Jorge Lowenstein^{MTSAC}, Dr. Osvaldo Masoli^{MTSAC}, Dr. Alejandro Palacios,
Dr. Diego Pérez de Arenaza^{MTSAC}, Dr. Ariel Saad^{MTSAC}, Dr. Ricardo Villarreal^{MTSAC}

Comité Asesor

Dr. Carlos Manuel Barrero^{MTSAC}
Dr. Jorge Belardi^{MTSAC}
Dr. José Luis Navarro Estrada^{MTSAC}
Dra. Ana Salvati^{MTSAC}
Dr. Carlos Daniel Tajer^{MTSAC}

Abreviaturas

AAS	Ácido acetil salicílico/aspirina	IAMSEST	Infarto sin elevación del segmento ST
ACC	Colegio Americano de Cardiología	IC	Intracoronaria
ACh	Acetilcolina	IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
ACV	Accidente cerebrovascular	IM	Intramuscular
AHA	Asociación Americana del Corazón	IV	Intravenosa
ARA II	Antagonista de los receptores de angiotensina II	IVUS	Ultrasonido intravascular
CCG	Cinecoronariografía	MINOCA	Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries
CD	Coronaria derecha	NC	Nódulos calcificados
COVID	Enfermedad por coronavirus	NIRS-IVUS	Espectroscopia de infrarrojo con ultrasonido intravascular
CX	Arteria circunfleja	NTG	Nitroglicerina
DA	Descendente anterior	OCT	Tomografía de coherencia óptica
DAPT	Doble antiagregación	PET	Tomografía por emisión de positrones
DCE	Dissección coronaria espontánea	PTT	Púrpura trombótica trombocitopénica
DMV	Disfunción microvascular	PV	Placa vulnerable
DOAC	Anticoagulantes orales directos	QCA	Análisis cuantitativo coronario
EC	Embolia coronaria	RC	Reserva coronaria
ECG	Electrocardiograma	RMC	Resonancia magnética
EP	Erosión de placa	RP	Rotura de placa
Ergo	Ergonovina	SCA	Síndrome coronario agudo
ETE	Ecocardiografía transesofágica	SLG	Strain longitudinal global
ETT	Ecocardiografía transtorácica	SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
ESC	Sociedad Europea de Cardiología	TC	Angiotomografía coronaria
FFR	Reserva de flujo fraccional	TCFA	Fibroateroma de capa delgada
FSM	Flujo sanguíneo miocárdico	Tn	Troponina
HIT	Trombocitopenia inducida por heparina	VH	Histología virtual
IAM	Infarto agudo de miocardio	VH-IVUS	Histología virtual por ultrasonido intravascular
IAM-ECE	Infarto con enfermedad coronaria aterosclerótica	VI	Ventrículo izquierdo
IAMCEST	Infarto con elevación del segmento ST	VITT	Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacuna

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:558-579. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20466>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2021;89:491-493. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i6.20455>

1. Introducción	561
1.1 Objetivo del consenso	561
1.2 Nomenclatura	561
1.3 Definición de infarto. “Revolución de las troponinas”	561
1.4 MINOCA	562
2. Epidemiología del MINOCA: prevalencia, factores de riesgo y pronóstico	563
3. Estudios invasivos en MINOCA	563
3.1 Oclusión coronaria transitoria producida por rotura, erosión o la presencia de nódulos calcificados. OCT e IVUS.	563
3.2 Disección coronaria espontánea.	563
3.3 Embolia coronaria.	563
3.4 Espasmo de arterias coronarias	565
3.4.1 Disfunción microvascular coronaria. Espasmo de la microcirculación.	565
3.4.2 Pruebas invasivas evocadoras de espasmo coronario.	565
3.4.3 Contraindicaciones para realizar una prueba de espasmo	566
3.4.4 Interpretación de la prueba de espasmo coronario	566
3.4.5 Prueba de acetilcolina y ergonovina. Protocolo para su utilización.	566
3.4.6 Seguridad de las pruebas de vasoespasmo.	566
4. Estudios no invasivos en MINOCA	567
4.1 Ecocardiograma y Doppler cardíaco color en la evaluación de MINOCA.	567
4.1.1 Microcirculación coronaria evaluada por Doppler	567
4.1.2 El ecocardiograma en el estudio del espasmo vascular.	567
4.2 Evaluación de la disfunción coronaria microvascular con cámara gamma	568
4.3 Diagnóstico de MINOCA con resonancia magnética y angiotomografía coronaria	568
4.3.1 Infarto agudo de miocardio	568
4.3.2 Miocarditis	569
4.3.3 Takotsubo.	569
4.3.4 Miocardiopatías.	569
5. Trombosis coronaria espontánea en MINOCA	570
5.1 Trombofilias y trombosis arteriales.	570
5.2 Tratamiento	570
6. Tratamiento de los MINOCA	571
6.1 Tratamiento de causas específicas	571
6.1.1 Infarto de causa aterosclerótica	571
6.1.2 Infarto de causas no ateroscleróticas	572
6.1.2.1 Angina vasoespástica.	572
6.1.2.2 Angina microvascular	572
6.1.2.3 Disección coronaria	572
6.1.3 Terapéuticas antianginosas de segunda línea o elección	572
7. Perspectivas futuras	575
8. Limitaciones	575
9. Conclusiones	575
10. Referencias	576

Infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Objetivo del consenso

El objetivo de este consenso es orientar a los cardiólogos/as de nuestro país en el reconocimiento de aquellas personas que padecen un infarto agudo de miocardio (IAM) sin enfermedad coronaria obstructiva y recomendar las herramientas para identificar sus posibles causas. Varios grupos de trabajo pertenecientes a sociedades científicas internacionales (ESC 2016, AHA 2019, Grupo Holandés 2019) (1-3) han establecido las diferentes etiologías y los diagnósticos diferenciales, pero no han dado recomendaciones específicas.

1.2 Nomenclatura

La nomenclatura recomendada por la Sociedad Argentina de Cardiología para las guías es la siguiente:

Clase de recomendación: estima el tamaño del efecto de un tratamiento a partir del riesgo/beneficio, así como de la evidencia o grado de acuerdo en que un procedimiento dado es o no efectivo, o es peligroso.

Clase de recomendación. Clasificación	
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.
Clase II	Existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad o eficacia del procedimiento/tratamiento
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y, en algunos casos, puede ser perjudicial y se desaconseja su uso.

Nivel de evidencia: estima la certidumbre y precisión del efecto del procedimiento o tratamiento.

Nivel de evidencia. Clasificación	
Clase A	Datos procedentes de ensayos clínicos múltiples aleatorizados o de metaanálisis. Consistencia en dirección y magnitud del efecto.
Clase B	Datos procedentes de un ensayo clínico único aleatorizado o de estudios no aleatorizados.
Clase C	Consenso de opinión de expertos o de pequeños estudios.

1.3 Definición de infarto. “Revolución de las troponinas”

La aparición de las troponinas (Tn) como biomarcadores cardíacos más sensibles y específicos determinó que la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA) colaboraran para redefinir al IAM utilizando un enfoque clínico y bioquímico. Los pacientes que presentan elevación y descenso de Tn con al menos un valor por encima del límite superior normal en el contexto de isquemia miocárdica deben clasificarse como IAM. Sobre la base de estos nuevos conceptos y hallazgos, se creó la definición universal de infarto publicada por primera vez en 2000. Esta normativa engloba a todos los tipos de IAM, pero debió ser redefinida cuatro veces dada la falta de especificidad de los biomarcadores para poder diferenciar causa isquémica, lesión miocárdica no isquémica o causa no cardíaca.

En la actualidad, se encuentra vigente la 4.^a definición de IAM; en ella se enfatiza que, además de la cinética de las troponinas, deben asociarse algunos de los siguientes elementos para definir IAM y poder diferenciar la injuria miocárdica de la isquemia miocárdica: (4)

- Síntomas (angina, equivalente anginoso).
- Cambios electrocardiográficos (elevación o infradesnivel del segmento ST, cambios en la onda T o nuevas ondas Q).
- Evidencia de imágenes con pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad.
- Identificación de trombosis coronaria por angiografía o anatomía patológica.

Sobre la base de estas características, se ha clasificado el IAM en 5 tipos

Tipo 1

Rotura o erosión de placa con oclusión aterotrombótica (IAMCEST)

Rotura o erosión de placa sin oclusión aterotrombótica (IAMSEST)

Tipo 2

Desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno, pero sin trombosis.

Enfermedad coronaria previa.

Espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación.

Diseccción coronaria no aterosclerótica.

Embolia coronaria.

Los restantes tipos de infartos están relacionados con la muerte súbita, la angioplastia coronaria y la cirugía de revascularización miocárdica.

1.4 MINOCA

La 4.^a definición de IAM incorpora el acrónimo MINOCA, que representa el infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva (estenosis <50%) (Tabla 1). Esta entidad no es nueva: hace más de 50 años se conoce el hallazgo de IAM con “coronarias normales”.

Tabla 1. Criterios para la definición de MINOCA. 4.^a definición universal de IAM

Síndrome clínico angiográfico cuya fisiopatología es la isquemia miocárdica

1. Infarto agudo de miocardio

Incremento y descenso de troponinas con al menos un valor por encima del límite superior de referencia del percentilo 99, *más al menos uno de los siguientes criterios:*

- a. Síntomas de isquemia miocárdica
- b. Nuevos cambios isquémicos electrocardiográficos
- c. Desarrollo de ondas Q patológicas
- d. Evidencia de imágenes con pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías regionales de la motilidad.
- e. Identificación de trombosis coronaria por angiografía o anatomía patológica.

2. Arterias coronarias epicárdicas no obstructivas:

Definidas como la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva (≥50%) de cualquier vaso coronario epicárdico.

- Arterias coronarias epicárdicas normales
- Leves irregularidades intraluminales (estenosis <30%)
- Moderadas lesiones coronarias ateroscleróticas (estenosis >30% y <50%)

3. Diagnósticos alternativos de lesión miocárdica descartan MINOCA

- Sepsis, embolia pulmonar, miocarditis, disección aórtica, entre otros.

El MINOCA constituye un síndrome clínico angiográfico que, por definición, obedece a diferentes causas, pero cuya fisiopatología debe ser la isquemia miocárdica. Es necesario que exista el diagnóstico de infarto agudo de miocardio de acuerdo a la 4.^a definición universal y enfermedad coronaria no obstructiva (<50% o coronarias normales). Con respecto a las causas, puede ser por infarto tipo I (rotura o erosión de placa) o tipo II (espasmo, disección coronaria o enfermedad microvascular); en este contexto, se debe diferenciar de los desajustes de oferta y demanda de oxígeno (crisis hipertensiva o taquiarritmias). Es muy importante también el diagnóstico diferencial con afecciones o daño directo del miocardio, como son las miocarditis o la enfermedad de Takotsubo, que pueden simular un MINOCA. En este sentido, el término MINOCA también puede ser pensado como una clasificación operativa que permite gatillar los algoritmos para confirmar el infarto o diferenciarlo de una enfermedad propia del miocardio (Figuras 1-3). Es así como en la literatura se ha incorporado la expresión *working diagnosis*, que indica un trabajo minucioso para el diagnóstico de MINOCA descartando oclusiones ocultas, disección coronaria o causas no cardíacas. (4)

Finalmente, las causas que pueden producir un MINOCA recorren todo el árbol coronario, desde las arterias coronarias epicárdicas hasta la microcirculación inclusive. Esta última tiene la particularidad de representar el

70% de la resistencia vascular miocárdica y no puede observarse en la coronariografía, dado que su calibre es menor que 0,5 mm. En forma resumida, podemos considerar las siguientes patologías que pueden causar MINOCA:

a) Arterias coronarias epicárdicas

- Accidente aterotrombótico no obstructivo
- Espasmo coronario
- Trombosis *in situ*
- Embolia coronaria
- Disección coronaria espontánea

b) Microcirculación coronaria

- Espasmo de la microcirculación
- Disfunción microvascular

La complicación de una placa aterosclerótica puede producir MINOCA como consecuencia de una obstrucción total que tuvo un proceso de lisis o embolización distal. En pacientes con coronarias normales, solo podremos saber si la causa es por espasmo si lo presenta en forma espontánea o inducida por las pruebas de vasorreactividad. Las trombosis, las embolias y la disección pueden presentarse con obstrucciones <50%, y deberá hacerse el diagnóstico diferencial con los accidentes de placa, o bien estas pueden pasar inadvertidas en la cinecoronariografía, dado que pueden ocluir ramas secundarias o distales. Ante la sospecha de esta situación, se debe revisar nuevamente la cinecoronariografía y tratar de identificar alteraciones de la motilidad parietal que nos permitan establecer cuál ha sido la rama comprometida, y es la resonancia magnética el estándar de oro para identificar la zona infartada (*working diagnosis*). Una alteración de la microcirculación puede ser la causa de MINOCA, tanto por espasmo como por vasodilatación inadecuada; para confirmar esta situación debemos recurrir también a diferentes pruebas invasivas o no invasivas. A lo largo de este consenso se desarrollan en profundidad cada uno de estos temas.

2. EPIDEMIOLOGÍA DEL MINOCA: prevalencia, factores de riesgo y pronóstico

En la década de 1980, De Wood informó que aproximadamente el 10% de los pacientes con infarto de miocardio no tenían enfermedad coronaria obstructiva de arterias epicárdicas que pudiera justificar el evento.⁽⁵⁾ Una revisión sistemática de Pasupathy y col. indica una prevalencia de MINOCA del 6%, con un amplio margen que va del 1% al 15%.⁽⁶⁾ Esto se debe, principalmente, a diferencias en las poblaciones de estudio y la heterogeneidad de su definición.

En cuanto a la etiología de los MINOCA, los trabajos realizados con resonancia cardíaca (RMC), tomografía de coherencia óptica (OCT) y pruebas de vasorreactividad, comienzan a sugerir las causas más frecuentes. Usando una combinación de resonancia cardíaca y evaluación intravascular con OCT se puede definir la etiología de la isquemia en el 57,5% al 85% de los casos; las causas más frecuentes son los accidentes de placa (rotura 35%, erosión 30% y nódulo calcíco 2,5%) y, en un porcentaje menor de pacientes, la disección coronaria espontánea y la trombosis aislada.^(7,8) Además, en un estudio en el que se realizó prueba de vasorreactividad a los pacientes sin etiología evidente, el resultado fue positivo en el 46%; con un 65% atribuible a espasmo de arterias epicárdicas y un 35% a espasmo de la microvasculatura.⁽⁹⁾

El pronóstico de los pacientes que presentan MINOCA depende de la causa subyacente y, actualmente, se encuentra bajo una investigación muy activa. La revisión sistemática de Pasupathy y col. informó un mejor pronóstico en los pacientes de MINOCA en comparación con infarto con enfermedad coronaria aterosclerótica (IAM-ECE), con una mortalidad hospitalaria del 1,1% frente al 3,2% ($p=0,001$) y una mortalidad a los 12 meses del 3,5% y del 6,7% ($p = 0,003$), respectivamente.⁽⁶⁾ El registro VIRGO, por su parte, mostró evoluciones similares entre los pacientes con y sin enfermedad epicárdica, con una mortalidad al mes del 1,1% y 1,7% ($p=0,43$) y a 12 meses del 0,6% y 2,3% ($p = 0,68$), respectivamente. Además, existe un riesgo sustancial de recurrencia de eventos durante el seguimiento de los pacientes con MINOCA, que es superior al que se observa en la población general sin enfermedad cardiovascular.⁽¹⁰⁾ Aproximadamente el 25% de los pacientes con MINOCA experimentan angina en los siguientes 12 meses, frecuencia similar a la notificada en pacientes con IAM-ECE.⁽¹¹⁾

3. ESTUDIOS INVASIVOS EN MINOCA (Tabla 2)

3.1 Oclusión coronaria transitoria producida por rotura, erosión o presencia de nódulos calcificados. OCT e IVUS

La trombosis intravascular es un elemento central en el desarrollo de los síndromes coronarios agudos (SCA). En ocasiones, se trata de un proceso dinámico, con oclusiones y reperfusiones espontáneas.

Los sustratos sobre los cuales se desarrolla este proceso de trombosis suelen ser la rotura de placa (RP), la erosión de placa (EP) y la presencia de nódulos calcificados (NC).

La RP es la lesión predominante, seguida por la EP, con incidencia variable según se trate de estudios histopatológicos o realizados *in vivo* con OCT. (12,13)

Las diferencias histopatológicas entre una placa rota y una placa erosionada se describen en la Tabla 1 del Material Suplementario.

La calcificación nodular es la protrusión del nódulo de calcio hacia la luz del vaso; en la angiografía, puede simular trombosis intraluminal; en ultrasonido y OCT, el aspecto es el de una masa convexa intravascular de superficie irregular. (14)

Los métodos para la obtención *in vivo* de imágenes intravasculares han permitido profundizar los conocimientos relacionados con la fisiopatología de los SCA en general y del MINOCA en particular.

El ultrasonido intravascular (IVUS) es el método más utilizado en la actualidad y permite obtener una imagen bidimensional de la arteria, con una penetración de hasta 10 mm y una resolución espacial de 100 a 200 micrones, lo cual brinda una buena caracterización de la placa, pero limita su utilidad en el diagnóstico del fenotipo de accidente responsable de la trombosis. La histología virtual (tecnologías como IVUS-VH o iMap) utiliza el análisis espectral de radiofrecuencia del IVUS para crear un mapa tisular de la placa con capacidad de identificar núcleo necrótico, área fibroadiposa, área fibrosa y calcio.

La OCT tiene mayor resolución espacial (10 a 20 micrones), pero menor penetración, y requiere del desplazamiento de sangre durante la adquisición. Su mayor resolución la hace el método de elección para la caracterización de placas vulnerables y complicadas en los SCA. La descripción completa comparativa de las características técnicas y la sensibilidad para detectar lesiones ateroscleróticas de la OCT y el IVUS se pueden ver en las Tablas 2 y 3 del Material Suplementario.

En el estudio International Women's Heart Attack Research Program (HARP) se evaluaron en forma prospectiva con RMC y OCT mujeres con IAM sin lesiones angiográficamente significativas. La OCT logró identificar una lesión posiblemente culpable en el 46% de los casos y la combinación de OCT y RMC identificó la causa probable del MINOCA en el 84,5% de los casos. (8)

En el estudio EROSION, los autores sugieren que cuando la causa del SCA es una EP diagnosticada por OCT, un tratamiento de doble antiagregación plaquetaria sin *stent* puede ser útil en aquellos en los que, inicialmente, la estenosis es menor del 70%. (15)

Evidencia más reciente sugiere una menor vulnerabilidad coronaria en pacientes con IAMCEST y lesión responsable con EP, lo que podría explicar, en parte, la mejor evolución alejada de estos pacientes con respecto a aquellos con lesión culpable por rotura de placa. (16)

3.2 Disección coronaria espontánea

La disección coronaria espontánea (DCE) es una causa poco frecuente de SCA, caracterizada por una separación no traumática ni iatrogénica de las capas de la pared arterial coronaria. Se presenta con una prevalencia calculada del 1,7% al 4%, aunque en mujeres menores de 50 años, podría representar un 25% o más de los casos. (17-19) Un porcentaje significativo de estas pacientes tiene estenosis moderadas con flujo TIMI 3.

El diagnóstico angiográfico no siempre es simple y, en algunos casos, las arterias pueden tener un aspecto pseudonormal. En una serie reciente, la presentación inicial como hematoma intramural fue la más frecuente (62%) y el flujo TIMI 3 estuvo presente en el 64% de los casos. (20)

Las técnicas de imagen intravascular (IVUS – OCT) pueden confirmar el diagnóstico en casos dudosos, pero deben realizarse con extrema cautela por la posibilidad de empeorar el traumatismo sobre una pared arterial debilitada.

3.3 Embolia coronaria

La embolia coronaria (EC) puede ser causa de SCA. Una revisión de 12 años de coronariografías en pacientes con IAM sugiere que podría tener una prevalencia de hasta el 3% (21) y su prevalencia en pacientes con MINOCA es desconocida.

El diagnóstico diferencial con la trombosis sobre una disrupción de placa es difícil; se han propuesto **criterios mayores y menores** que sugieren la etiología embólica. (21) (Tabla 4 del Material Suplementario).

3.4 Espasmo de arterias coronarias

La definición de espasmo coronario ha sido estandarizada internacionalmente por el grupo COVADIS (Coronary Vasomotion Disorders International Study Group); conceptualmente, se puede definir como una intensa vasoconstricción de una arteria coronaria epicárdica (>90%) que compromete el flujo miocárdico, acompañada de angina de pecho y cambios isquémicos transitorios del ECG, que ceden con la utilización de nitratos. (22) (Tabla 5 del Material Suplementario)

El espasmo puede estar ocasionado por una hiperreactividad de la pared vascular ante estímulos endógenos, pero también exógenos (cocaína o metanfetaminas), y, actualmente, se considera de causa multifactorial. (23)

Un vasoespasmo prolongado en el tiempo puede ocasionar un MINOCA. En un estudio donde se realizó prueba de vasorreactividad a pacientes con MINOCA sin causa evidente, la prueba fue positiva en el 46% de los casos (65% espasmo de arterias epicárdicas y 35% de la microvasculatura), lo que sugiere que es un mecanismo muy prevalente en esta enfermedad. (9)

El diagnóstico debe sospecharse en los pacientes con reiterados episodios de angina en reposo, con patrón específico (por lo común, nocturno), particularmente con elevación transitoria del segmento ST del electrocardiograma, que responden a nitratos. Lamentablemente, esto ocurre en la minoría de los casos y se debe recurrir a las pruebas de provocación de espasmo coronario para llegar al diagnóstico. Estas pruebas pueden realizarse de forma segura con inyección intracoronaria (IC) de acetilcolina (ACh) o ergonovina (Ergo), como se destaca en una revisión sistemática de 10 estudios que comprendieron 9444 pacientes, donde no se reportaron muertes y hubo una incidencia baja de complicaciones, tanto mayores (taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) como menores (bradicardia transitoria, bloqueo auriculoventricular avanzado o fibrilación auricular paroxística). En comparación con la Ergo, la ACh mostró una tasa significativamente mayor de complicaciones mayores (1,09% vs. 0,15%; $p < 0,001$) y menores (5,87% vs. 2,36%; $p < 0,001$). (24)

3.4.1 Disfunción microvascular coronaria. Espasmo de la microcirculación

Los trastornos en la microcirculación, conocidos como disfunción microvascular (DMV), pueden ser causa de MINOCA, tanto por espasmo como por vasodilatación inadecuada, y se pueden poner en evidencia en el laboratorio de hemodinamia con una prueba endotelio-dependiente o endotelio-independiente, de acuerdo con la respuesta a la ACh (liberación de óxido nítrico del endotelio normal) o adenosina (estimulación de receptores A2 del músculo liso de la pared vascular), respectivamente. (25) Se ha establecido una definición estandarizada de angina microvascular que incluye a pacientes con angina de pecho, arterias coronarias sin obstrucciones y una alteración en el flujo coronario. (26) (Tabla 6 del Material Suplementario).

El diagnóstico de espasmo microvascular es indirecto, dado que la microcirculación coronaria no puede ser visualizada debido a su pequeño diámetro (500 μm). Si al utilizar la prueba de ACh o Ergo se induce la aparición de cambios isquémicos en el electrocardiograma, angina o bien elevación de ácido láctico en el seno coronario, sin alteración visible del flujo en las arterias epicárdicas, se asume el diagnóstico de espasmo microvascular.

Los trastornos clínicos de disfunción microvascular coronaria se han descrito, en gran medida, en pacientes que presentan angina estable. (27) La alteración de la reserva de flujo coronario se determina con la respuesta hiperémica a estímulos vasodilatadores, como la inyección intracoronaria de adenosina.

Los trastornos de la microcirculación también pueden medirse por el flujo coronario lento, un fenómeno angiográfico que puede ocurrir espontáneamente y se caracteriza por un retraso en el pasaje de contraste angiográfico, de tal manera que para llenar un vaso coronario epicárdico en reposo deben pasar tres o más latidos cardíacos (>25 fotogramas para teñir completamente de contraste una arteria coronaria). (28)

En la práctica clínica, la evaluación de espasmo de arterias coronarias epicárdicas y de DMV podría ser más adecuada utilizando pruebas combinadas.

La disfunción microvascular coronaria se puede detectar en el 30% al 50% de los pacientes con angina crónica estable sin obstrucciones coronarias significativas en la angiografía coronaria; (27) sin embargo, su incidencia como causa de MINOCA es desconocida.

3.4.2 Pruebas invasivas evocadoras de espasmo coronario

La vasodilatación endotelio-dependiente puede ser estimulada de diferentes formas, pero la más común es la infusión de ACh, que, en condiciones normales y con un endotelio sano, produce vasodilatación por la liberación de óxido nítrico a través de receptores muscarínicos. Cuando hay daño endotelial o se bloquea la óxido nítrico sintetasa, la arteria responde a la ACh con vasoconstricción por estímulo de los receptores muscarínicos del músculo liso, sin antagonismo por la ausencia de óxido nítrico. La Ergo actúa a través de los receptores serotoninérgicos. Diferentes mediadores pueden tener el potencial de causar diferentes respuestas. Goto y col. demostraron similar

respuesta con ambos fármacos en los 134 vasos de 171 pacientes con estenosis <50%. La concordancia fue del 94% en todos los vasos. La tasa de no concordancia de la coronaria derecha fue significativamente más alta que la de la coronaria izquierda (10% vs. 4%; $p < 0,01$). Sin embargo, la ACh provocó espasmos más difusos y distales y la Ergo provocó espasmos focales y proximales.

La sensibilidad de la inyección intracoronaria (IC) de ACh fue del 90% en la angina variante y la especificidad alcanzó el 99%. A menudo se observó espasmo coronario multivaso. (29) La prueba de provocación de espasmo de ACh reemplazó a la inyección endovenosa de Ergo como la prueba estándar para la inducción de espasmo de las arterias coronarias en los laboratorios de cateterismo en Japón. La inyección IC de ACh es el estándar de oro para diagnosticar la angina variante. Este método se emplea para documentar el espasmo de las arterias coronarias.

3.4.3 Contraindicaciones para realizar una prueba de espasmo

- Estenosis del tronco de coronaria izquierda (>50%).
- Enfermedad coronaria de tres vasos.
- Enfermedad de dos vasos con oclusión total.
- Insuficiencia cardíaca (clase III o IV de la New York Heart Association).
- Insuficiencia renal (creatinina >2,0 mg/dl).
- Asma bronquial grave.
- Cuando se observa espasmo espontáneo.
- Cuando se utilizó dinitrato de isosorbida para aliviar los espasmos en la arteria coronaria examinada.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con hipertensión no controlada.

Cuando se utiliza la vía radial para realizar la coronariografía, se recomienda utilizar introductores largos para evitar el espasmo.

Se sugiere también un período de “lavado” de 2 días o más para cualquier bloqueador de los canales de calcio y nitratos de acción prolongada siempre que sea posible, para una mayor precisión diagnóstica.

El estudio requiere la firma de consentimiento informado.

3.4.4 Interpretación de la prueba de espasmo coronario

Resultados posibles:

1. Prueba negativa con respuesta vasodilatadora: vasodilatación sin síntomas ni cambios en el electrocardiograma; endotelio normal.
2. Prueba negativa con respuesta vasoconstrictora: vasoconstricción sin síntomas ni cambios en el electrocardiograma; indicativa de disfunción endotelial, sobre todo con la dosis inicial.
3. Prueba positiva de espasmo epicárdico, requiere los siguientes tres criterios:
 - reproducción de los síntomas.
 - cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia, usualmente elevación o depresión de ST 0,1 mV. Se ha descrito también la aparición de onda U negativa.
 - espasmo $\geq 90\%$ del diámetro del mismo segmento de la arteria respecto del basal (con administración previa de nitroglicerina); puede ser focal, multisegmentario o difuso.
4. Prueba positiva de espasmo microvascular: síntomas y cambios electrocardiográficos (igual que el anterior), pero sin visualización de espasmo coronario epicárdico.

Fórmula para medir el diámetro de la estenosis por vasoespasmo coronario:

Diámetro de la estenosis = $100 - [(\text{vasoconstricción con ACh-Ergo} / \text{diámetro pos-NTG}) \times 100]$. Resultado positivo $\geq 90\%$. (30)

Se recomienda usar análisis cuantitativo coronario automático (QCA) del diámetro del vaso.

3.4.5 Prueba de acetilcolina y ergonovina. Protocolo para su utilización (ver Material Suplementario)

3.4.6 Seguridad de las pruebas de vasoespasmo

Realizadas por grupos con experiencia, las pruebas de acetilcolina y ergonovina son seguras, y, en grandes series con más de 2500 pacientes, no se registran complicaciones mayores. (31)

En un metaanálisis de varios estudios con más de 6000 procedimientos, los porcentajes de complicaciones mayores (arritmias ventriculares, necesidad de reanimación cardiopulmonar o infarto) y menores (bradicardia sintomática, bloqueo auriculoventricular transitorio, aparición de arritmias auriculares o embolia aérea) fueron del 1% y 6%, respectivamente, sin que se registrara la muerte de ningún paciente. (24) (Tabla 11 del Material Suplementario).

Tabla 2. Recomendaciones para la realización de estudios invasivos en MINOCA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Realizar ventriculografía en la cinecoronariografía inicial para evaluar motilidad parietal si no ha sido valorada por otro método y no hay contraindicaciones (insuficiencia cardíaca o renal).	I	B
– Realizar IVUS u OCT en pacientes con sospecha de MINOCA en el cateterismo diagnóstico inicial para identificar rotura, erosión de placa o trombosis. (15) (centro con disponibilidad).	Ila	B
– Realizar IVUS u OCT para identificar rotura o erosión de placa en pacientes en los que la RMC sugiere infarto por compromiso de vaso epicárdico. (14, 15)	Ila	B
– Por su mayor definición, la OCT es preferible al IVUS en la caracterización del endotelio coronario. (32)	Ilb	B
– Realizar prueba de vasoreactividad intracoronaria en pacientes con sospecha de vasoespasmismo coronario, descartando otras causas de MINOCA (DCE, trombosis o embolias) luego de 48 h del evento índice. (15)	Ila	B
– No realizar prueba de vasoreactividad con FE <35% o enfermedad coronaria significativa (TCI >50% o algún vaso principal >70%).	III	C

IVUS: ultrasonido intravascular. OCT: tomografía de coherencia óptica. MINOCA: infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas. DCE: disección coronaria espontánea. FE: Fracción de eyección

4. ESTUDIOS NO INVASIVOS EN MINOCA (Tabla 3)

4.1 Ecocardiograma y Doppler cardíaco color en la evaluación de MINOCA

Debido a su amplia disponibilidad, costo relativamente bajo y ausencia de contraindicaciones, la ecocardiografía transtorácica (ETT) puede emplearse en la valoración inicial del paciente con sospecha de SCA en los servicios de emergencia. (33) El objetivo principal del estudio está orientado a la detección de trastornos de motilidad miocárdica (tanto regional como global) de ambos ventrículos que sugieran la presencia de isquemia o necrosis para el diagnóstico diferencial con miocarditis, Takotsubo, cardioembolias y causas no coronarias, entre otras.

4.1.1 Microcirculación coronaria evaluada por Doppler

En los pacientes con MINOCA, la evidencia de disfunción microvascular permite establecer la posible causa de la isquemia. Desde el punto de vista ecocardiográfico, puede evaluarse en forma integral la circulación coronaria a través de la medición de la reserva coronaria (RC). (26) Esta resulta del cociente entre la velocidad diastólica del flujo coronario durante el apremio en relación con el basal, y se considera normal un valor mayor o igual a 2. Se lleva a cabo con una elevada factibilidad (mayor del 95%) en la porción media/distal de la arteria descendente anterior (DA), dada su proximidad con la pared torácica, y puede realizarse también sobre la arteria descendente posterior (60%) y arteria obtusa marginal (rama de la circunfleja) en aproximadamente un 40% de los pacientes explorados. La inducción de hiperemia se realiza con adenosina o dipiridamol. Hay que tener en cuenta que esta evaluación no discrimina entre enfermedad macrovascular y microvascular. El diagnóstico de DMV se establece cuando hay reducción de la RC y se descarta una lesión coronaria epicárdica subvalorada. (34)

Una vez superado el cuadro agudo, los pacientes con disfunción microvascular suelen presentar un patrón de respuesta al eco estrés que consiste en angina, cambios electrocardiográficos, ausencia de alteraciones de la motilidad y eventual compromiso de la RC. La falta de trastornos de la motilidad miocárdica es consecuencia de la alteración del subendocardio de manera limitada y, posiblemente, parcheada, que no llega a alcanzar una masa crítica para producir hipocinesia. (35) Se ha postulado que la evaluación de la deformación longitudinal y circunferencial por *speckle tracking* (rastreo de marcas) por estratos del miocardio puede sugerir isquemia microvascular en pacientes con eco estrés con dipiridamol sin trastornos en la motilidad, pero con signos de isquemia en el electrocardiograma y síntomas. (36)

En la Tabla 12 del Material Suplementario se resumen las ventajas y limitaciones de la determinación de la reserva coronaria por ecocardiografía.

4.1.2 El ecocardiograma en el estudio del espasmo vascular

En aquellos pacientes en los que se sospecha vasoespasmismo coronario como causa de MINOCA, es posible su estudio no invasivo mediante ecocardiografía utilizando diferentes apremios: hiperventilación, hiperventilación combinada con ejercicio e hiperventilación combinada con frío.

La prueba de eco estrés con Ergo intravenosa no está avalada en las principales guías de recomendaciones clínicas debido al riesgo de complicaciones, que eventualmente pueden ser graves, sobre todo el espasmo coronario refractario. (37)

4.2 Evaluación de la disfunción coronaria microvascular con cámara gamma

Una sustancial proporción de pacientes sintomáticos en el contexto de enfermedad epicárdica no obstructiva presenta disfunción microvascular (DMV) como sustrato funcional, la cual no puede ser diagnosticada por estudios que brindan información anatómica. (38,39) Desde la cardiología nuclear, las guías europeas recomiendan la evaluación de la reserva coronaria por tomografía por emisión de positrones (PET), con una indicación clase IIb, nivel de evidencia B, como subrogante de la DMV. (40) Más recientemente, las guías de uso apropiado de la sociedad de medicina nuclear de Estados Unidos (SNMMI) consideran como apropiada la evaluación de la microcirculación por PET en pacientes con enfermedad no obstructiva y sintomáticos por dolor precordial. (41) La PET junto con los trazadores de perfusión (N-13 amonio y Rb-82) permite la evaluación de la perfusión miocárdica, la función ventricular y la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (FSM) en mililitros por gramo por minuto. Esta cuantificación absoluta de flujo se realiza en forma global, por territorio vascular coronario y por segmento del ventrículo izquierdo. (42) La evaluación del FSM durante el estrés farmacológico (adenosina, dipiridamol, regadenoson) y en reposo permite el cálculo de la RC ($RC = \text{FSM hiperémico} / \text{FSM reposo}$). La RC es un parámetro que evalúa los efectos de la enfermedad coronaria epicárdica, de la enfermedad aterosclerótica difusa y de la disfunción microvascular sobre la perfusión del tejido miocárdico. Se considera RC preservada cuando el valor es mayor de 2,5; cuando es de 2-2,5 se considera como zona gris y cuando es menor de 2 se asume como patológica. (43) Demostrar una disminución de la RC es hoy una parte del diagnóstico integral de la angina microvascular en pacientes con dolor precordial. (26)

La estimulación simpática inducida por el test del frío nos indica, preferentemente, la vasodilatación de la microcirculación endotelio-dependiente. (42) La cuantificación absoluta del FSM en reposo y frío podría ser de utilidad para desenmascarar el espasmo microvascular como causa de dolor precordial en pacientes con EC no obstructiva. Un incremento del FSM mayor del 50% ante el frío nos refiere una función endotelial preservada. (42)

La técnica de perfusión miocárdica relativa convencional con SPECT en reposo, frío y dipiridamol brinda muy poco rédito diagnóstico en la mayoría de los pacientes con angina microvascular y no se recomienda. (42,44)

Ante la posibilidad de realizar un estudio de cuantificación del FSM absoluto y calcular RC o medir respuesta del FSM al frío, recomendamos realizar estos estudios a aquellos pacientes con sospecha de disfunción microvascular como causa de MINOCA, o que presenten dolor precordial persistente, a pesar del tratamiento médico óptimo. (45)

4.3 Diagnóstico de MINOCA con resonancia magnética y angiotomografía coronaria

En pacientes con diagnóstico presuntivo de MINOCA, la resonancia magnética cardíaca permite la aproximación diagnóstica en el 70% de los casos; el resto presenta estudios normales. Por otro lado, cabe destacar que el paciente con MINOCA que presenta una RMC normal tiene un buen pronóstico alejado. (46)

La RMC permite evaluar alteraciones de la motilidad en las secuencias cines, la presencia de edema miocárdico en las secuencias ponderadas en T2 y la presencia de inflamación y fibrosis a nivel miocárdico a través de la secuencia de tardío (RT). Las imágenes de T1 *mapping* permiten evaluar injuria y fibrosis difusa, y las imágenes de T2 *mapping* son más exactas para la cuantificación del edema que las secuencias tradicionales de T2. (47)

La secuencia ponderada en T2 es conveniente efectuarla de forma temprana, dentro de las 2 semanas del inicio de los síntomas, antes que la injuria miocárdica resuelva o revierta, a fin de aumentar la *performance* diagnóstica, fundamentalmente en la miocarditis y el síndrome de Takotsubo. (48) La presencia de realce tardío y sus distintos patrones de distribución a nivel miocárdico otorgan la mejor *performance* diagnóstica de la RMC. (1,48)

La angiotomografía coronaria tendría utilidad cuando existen dudas sobre la presencia de aterosclerosis o disección de las arterias coronarias, así como para valorar la extensión y caracterizar las lesiones coronarias en pacientes con MINOCA. (3) También es posible la evaluación de la reserva de flujo fraccional (FFR) de manera no invasiva por angiotomografía coronaria. (49) Los hallazgos de la angiotomografía podrían seleccionar a pacientes aptos para técnicas invasivas como la OCT o el IVUS y definir la naturaleza del MINOCA. (50)

4.3.1 Infarto agudo de miocardio

Las lesiones isquémicas son reconocidas por presencia de alteraciones de la motilidad parietal (hipocinesia, acinesia o discinesia), edema y realce tardío subendocárdico o transmural en segmentos relacionados con un territorio coronario. (51) Asimismo, ante la presencia de lesiones de características embólicas, se deberá excluir la presencia de fuentes embolígenas, como el foramen oval permeable, el fibroelastoma papilar y el mixoma. (52)

4.3.2 Miocarditis

La miocarditis representa un 27-33% de los pacientes con sospecha diagnóstica de MINOCA. (48,53) Los criterios de Lake Louise modificados para el diagnóstico de miocarditis con la incorporación de las secuencias de T1 y T2 *mapping* refuerzan el rol de la resonancia magnética, con una sensibilidad y especificidad superior al 90%. (54,55)

En las secuencias ponderadas en T2 y T2 *mapping*, el edema puede ser localizado o difuso. El edema difuso puede no ser discernible visualmente, por lo que se recomienda realizar el análisis cuantitativo de la intensidad de señal del músculo cardíaco y el esquelético, considerando patológico un valor mayor de 1,9 de la razón entre ambos o mediante secuencia de T2 *mapping*. (56) Es recomendable realizar las secuencias de T2 edema de forma temprana, dentro de las 2 semanas, a fin de aumentar el rédito diagnóstico, dado que la presencia de edema es un fenómeno que desaparece con la resolución del cuadro. (48)

El realce tardío miocárdico se manifiesta con dos patrones comunes de presentación, intramiocárdico a predominio septal y epicárdico/intramiocárdico, generalmente parcheado a nivel de la pared lateral del ventrículo izquierdo. (54) Por regla general, el subendocardio no se halla comprometido en pacientes con miocarditis, hecho que lo diferencia claramente de la fibrosis característica del infarto de miocardio. (56) Las secuencias de T1 *mapping* muestran prolongación de la señal del miocardio en las áreas de injuria por miocarditis. (55)

4.3.3 Takotsubo

El síndrome de Takotsubo representa un 9-11% de los pacientes con diagnóstico inicial de MINOCA. (48,57) En las secuencias cine, es característica la hipocinesia o acinesia de los segmentos medios y apicales asociada a hiperdinamia de los segmentos basales. Otra característica distintiva del síndrome de Takotsubo es la ausencia de defectos de perfusión en reposo y realce tardío. (58-60)

4.3.4 Miocardiopatías

Ocasionalmente, las miocardiopatías se manifiestan como MINOCA, entre ellas se encuentran la miocardiopatía dilatada y la miocardiopatía hipertrófica. (52) La RMC colaboraría en el diagnóstico diferencial en estas entidades, principalmente a través de la evaluación morfológica y la presencia de realce tardío.

Tabla 3. Recomendaciones para la realización de estudios no invasivos en MINOCA

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Realizar ecocardiograma transtorácico en pacientes con MINOCA, con el objetivo de valorar la presencia de trastornos de motilidad regional y global de ambos ventrículos y para valorar diagnósticos alternativos (cardioembolias, miocardiopatías, síndrome aórtico agudo, entre otros). (33)	I	B
– Realizar ecocardiograma transesofágico cuando se sospecha la etiología cardioembólica como causa del cuadro de MINOCA y el estudio transtorácico no es concluyente al respecto.	I	B
– En pacientes con MINOCA y sospecha de disfunción microvascular, la valoración de la reserva coronaria de manera no invasiva a través del ecocardiograma transtorácico es una opción razonable.	IIa	C
– En pacientes en los que se sospecha vasoespasmismo como causa de MINOCA, puede utilizarse un ecocardiograma estrés con hiperventilación y/o frío para confirmar este diagnóstico.	IIa	C
– En pacientes con MINOCA o que continúan con episodios de dolor precordial, a pesar del tratamiento médico óptimo, se recomienda la prueba de PET o SPECT-CZT (SPECT basado en cadmio-zinc-telluride) inducida por vasodilatadores intravenosos (dipiridamol, adenosina, regadenoson o benodenoson); esta constituye un método adecuado para cuantificar el FSM absoluto y calcular RC o medir respuesta del FSM al frío (disfunción endotelial).(61)	IIb	C
– No se recomienda SPECT dada su baja sensibilidad	III	B
– La RMC está indicada en todo paciente con MINOCA sin una causa subyacente evidente. (4,6,47,50,52)	I	B
– La angiogramografía coronaria no invasiva permite dilucidar causas de MINOCA ocultas en la CCG convencional (DCE, oclusiones ocultas) y valorar en forma no invasiva FFR.(50,51,62)	IIb	B

MINOCA: infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas. PET: tomografía con emisión de positrones. SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único. RMC: resonancia magnética cardíaca. FSM: flujo sanguíneo miocárdico. RC: reserva coronaria. DCE: disección coronaria espontánea. FFR: reserva de flujo fraccional. CCG: cinecoronariografía

5. TROMBOSIS CORONARIA ESPONTÁNEA EN MINOCA

La trombosis aguda de una arteria coronaria puede estar asociada a un accidente de placa (rotura, erosión, ulceración, nódulo calcico), pero también puede ocurrir sin evidencia de enfermedad aterosclerótica subyacente; como desarrollaremos en este apartado. En ambos casos, la trombosis intracoronaria puede estar relacionada con estados de hipercoagulabilidad (hereditarios o adquiridos), que deben ser sospechados y estudiados, ya que pueden tener un tratamiento específico (Tabla 4).

Tabla 4. Sospecha de estados de hipercoagulabilidad

Sospechar la presencia de estados de hipercoagulabilidad adquirida o hereditaria en pacientes con MINOCA con las siguientes características:

- Pacientes jóvenes, especialmente mujeres sin factores de riesgo.
- Anemia, trombocitopenia y esquistocitos en el frotis (PTT).
- Trombosis previas, complicaciones del embarazo, accidente cerebrovascular (ACV), bajo recuento plaquetario o KPTT incrementado (síndrome antifosfolípido).
- Trombosis venosas o arteriales previas (oncohematológicas).
- Exposición a heparina y descenso del recuento plaquetario (>50% respecto del valor anterior al uso de heparina (HIT).
- Infección por COVID o vacunación reciente con fármacos sospechados de VITT.

PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica. HIT: Trombocitopenia inducida por heparina. VITT: Trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacuna

5.1 Trombofilias y trombosis arteriales

Las trombofilias son alteraciones congénitas o adquiridas que predisponen a la aparición de fenómenos trombóticos arteriales y venosos.

Las **trombofilias hereditarias** no son infrecuentes en la población general y son halladas en el 14% de los pacientes con MINOCA. (6) Son más frecuentes en mujeres jóvenes y tienen variaciones según la raza y las etnias. (63) Son algunos ejemplos el factor V de Leiden, la elevación del factor de Von Willebrand, la resistencia o la deficiencia de proteína C o de proteína S y el polimorfismo del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI). (64) Este último ha demostrado incrementar el riesgo de enfermedad coronaria, especialmente la variante homocigota 4G4G (la variante heterocigota es común en la población general). El resto de las trombofilias hereditarias se asocian, más que nada, a eventos venosos, por lo que no deberían estudiarse en fenómenos arteriales como el MINOCA. (65)

Los pacientes con **trombofilias adquiridas** tienen una mayor prevalencia de infarto de miocardio (y de otras trombosis arteriales o venosas) que la población general; la entidad clínica de mayor peso fisiopatológico es el síndrome antifosfolípido. También pertenecen a este grupo, aunque con menor prevalencia, la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), las enfermedades oncohematológicas y la hemoglobinuria paroxística nocturna. La exposición a heparina debe hacer considerar la presencia de una trombocitopenia inducida por heparina.

A partir de la pandemia por COVID-19, se están adquiriendo nuevos conocimientos sobre los efectos protrombóticos de la infección por coronavirus y de la trombocitopenia trombótica inducida por vacunas (VITT) en la prevalencia y la evolución de eventos cardiovasculares. (66,67) Sin embargo, aún no pueden sacarse conclusiones robustas como para comentar estos hallazgos. (68)

5.2 Tratamiento (Tabla 5)

En el caso de trombosis intracoronaria sospechada o probada, es razonable continuar con doble terapia antiplaquetaria por al menos un mes o hasta hacer el diagnóstico de trombofilia. El tratamiento con aspirina debe permanecer en forma indefinida.

El tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K está indicado solo en los pacientes con síndrome antifosfolipídico, sumado a aspirina (RIN entre 2 y 3). No está indicado el tratamiento con anticoagulantes orales directos (DOAC). (69)

Tabla 5. Recomendaciones para la realización de estudios y tratamiento en pacientes con sospecha o confirmación de estados de hipercoagulabilidad

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Ante la sospecha de un estado de hipercoagulabilidad, referir al paciente a un especialista en hematología para su estudio e indicación de tratamiento anticoagulante y otro específico, cuando corresponda.	I	C
– El estudio de los factores procoagulantes debe realizarse al menos 12 semanas luego del evento agudo y debe incluir al menos los 3 test asociados con el síndrome antifosfolípido y el polimorfismo del PAI. (70)	I	B
– En los pacientes con sospecha de trombosis coronaria espontánea, se debería indicar doble antiagregación plaquetaria (AAS + inhibidores P2Y ₁₂), desde la fase aguda hasta completar los estudios de trombofilias.	Ila	C
– En pacientes con síndrome antifosfolípido, debe iniciarse anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. (69)	I	B
– No está indicada la utilización de anticoagulantes directos. (69)	III	B

6. TRATAMIENTO DE LOS MINOCA

El tratamiento de MINOCA dependerá de la causa subyacente que lo produce. La importancia de utilizar algoritmos que permitan establecer la causa es fundamental. En casos en donde la etiología del MINOCA no se ha podido confirmar, el concepto de sospecha clínica (arterias con enfermedad aterosclerótica, criterios COVADIS para espasmo de arterias epicárdicas y enfermedad microvascular) juega un rol importante para el tratamiento empírico.

6.1 Tratamiento de causas específicas (Tabla 6)

6.1.1 Infarto de causa aterosclerótica

Dado que un elevado porcentaje de los casos de MINOCA tienen la misma fisiopatología que los síndromes coronarios agudos con enfermedad obstructiva significativa, es razonable considerar y son de fundamental importancia las medidas estrictas y monitoreadas de control de los factores de riesgo coronario (tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes) y el estímulo para favorecer la actividad física, el control de peso y una alimentación saludable, tal como lo establecen los consensos de prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología. (71)

Respecto del tratamiento farmacológico, una de las drogas más recomendadas internacionalmente en los MINOCA es la aspirina, sobre todo cuando existen evidencias o alta sospecha de erosión o accidente de placa. (1,2,72-74).

La doble antiagregación plaquetaria (DAPT) es el tratamiento de elección en los SCA (75,76); en cambio, la evidencia en los MINOCA es contradictoria, limitada, sesgada y proviene de análisis retrospectivos de registros multicéntricos de países europeos (SWEDHEART, Pro ACS) o de análisis *post hoc* de subgrupos de estudios aleatorizados con poblaciones como la del estudio CURRENT-OASIS 7, donde se evaluó el uso de DAPT en 1599 pacientes con MINOCA y se observó incluso que con altas dosis de clopidogrel aumentaba el riesgo de eventos cardiovasculares mayores sin un incremento del sangrado (HR 2,74; $p=0,033$). (77-79)

El registro sueco SWEDHEART (77) realizó un análisis de la evolución a 4 años de 9136 pacientes con diagnóstico de infarto sin obstrucciones coronarias >50%. La utilización de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de la angiotensina II (ARA II) demostró una reducción del 18% de eventos cardiovasculares mayores (HR 0,82; IC 95% 0,73-0,93); la utilización de estatinas demostró una reducción del 23% (HR 0,77; IC 95% 0,68-0,87). Con betabloqueantes, se encontró reducción de eventos cardiovasculares mayores, pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa (reducción del 14%; HR 0,86; IC 95% 0,74-1,01, $p=ns$) y con DAPT no hubo diferencias significativas para el evento combinado a 1 año (HR 0,90; IC 95% 0,74-1,08).

En todos los casos, la utilización de DAPT debe evaluarse cuidadosamente dada la ecuación riesgo-beneficio: riesgo isquémico vs. riesgo hemorrágico.

En 2021, Nordenskjöld y col. presentaron el estudio MINOCA-BAT (79), un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado y abierto, que intentará evaluar en un diseño factorial 2 x 2 la utilidad de los betablo-

queantes y los IECA/ARA II para reducir el punto final compuesto de muerte de cualquier causa, reinternación por infarto, ACV o insuficiencia cardíaca en el seguimiento de pacientes sin disfunción ventricular izquierda ni insuficiencia cardíaca durante la internación.

6.1.2 Infarto de causas no ateroscleróticas

6.1.2.1 Angina vasoespástica

En la angina vasoespástica debe recomendarse la suspensión del tabaco y mantener un adecuado control de la presión arterial, de la glucemia, de los lípidos y del peso corporal. (37)

Los nitratos son los fármacos de elección y los bloqueantes cálcicos, solos o combinados con nitratos, se emplean en caso de episodios refractarios a la monoterapia. Una dosis promedio de 240-360 mg/día de verapamilo o diltiazem, o de 40-60 mg/día de nifedipina, previene en un 90% el espasmo coronario.

Los betabloqueantes están desaconsejados en este tipo de angina, debido a que al bloquear el efecto β pueden dejar liberado el efecto α vasoconstrictor. (80)

6.1.2.2 Angina microvascular

La angina de causa microvascular posee mecanismos distintos. El estudio BHF CorMicA (*British Heart Foundation Coronary Microvascular Angina*) (45), analizó en una población de pacientes con isquemia con coronariopatía no obstructiva (INOCA), si un tratamiento estratificado de acuerdo a la fisiología coronaria estudiada de forma invasiva, mejora la calidad de vida *vs* un tratamiento estándar. A la población con alteración microvascular se los trató con betabloqueantes (nebivolol), cambios en el estilo de vida, estatinas e IECA y a los pacientes con angina vasoespástica se los trató estimulando el cese tabáquico y cambios del estilo de vida, el uso de bloqueantes cálcicos y nitratos de larga duración. La respuesta a 6 meses fue una reducción significativa en eventos anginosos y un incremento significativo en la calidad de vida, lo cual sugiere que la evaluación de la fisiología coronaria de forma invasiva y el entendimiento fisiopatológico de los síntomas permite un tratamiento personalizado (medicina de precisión) con mejoría de la calidad de vida.

El registro REACH (81) no encontró beneficios en la utilización prolongada de betabloqueantes, tanto en pacientes con infarto previo como pacientes con enfermedad coronaria sin infarto previo y pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Las estatinas podrían tener un mecanismo protector a través de su acción sobre el endotelio. Los bloqueantes cálcicos presentan una respuesta errática. En algunos estudios han demostrado beneficio, probablemente por el comportamiento mixto de vasoconstricción a nivel microvascular. Los nitratos, si bien pueden tener alguna utilidad en el momento anginoso, suelen ser poco tolerados en estos pacientes.

Mención aparte merecen los IECA/ARA II. Estudios de la década de los 90, como el de Kaski y col. (82), demostraron efectos beneficiosos de estos fármacos en reducción de eventos en los pacientes reconocidos en esa época como síndrome X. El mecanismo no está del todo claro. Una de las hipótesis sería que estos fármacos podrían mejorar la función microvascular al contrarrestar el efecto vasoconstrictor de la angiotensina II.

Cualquiera sea la duración del tratamiento, tampoco está determinado sobre la base de datos de estudios aleatorizados, pero en algunos registros puede encontrarse una tendencia a la reducción de los síntomas luego de 6 meses del evento, por lo que sería prudente mantener el tratamiento y reevaluarlo al cumplir dicho período, según cada caso en particular.

6.1.2.3 Disección coronaria

Una vez realizado el diagnóstico de DCE, se debe preferir el tratamiento conservador (basado en opiniones de expertos). (83-86) En el seguimiento, se debe evitar la angiografía coronaria recurrente de rutina, dado que el beneficio no supera los riesgos potenciales (disecciones iatrogénicas). Se recomienda obtener imágenes arteriales extracoronarias dada la asociación con las displasias fibromusculares en otros territorios.

No existen pautas con respecto al tratamiento médico óptimo de las DCE. Existe evidencia favorable para la utilización de betabloqueantes. (84)

6.1.3 Terapéuticas antianginosas de segunda línea o elección

La trimetazidina, la ranolazina (ambas disponibles en el país) y el nicorandil (no disponible en el país) son drogas con menor evidencia sobre puntos finales duros en los MINOCA (87-91). El metaanálisis de Zhu y col. ha informado que la ranolazina y el nicorandil podrían tener efectos beneficiosos sobre la el índice de reserva de perfusión miocárdica y el índice de resistencia microvascular en pacientes con disfunción microvascular. (92) En todo caso, constituyen alternativas que podrían indicarse en forma escalonada en los casos refractarios a los medicamentos de primera línea anteriormente mencionados. La evidencia es aún menos firme en el caso de otras drogas como la aminofilina o el dipiridamol, explorados con escasa evidencia en los cuadros coronarios estables y mínima en los MINOCA.

Tabla 6. Tratamiento de MINOCA (trombosis en apartado específico)

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
– Sospecha o evidencia de accidentes de placa o erosión: comenzar con antiagregantes, de acuerdo con las guías nacionales de síndromes coronarios agudos. (75,76)	I	C
– Estatinas a dosis intensiva en todos los pacientes con MINOCA.(77)	I	B
– En los casos de evidencia o alta sospecha de vasoespasmo de arterias coronarias epicárdicas o espasmo microvascular, se recomienda el uso de bloqueantes cálcicos (diltiazem, verapamilo) y nitratos (endovenosos y orales). (93-97)	I	B
– En los casos de evidencia o alta sospecha de disfunción microvascular, se recomienda el uso de betabloqueantes (nebivolol), bloqueantes cálcicos, estatinas y IECA y ARA II, salvo contraindicaciones o intolerancia.	IIa	C
– En pacientes con disfunción microvascular que no responden a las recomendaciones previas, se recomienda tratamiento con trimetazidina o ranolazina.	IIa	C
– En los casos de disección coronaria espontánea, se recomiendan los betabloqueantes, junto con la aspirina.	IIa	C

MINOCA: infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II

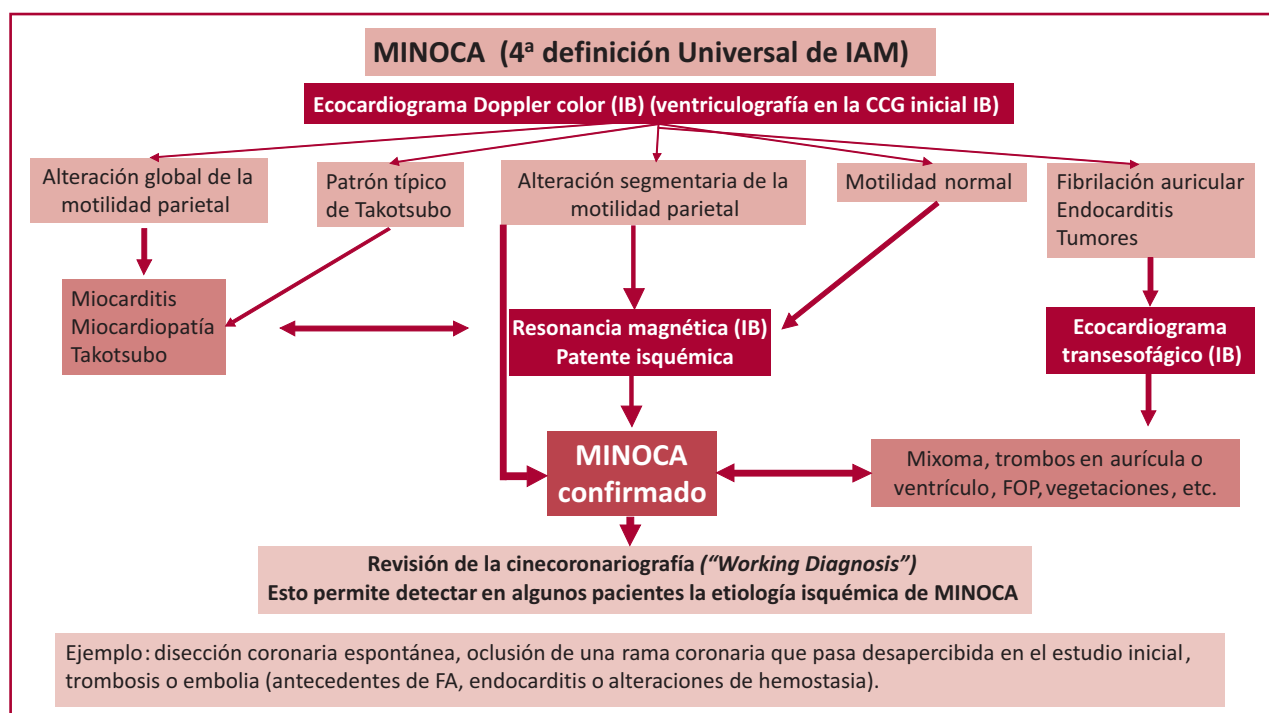


Fig. 1. Algoritmo para el diagnóstico de MINOCA

MINOCA: infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva, IAM: infarto agudo de miocardio, CCG: cinecoronariografía, FOP: foramen oval permeable, FA: fibrilación auricular.

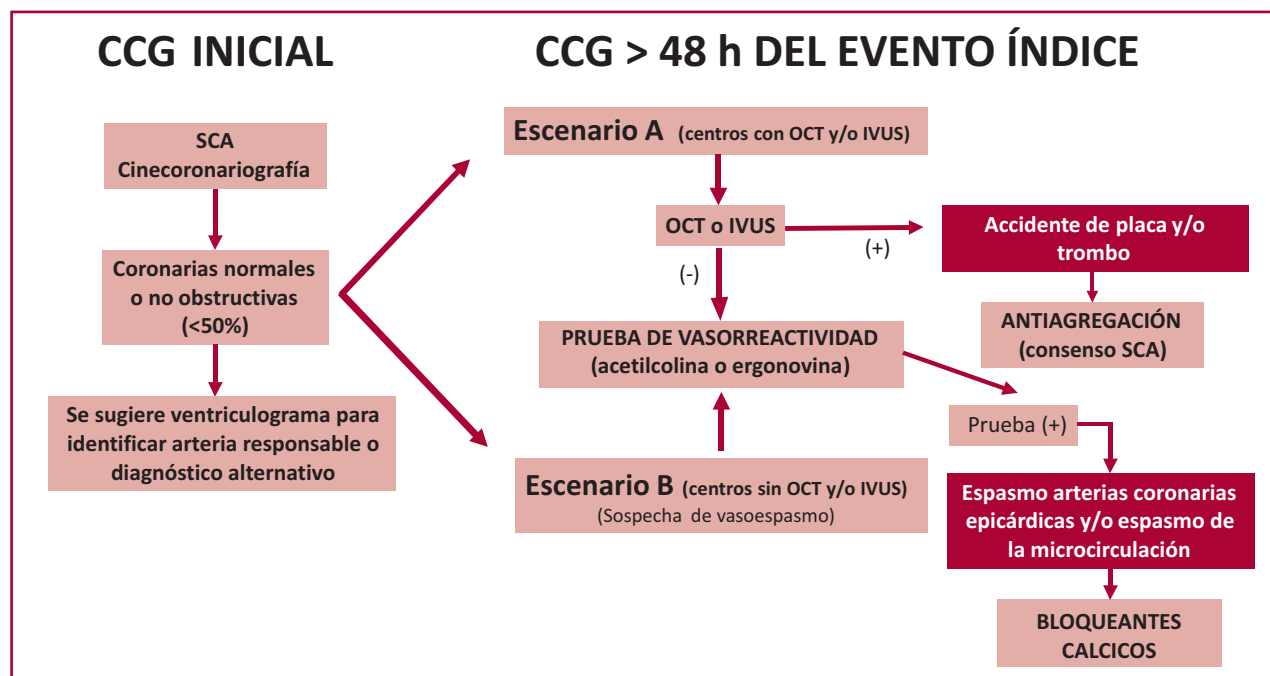


Fig. 2. Diagnóstico de la causa de MINOCA de acuerdo a las posibilidades del centro

Escenario A: centro con posibilidad de realizar OCT o IVUS.

Escenario B: centro sin posibilidad de realizar imágenes intracoronarias.

MINOCA: infarto agudo de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva, CCG: cinecoronariografía SCA: Síndrome coronario agudo, OCT: tomografía de coherencia óptica, IVUS: ultrasonido intravascular.

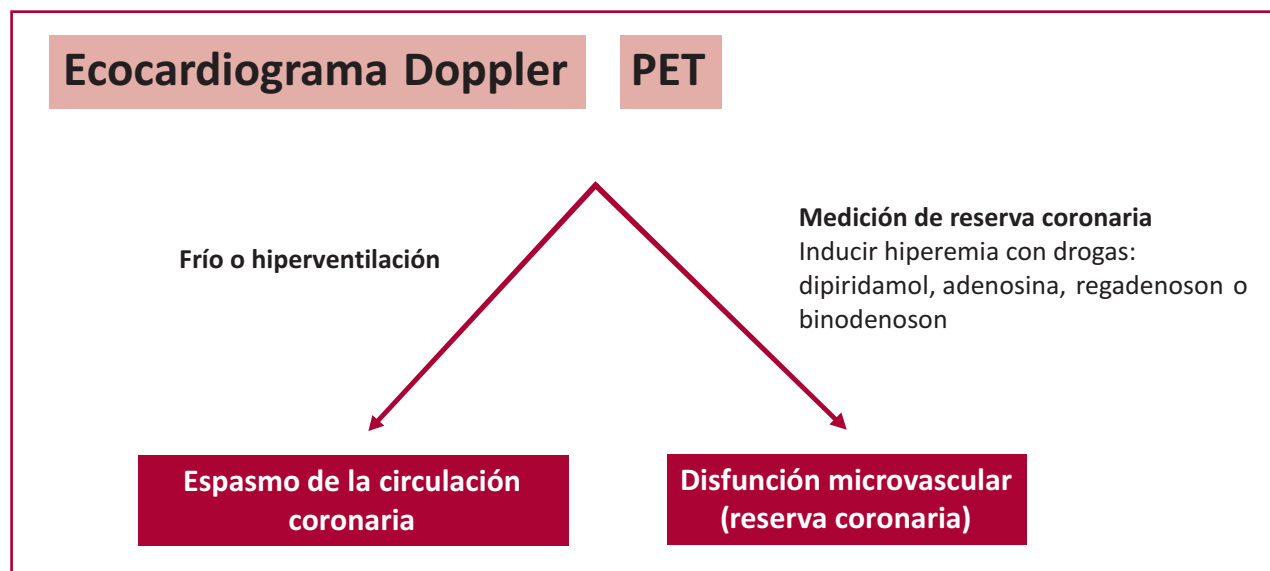


Fig. 3. Evaluación no invasiva

Espasmo de la circulación coronaria o medición de la reserva coronaria

PET: Tomografía por emisión de positrones.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

La definición de MINOCA como un síndrome ha permitido englobar a una serie de patologías coronarias agudas de origen isquémico que no pueden ser explicadas por la clásica obstrucción coronaria de causa aterosclerótica. Lo sencillo y complejo de esta patología radica en seguir los algoritmos diagnósticos, para así poder determinar la causa subyacente que la produce. No caben dudas de que el desarrollo de las técnicas de imágenes ha podido consolidar el diagnóstico de esta patología. En la actualidad, en la medicina en general y en la cardiología en particular, el diagnóstico por imágenes constituye el nuevo paradigma. La RMC y la OCT permiten hoy confirmar el diagnóstico de pacientes con MINOCA y diferenciarlos de enfermedades propias del miocardio; mediante la realización de estudios de imágenes intracoronarias se puede establecer la etiología del IAM y adecuar el tratamiento correcto.

En el futuro, estas herramientas deberían utilizarse en forma sistemática para poder determinar la etiología del MINOCA. Indudablemente, a medida que pase el tiempo estas técnicas irán mejorando y facilitando aún más el diagnóstico.

Este consenso es la piedra angular para que, en el futuro, los pacientes con MINOCA puedan ser estudiados en forma adecuada en nuestro país en los centros y sistemas de salud que incorporen los algoritmos adecuados y las tecnologías de alta complejidad; también para la creación de centros de referencia especializados en esta problemática. Asimismo, debe hacerse hincapié en la necesidad de que se realicen pruebas de vasorreactividad en la sala de cateterismo y que haya disponibilidad de drogas como la ACh.

Finalmente, surge la necesidad de incrementar la evidencia con estudios aleatorizados que permitan aportar sustento científico a los tratamientos, de acuerdo a la etiología que ocasionó el MINOCA.

La microcirculación coronaria constituye un capítulo de la enfermedad coronaria muy complejo, que debe ser estudiado en forma exhaustiva y sistemática para conocer mejor su fisiopatología, diagnóstico y terapéutica.

8. LIMITACIONES

En la actualidad, son muchas las limitaciones del consenso que se pueden observar, tanto en términos de recomendaciones como en las posibilidades reales de realizar los estudios que se proponen. Sin embargo, esta situación no se da solamente en nuestro país, sino también en países desarrollados, dado que solo en los últimos años se ha incorporado el término MINOCA en forma sistemática. De todas maneras, hemos realizado un gran esfuerzo y tenemos un fuerte compromiso para avanzar en algoritmos y recomendaciones que, sin ninguna duda, pueden y deben ser perfectibles por las razones ya expuestas. Asimismo, hemos considerado el déficit de equipamiento de alta complejidad y le dimos prioridad a la realidad de la Argentina, armando dos escenarios de evaluación en detrimento de lo ideal por lo posible.

9. CONCLUSIONES

El MINOCA (infarto sin enfermedad coronaria obstructiva con estenosis <50%) es un IAM cuya prevalencia es de alrededor del 6%; esta entidad es más frecuente en pacientes jóvenes y de sexo femenino comparada con los infartos con enfermedad coronaria obstructiva aterosclerótica. Esta categoría de IAM se ha incorporado a la 4.^a definición universal de infarto. Se trata de un síndrome clínico-angiográfico, dado que el diagnóstico requiere *sine qua non* de una angiografía coronaria y establecer la causa isquémica. La elevación de troponinas no establece la causa isquémica y estas pueden aumentar por inflamación del miocardio (miocarditis) o causas extracardíacas, como la embolia de pulmón, por lo que la resonancia magnética es una herramienta fundamental cuando la causa subyacente no es evidente. El origen de la isquemia coronaria requiere de un proceso diagnóstico, “*working diagnosis*”, en el que se reevalúe la angiografía, buscando disección coronaria espontánea u obstrucciones totales de ramas coronarias que pasaron inadvertidas en una primera instancia. También puede requerir de estudios intracoronarios (OCT/IVUS) para saber si es de origen aterotrombótico, por trombos *in situ* o cardioembolias. En caso de coronarias normales o ausencia de trombo, el espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación requerirán pruebas de vasorreactividad en forma invasiva o no invasiva. Asimismo, puede aportar datos adicionales la valoración de la microcirculación con pruebas de hiperemia endotelio-independiente (adenosina) o endotelio-dependiente (ACh o test de frío), lo que puede ayudar a elegir la terapéutica apropiada.

El tratamiento se debe orientar a la causa que originó el MINOCA. Si hay causa aterotrombótica, se utiliza antiagregación según las guías correspondientes. Las estatinas parecen ser drogas que mejoran la evolución y se recomiendan en forma sistemática. En caso de que se diagnostique espasmo coronario de arterias epicárdicas o de la microcirculación, los bloqueantes cálcicos son las drogas de elección. Los IECA/ARA II y betabloqueantes (neбиволol) se recomiendan en pacientes que presentan disfunción de la microcirculación coronaria. Se sugiere el tratamiento conservador en los pacientes con disección coronaria espontánea. En pacientes con factores de riesgo protrombótico, está indicada la antiagregación o anticoagulación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143-53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw149>
2. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e891-e908. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000670>
3. Pustjens TFS, Appelman Y, Damman P, Ten Berg JM, Jukema JW, de Winter RJ, et al. Guidelines for the management of myocardial infarction/injury with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): a position paper from the Dutch ACS working group. *Neth Heart J* 2020;28:116-30. <https://doi.org/10.1007/s12471-019-01344-6>
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
5. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980;303:897-902. <https://doi.org/10.1056/NEJM198010163031601>
6. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation* 2015;131:861-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
7. Gerbaud E, Arabucki F, Nivet H, Barbey C, Cetran L, Chassaing S, et al. OCT and CMR for the Diagnosis of Patients Presenting With MINOCA and Suspected Epicardial Causes. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2619-31. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.045>
8. Reynolds HR, Maehara A, Kwong RY, Sedlak T, Saw J, Smilowitz NR, et al. Coronary Optical Coherence Tomography and Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Determine Underlying Causes of Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries in Women. *Circulation* 2021;143:624-40. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052008>
9. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Camma G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667>
10. Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, Kim JH, Chae SC, Kim YJ, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe? *Int J Cardiol* 2011;146:207-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.07.001>
11. Grodzinsky A, Arnold SV, Gosch K, Spertus JA, Foody JM, Beltrame J, et al. Angina Frequency After Acute Myocardial Infarction In Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2015;1:92-9. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcv014>
12. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013;34:719-28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411>
13. Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, Lee S, Chia S, Lowe H et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1748-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.071>
14. Ijichi T, Nakazawa G, Torii S, Nakano M, Yoshikawa A, Morino Y, et al. Evaluation of coronary arterial calcification - Ex-vivo assessment by optical frequency domain imaging. *Atherosclerosis* 2015;243:242-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.002>
15. Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:122-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.007>
16. Cao M, Zhao L, Ren X, Wu T, Yang G, Du Z, et al. Pancoronary Plaque Characteristics in STEMI Caused by Culprit Plaque Erosion Versus Rupture: 3-Vessel OCT Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14:1235-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.047>
17. Saw J, Mancini GBJ, Humphries KH. Contemporary Review on Spontaneous Coronary Artery Dissection. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:297-312. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.034>
18. Saw J, Aymong E, Mancini GB, Sedlak T, Starovoytov A, Ricci D. Nonatherosclerotic coronary artery disease in young women. *Can J Cardiol* 2014;30:814-9. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.01.011>
19. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M et al. Trends of Incidence, Clinical Presentation, and In-Hospital Mortality Among Women With Acute Myocardial Infarction With or Without Spontaneous Coronary Artery Dissection: A Population-Based Analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:80-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.08.016>
20. Garcia-Guimaraes M, Bastante T, Macaya F, Roura G, Sanz R, Barahona Alvarado JC, et al. Spontaneous coronary artery dissection in Spain: clinical and angiographic characteristics, management, and in-hospital events. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:15-23. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.002>
21. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T, et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation* 2015;132:241-50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134>
22. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017;38:2565-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>
23. Kaski JC, Crea F, Meran D, Rodriguez L, Araujo L, Chierchia S, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986;74:1255-65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.6.1255>
24. Ciliberti G, Seshasai SRK, Ambrosio G, Kaski JC. Safety of intracoronary provocative testing for the diagnosis of coronary artery spasm. *Int J Cardiol* 2017;244:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.109>
25. Chen C, Wei J, AlBadri A, Zarrini P, Bairey Merz CN. Coronary Microvascular Dysfunction- Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J* 2016;81:3-11. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1002>
26. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
27. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation* 2017;135:1075-92. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534>
28. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97:197-202. <https://doi.org/10.1159/000063121>
29. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986;74:955-63. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.955>

30. Gutierrez E, Gómez-Lara J, Escaned J, Cruz I, Ojeda S, Romaguera R, Moreno R. Valoración de la función endotelial y provocación de vasoespasm coronario mediante infusión intracoronaria de acetilcolina. Documento técnico de la ACI-SEC. REC Interv Cardiol 2021;3:286-96. <https://doi.org/10.24875/RECIC.M21000211>
31. Sueda S, Miyoshi T, Sasaki Y, Sakaue T, Habara H, Kohno H. Safety and optimal protocol of provocation test for diagnosis of multivessel coronary spasm. Heart Vessels 2016;31:137-42. <https://doi.org/10.1007/s00380-014-0591-7>
32. Higuma T, Soeda T, Abe N, Yamada M, Yokoyama H, Shibutani S, et al. A Combined Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Study on Plaque Rupture, Plaque Erosion, and Calcified Nodule in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Incidence, Morphologic Characteristics, and Outcomes After Percutaneous Coronary Intervention. JACC Cardiovasc Interv 2015;8:1166-76. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.02.026>
33. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Normas y Consensos. Consenso para el manejo de pacientes con dolor precordial. Rev Argent Cardiol 2016;84:378-401.
34. Rigo F. Coronary flow reserve in stress-echo lab. From pathophysiologic toy to diagnostic tool. Cardiovasc Ultrasound 2005;3:8. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-3-8>
35. Galiuto L, Picano E. Stress echo in microvascular disease. In: Picano E. Stress echocardiography. 6th - Berlín: Springer International Publishing, 2017
36. Mandoli GE, Cameli M, Minardi S, Crudele F, Lunghetti S, Mondillo S. Layer-specific strain in dipyridamole stress echo: A new tool for the diagnosis of microvascular angina. Echocardiography 2018;35:2005-13. <https://doi.org/10.1111/echo.14180>
37. Group JCSJW. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). Circ J 2014;78:2779-801. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-66-0098>
38. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med 2010;362:886-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907272>
39. Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. Eur Heart J 2014;35:3180-93. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu427>
40. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020;41:407-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
41. Schindler TH, Bateman TM, Berman DS, Chareonthaitawee P, De Blanche LE, Dilsizian V, et al. Appropriate Use Criteria for PET Myocardial Perfusion Imaging. J Nucl Med 2020;61:1221-65. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.246280>
42. Campisi R, Marengo FD. Coronary microvascular dysfunction in women with nonobstructive ischemic heart disease as assessed by positron emission tomography. Cardiovasc Diagn Ther 2017;7:196-205. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.04.08>
43. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. J Am Coll Cardiol 2013;62:1639-53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.076>
44. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2018;72:2625-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
45. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). JACC Cardiovasc Interv 2020;13:33-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.11.001>
46. Chopard R, Jehl J, Dutheil J, Genon VD, Seronde MF, Kastler B, et al. Evolution of acute coronary syndrome with normal coronary arteries and normal cardiac magnetic resonance imaging. Archives of cardiovascular diseases 2011;104:509-17. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2011.05.004>
47. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson 2017;19:75. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0389-8>
48. Dastidar AG, Rodrigues JC, Johnson TW, De Garate E, Singhal P, Baritussio A, et al. Myocardial Infarction With Nonobstructed Coronary Arteries: Impact of CMR Early After Presentation. JACC Cardiovasc Imaging 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.11.010>
49. Norgaard BL, Terkelsen CJ, Mathiassen ON, Grove EL, Botker HE, Parner E, et al. Coronary CT Angiographic and Flow Reserve-Guided Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. J Am Coll Cardiol 2018;72:2123-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.043>
50. Yoo SM, Jang S, Kim JA, Chun EJ. Troponin-Positive Non-Obstructive Coronary Arteries and Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries: Definition, Etiologies, and Role of CT and MR Imaging. Korean J Radiol 2020;21:1305-16. <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0064>
51. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. Circulation 1999;100:1992-2002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.19.1992>
52. Dastidar AG, Rodrigues JC, Ahmed N, Baritussio A, Bucciarelli-Ducci C. The Role of Cardiac MRI in Patients with Troponin-Positive Chest Pain and Unobstructed Coronary Arteries. Curr Cardiovasc Imaging Rep 2015;8:28. <https://doi.org/10.1007/s12410-015-9345-x>
53. Tornvall P, Gerbaud E, Behaghela, Chopard R, Collste O, Laraudogoitia E, et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: A meta-analysis of individual patient data. Atherosclerosis 2015;241:87-91. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.816>
54. Doltra A, Stawowy P, Dietrich T, Schneeweis C, Fleck E, Kelle S. Magnetic resonance imaging of cardiovascular fibrosis and inflammation: from clinical practice to animal studies and back. Biomed Res Inter 2013;2013:676489. <https://doi.org/10.1155/2013/676489>
55. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. J Am Coll Cardiol 2018;72:3158-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
56. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. J Am Coll Cardiol 2009;53:1475-87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>
57. Laraudogoitia Zaldumbide E, Perez-David E, Larena JA, Velasco del Castillo S, Rumoroso Cuevas JR, Onaindia JJ, et al. The value of cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome and normal coronary arteries. Rev Esp Cardiol 2009;62:976-83. [https://doi.org/10.1016/S1885-5857\(09\)73263-3](https://doi.org/10.1016/S1885-5857(09)73263-3)
58. Fernandez-Perez GC, Aguilar-Arjona JA, de la Fuente GT, Samartin M, Ghioldi A, Arias JC, et al. Takotsubo cardiomyopathy: assessment with cardiac MRI. AJR Am J Roentgenol. 2010;195:W139-45. <https://doi.org/10.2214/AJR.09.3369>
59. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. Eur Heart J 2015;36:475-81. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu469>

60. Mitchell JH, Hadden TB, Wilson JM, Achari A, Muthupillai R, Flamm SD. Clinical features and usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in assessing myocardial viability and prognosis in Takotsubo cardiomyopathy (transient left ventricular apical ballooning syndrome). *Am J Cardiol* 2007;100:296-301. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.02.091>
61. Maltseva A, Mochula A, Vorobyeva D, Gulya M, Ryabov V, Zavadovsky K. The usage CZT SPECT to assess myocardial blood flow and flow reserve in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22 (Suppl. 1):jeaa356.338 <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa356.338>
62. Gard A, Lindahl B, Batra G, Hadziosmanovic N, Hjort M, Szummer KE, et al. Interphysician agreement on subclassification of myocardial infarction. *Heart* 2018;104:1284-91. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312409>
63. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011;9:1877-82. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04443.x>
64. Liang Z, Jiang W, Ouyang M, Yang K. PAI-1 4G/5G polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:2097-107.
65. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:1-9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.1>
66. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020;324:799-801. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13372>
67. Cines DB, Bussell JB. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2021;384:2254-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2106315>
68. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
69. Sayar Z, Moll R, Isenberg D, Cohen H. Thrombotic antiphospholipid syndrome: A practical guide to diagnosis and management. *Thromb Res* 2021;198:213-21. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.010>
70. Cohen H, Cuadrado MJ, Erkan D, Duarte-Garcia A, Isenberg DA, Knight JS, et al. 16th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. *Lupus* 2020;29:1571-93. <https://doi.org/10.1177/0961203320950461>
71. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Consensos y Normas. Actualización del consenso de prevención cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(Supl. 2):1-17
72. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009174. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009174>
73. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): The Past, Present, and Future Management. *Circulation* 2017;135:1490-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027666>
74. Cohen Araz H, Iglesias R, Duronto E, Lescano A, Campisi R, Deviggiano A, et al. [Myocardial ischemia without coronary obstructions: MINOCA-INOCA. Review for decision making]. *Medicina (B Aires)* 2020;80:253-270.
75. Trivi M, Costabel JP, Spennatto M, Duronto E, Caccavo A, Mauro V y col. Consenso Síndrome Coronario Agudo sin Elevación del Segmento ST-2019 (versión resumida). *Rev Argent Cardiol* 2020;88(supl. 6):1-13.
76. Tajer C, Charask A, Castillo Costa Y, Allín J, Antonietti L, Berrocal D y col. Consenso de síndrome coronario agudo con elevación ST. Actualización focalizada. *Rev Argent Cardiol* 2020;88 (Supl. 3):1-18.
77. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation* 2017;135:1481-9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026336>
78. Montenegro Sa F, Carvalho R, Santos L, Ruivo C, Antunes A, Belo A, et al. Dual antiplatelet therapy in myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease - insights from a nationwide registry. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)* 2020;39:679-84. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.05.008>
79. Nordenskjöld AM, Agewall S, Atar D, Baron T, Beltrame J, Bergström O, et al. Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design. *Am Heart J* 2021;231:96-104. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.10.059>
80. Mejia-Renteria H, van der Hoeven N, van de Hoef TP, Heemelaar J, Ryan N, Lerman A, et al. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1041-59. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1136-9>
81. Bangalore S, Steg G, Deedwania P, Crowley K, Eagle KA, Goto S, et al. beta-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA* 2012;308:1340-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.12559>
82. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:652-7. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90750-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90750-1)
83. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jimenez-Quevedo P, et al. Spontaneous coronary artery dissection: long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a "conservative" therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1062-70. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2012.06.014>
84. Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, Lennon RJ, Lerman A, Rihal CS, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:777-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001659>
85. Lettieri C, Zavalloni D, Rossini R, Morici N, Etti F, Leonzi O, et al. Management and Long-Term Prognosis of Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Am J Cardiol* 2015;116:66-73. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.039>
86. Adlam D, Alfonso F, Maas A, Vrints C, Writing C. European Society of Cardiology, acute cardiovascular care association, SCAD study group: a position paper on spontaneous coronary artery dissection. *Eur Heart J* 2018;39:3353-68. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy080>
87. Santoro A, Schiano Lomoriello V, Santoro C, Muscarello R, Galderisi M. Resolution of angina pectoris and improvement of the coronary flow reserve after ranolazine treatment in a woman with isolated impaired coronary microcirculation. *Case Rep Cardiol* 2013;2013:343027. <https://doi.org/10.1155/2013/343027>
88. Ahmed B, Mondragon J, Sheldon M, Clegg S. Impact of ranolazine on coronary microvascular dysfunction (MICRO) study. *Cardiovasc Revasc Med* 2017;18:431-5. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2017.04.012>

89. Yamabe H, Namura H, Yano T, Fujita H, Kim S, Iwahashi M et al. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary arteriograms. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:755-61. <https://doi.org/10.1007/BF00879868>
90. Koruth JS, Lala A, Pinney S, Reddy VY, Dukkupati SR. The Clinical Use of Ivabradine. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1777-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.038>
91. Tagliamonte E, Cirillo T, Rigo F, Astarita C, Coppola A, Romano C, et al. Ivabradine and Bisoprolol on Doppler-derived Coronary Flow Velocity Reserve in Patients with Stable Coronary Artery Disease: Beyond the Heart Rate. *Adv Ther* 2015;32:757-67. <https://doi.org/10.1007/s12325-015-0237-x>
92. Zhu H, Xu X, Fang X, Zheng J, Zhao Q, Chen T, et al. Effects of the Antianginal Drugs Ranolazine, Nicorandil, and Ivabradine on Coronary Microvascular Function in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther* 2019;41:2137-52 e12. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.08.008>
93. Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J, Curry RC, Conti CR. Effect of diltiazem in patients with variant angina: a randomized double-blind trial. *Am Heart J* 1981;101:719-25. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90606-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90606-2)
94. Schroeder JS, Feldman RL, Giles TD, Friedman MJ, DeMaria AN, Kinney EL, et al. Multiclinic controlled trial of diltiazem for Prinzmetal's angina. *Am J Med* 1982;72:227-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90814-2](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90814-2)
95. Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, Harrison DC. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am Heart J* 1982;103:44-9. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(82\)90527-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(82)90527-0)
96. Rosenthal SJ, Lamb IH, Schroeder JS, Ginsburg R.. *Circ Res* 1983;52:I153-7.
97. Chahine RA, Feldman RL, Giles Long-term efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary artery spasm TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1365-70. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90310-W](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90310-W)

La “reinterrogación del signo”

JORGE C. TRAININI

Acaeció hacia 1938 cuando el cardiólogo argentino Pedro Cossio fue requerido desde la ciudad de Río de Janeiro. Dollabella Portela, con el título nobiliario de conde de la poderosa familia Matarazzo, se moría de insuficiencia cardíaca terminal. Lo trataba von Bergmann, el clínico alemán más importante de su tiempo. Los médicos locales ante el estado expirante que presentaba y agotadas las alquimias terapéuticas de la época pensaron en Pedro, el cual dudó en partir. El presidente argentino Roberto M. Ortiz, a instancias de los Ministerios de Relaciones Exteriores de ambos países, lo convenció de la necesidad de que prestase ayuda al hermano territorio. Fatigoso e inclemente fue el viaje en uno de los primeros cuatrimotores de la época, en trayectos parciales pero continuos para llegar con premura.

Ya en su destino, sin pausa ingresó al aposento que olía a incienso. El vaho disfrazaba el olor a la agonía, mientras un aguacero tropical sin piedad volvía más cálido y húmedo al aire enrarecido. Un hombre bastante moreno con desasosiego lo esperaba sentado en el borde de la cama. El examen fue minucioso. La palabra en el interrogatorio era aguda; el tacto y el oído exasperados al máximo para hallar un principio de esperanza en alguna modificación que aliviara al enfermo. Éste, abotagado, casi incorporado para aprovechar la respiración dificultosa, con una fatiga acentuada luego de cada maniobra o respuesta dada al facultativo, mostraba la piel fría y húmeda. Los pies hinchados. Su nariz eran dos alas soplantes que se ensanchaban buscando algo más de aire para sus pulmones insuficientes.

Inclinado con la ansiedad de un explorador, el médico repitió incesante sus maniobras y las preguntas. El enfermo apenas podía seguirlo con la mirada. Una neblina en sus ojos se interponía con el médico. Todos sus músculos se contraían al máximo con cada respi-

ración dejando ver un torso disecado por el esfuerzo, al momento que sus venas en el cuello se volvían prominentes y tortuosas, de carácter premonitorio. El oído se detuvo largamente en el pecho. El corazón galopaba y los labios permanecían azules.

Dejó al paciente. Estudió y cotejó repetitivamente los análisis buscando un indicio que no intuía. Revisó la medicación. Todo era lógico y actual. No evidenció nuevos hallazgos en el examen ni encontró de utilidad modificar la terapéutica otorgada.

Cossio se despidió del paciente con la convicción del fracaso. Lo macilento del moribundo se le volvía intolerable. Hasta el portal del hotel lo acompañó su colega brasileño. Sólo intercambiaron algunos monosílabos en la despedida ante la arrogancia de la frustración.

Encerrado en su habitación regresó con la imaginación a la observación acontecida. Cincelo nuevamente al paciente. Reinterrogó al signo. De pronto lo recordó con todo el esplendor del ajamiento que ostentaba. No dudó. Se precipitó a su encuentro. Estaba iluminado. Solicitó un recuento de glóbulos. Tenía apenas un millón y medio. Como el enfermo era de piel oscura no había advertido su palidez. Estaba anémico y para colmo le habían hecho catorce sangrías suponiendo que se trataba de un cuadro de edema pulmonar. La situación ahora tenía significado. La anemia era la causa de la precipitación de su insuficiencia cardíaca.

A medida que la sangre se deslizaba por medio de la transfusión hacia el paciente, éste fue perdiendo su amarillez y disminuyendo el ahogo. Dos semanas después el conde volvió a la oficina y siguió dirigiendo sus negocios.

El suceso que relato es verídico. Demuestra la importancia de la “reinterrogación del signo” en semiología para alcanzar al diagnóstico certero.

JORGE THIERER

Ablación del nodo AV y terapia de resincronización: ¿una combinación imbatible en el tratamiento de la fibrilación auricular?

Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, Landolina M, Quartieri F, Occhetta E et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J* 2021; 42:4731-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569>

En el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular (FA) coexistente con insuficiencia cardíaca (IC), una serie de estudios aleatorizados anteriores a 2010 (RACE-HF, AFFIRM-HF, AF-CHF, CAFÉ II), comparó una estrategia de control de ritmo con una de control de frecuencia. Ambas se basaban en la utilización de fármacos, antiarrítmicos o dromotrópico negativos. Pese a que, a priori, se esperaban mejores resultados en la rama control del ritmo, no se pudo demostrar diferencia significativa en la mortalidad o incidencia de eventos embólicos entre ambas ramas, y, de hecho, hubo mayor tasa de hospitalización en la rama control de ritmo. Se explicaron los resultados por la dificultad para lograr un mantenimiento persistente del ritmo sinusal, amén de los efectos adversos de la medicación, que aumentan en los pacientes con deterioro de función ventricular. En la última década, la terapia de ablación por catéteres de la FA, sobre todo el aislamiento de las venas pulmonares, ha crecido notablemente. Se han publicado estudios que sugieren mejoría de la función ventricular e, incluso, el estudio CASTLE AF señaló mejoría pronóstica en pacientes con IC y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) deprimida. Sin embargo, el hecho de tratarse de una población muy seleccionada (solo fue incluido un paciente de cada 10 evaluados) restó impacto a sus conclusiones. Más recientemente conocimos los resultados del estudio CABANA, en el que un 15% de los pacientes tenía IC, y en el que el análisis por intención de tratar no evidenció ventaja para la terapia de ablación, mientras que un análisis por protocolo sostuvo lo contrario. Comentamos en 2020 (*Rev Argent Cardiol* 88:5, págs 487-496) un metaanálisis que consideró todos los estudios en pacientes con FA e IC, en los que se comparó la ablación por catéteres con terapia médica. Considera 6 estudios (entre ellos CASTLE AF) y el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca del estudio CABANA. En total incluyó 1112 pacientes, con edad media de 64 años, el 78% hombres, con una duración media de FA

de 14 meses, un diámetro medio de aurícula izquierda de 48 mm. y un seguimiento promedio de 2,7 años. Salvo en CABANA, en que no se cuenta con el dato de la FEVI, en los otros 6 estudios la misma fue menor de 35%. En comparación con el tratamiento médico, la ablación se asoció con menor mortalidad por todas las causas (OR 0,51, IC95% 0,36-0,74); menor tasa de rehospitalización (OR 0,44, IC 95%: 0,26-0,76), y similar tasa de accidente cerebrovascular (2,8% vs. 4,7%, p NS). La mejoría promedio de la FEVI tras el procedimiento fue de casi 7%.

Pero la ablación por catéteres implica dificultad técnica, requiere operadores altamente entrenados y la mayor parte de los pacientes no reúne las condiciones requeridas para ser incluidos en los ensayos citados; de hecho, en un estudio de la vida real en Estados Unidos con casi 290 000 pacientes, menos del 10% cumplía con dichos criterios. Por eso, y cuando el control farmacológico de la respuesta ventricular no es efectivo, la alternativa de plantear la ablación del nodo AV y la colocación de un marcapasos definitivo parece atractiva. Lógicamente, esta estrategia asegura la regularidad de la frecuencia cardíaca, pero presenta como complicación frecuente la inducción de disincronía por el marcapaseo permanente en ventrículo derecho, y por lo tanto el deterioro de la función ventricular izquierda. La respuesta lógica es entonces considerar la colocación de un dispositivo de resincronización biventricular (TRC). Ello permite mantener el beneficio del bloqueo AV y evitar el perjuicio acarreado por la estimulación ventricular derecha.

El estudio APAF-CRT exploró la utilidad de una estrategia conjunta de ablación del nodo AV y TRC en pacientes con FA marcadamente sintomática y QRS angosto, en comparación con un control farmacológico de la frecuencia cardíaca. Constó de 2 fases, una centrada en morbilidad y la siguiente que conocemos ahora, que exploró el efecto sobre la mortalidad. La primera fase, con seguimiento mediano de 16 meses, demostró que la estrategia invasiva era capaz de reducir la incidencia de un punto final combinado de muerte, empeoramiento de la IC u hospitalización por dicha causa (HR 0,38; IC95% 0,18-0,91). A partir de estos resultados se planteó una fase centrada en mortalidad, cuyo inicio se superpuso con la finalización de la fase anterior. Fueron incluidos pacientes con FA permanente muy sintomática de al menos 6 meses de evolución, QRS angosto (≤ 110 msec) y por lo menos una internación por IC en el año previo, adjudicados aleatoriamente a ablación del nodo

AV y TRC vs. una estrategia de control farmacológico de la frecuencia cardíaca, con el agregado en ambas ramas de cardiodesfibrilador implantable, CDI, de ser necesario. El punto final primario fue mortalidad de todas las causas; el secundario un combinado de muerte de todas las causas y hospitalización por IC. Se estableció un seguimiento máximo de 4 años; 27 eventos serían suficientes para contar con poder del 80% para demostrar una reducción de la mortalidad. El análisis de los resultados se llevó a cabo por intención de tratar. El estudio se extendió desde octubre de 2014 hasta diciembre de 2020, cuando el Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos recomendó suspenderlo, por la evidente superioridad de una de las ramas. Fueron asignados aleatoriamente 140 pacientes, y 133 de ellos (63 en la rama invasiva) fueron analizados. Tenían una edad media de 73 años, y poco más de la mitad eran hombres. La FEVI media fue 41%, y el 41% tenía FEVI $\leq 35\%$. Hubo desbalance en el tratamiento con digoxina (60% en la rama farmacológica frente a 32% en la rama ablación-TRC); más del 80% en ambas ramas estaba tratado con betabloqueantes. Recibieron CDI 26 pacientes en la rama ablación y TRC vs 20 en la rama de tratamiento médico (p NS). Tras la optimización de las dosis de drogas en ambas ramas se logró una frecuencia cardíaca promedio de 70 latidos por minuto (lpm) en la rama invasiva y 82 lpm en la rama farmacológica.

Tras una mediana de seguimiento de 29 meses, en el que 18 pacientes de la rama tratamiento médico cruzaron a la rama invasiva, la mortalidad de todas las causas fue 11% en la rama ablación-TRC y 29% en la rama tratamiento médico (HR 0,26, IC95% 0,10-0,65). La mortalidad estimada a 2 años fue 5% vs 21%, y a 4 años 14% vs 41%. De igual manera hubo reducción significativa del punto final combinado: 29% en la rama invasiva, 51% en la farmacológica (HR 0,40, IC 95% 0,22-0,63). No hubo interacción con el uso de digoxina o la FEVI.

Entre los mecanismos por los cuales la FA genera y empeora la IC, se cuentan la pérdida de la patada auricular, la frecuencia ventricular rápida y la irregularidad de los intervalos RR, que genera disincronía. Hemos visto ya en el estudio RACE II como una estrategia de control de frecuencia por sí sola no parece ser suficiente para asegurar mejor evolución. Cuando el control de frecuencia se logra con drogas, los intervalos RR siguen siendo irregulares. La ablación del nodo AV con marcapaseo permanente asegura entonces poder lograr la FC deseada y además la regularidad de los intervalos RR. Este mecanismo parece ser en parte responsable de la mejor evolución. Respecto de la TRC, sabemos que su uso en la IC con baja FEVI y FA no ha demostrado el mismo beneficio que se obtiene en ritmo sinusal. Y ello se ha atribuido, especialmente, a que con frecuencia cardíaca rápida la mayor parte de los latidos no son marcapaseados, y por lo tanto no se logra el bene-

ficio de la resincronización. Pero diversos metaanálisis señalan que, si en los receptores de TRC con FA se lleva a cabo la ablación del nodo AV, el beneficio es similar al que se obtiene en ritmo sinusal. Ahora bien, debemos hacer una distinción. En los pacientes con baja FEVI, IC y QRS ancho la indicación primaria es la de TRC; la ablación del nodo AV surge como medida adyuvante para permitir que el efecto de la resincronización sea pleno. En el estudio APAF-CRT los pacientes tienen FA marcadamente sintomática, difícil de controlar con medicación, pero QRS angosto: la indicación primaria es la ablación del nodo AV y la TRC surge como forma de atenuar el efecto adverso del marcapaseo del VD a que la ablación obliga. No se trata de pacientes en los que se hubiera indicado TRC primariamente. De hecho, la terapia de resincronización está contraindicada en pacientes con QRS < 130 mseg por haberse asociado a peor evolución. Y, por otra parte, la TRC se indica en pacientes con baja FEVI. En este estudio casi el 60% tenía FEVI > 35%. La combinación de la ablación del nodo AV con la TRC parece entonces haber extraído lo mejor de cada intervención y haber atenuado los efectos deletéreos. Respecto de la comparación con los estudios de ablación de la FA, los pacientes de APAF-CRT son casi 10 años mayores; es esperable que en población añosa los resultados de la ablación de la FA no sean tan prometedores, y que la tasa de éxito sea menor, por mayor daño estructural. Pero nuevas alternativas se presentan: ¿será necesario emplear TRC, o podría plantearse la estimulación del haz de His para mantener un ritmo efectivo? Como reflexión final: no deja de llamar la atención lo significativo de los resultados con un tamaño de muestra tan pequeño, que implican un número necesario a tratar, NNT, de solo 3,7. ¿Cuántas intervenciones pueden alardear de un poder semejante? Más información de otros ensayos o registros podrá confirmar la potencia de la intervención.

Valor de la arritmia ventricular en las pruebas de esfuerzo: una duda cotidiana.

Refaat MM, Gharios C, Moorthy MV, Abdulhai F, Blumenthal RS, Jaffa MA et al. Exercise-Induced Ventricular Ectopy and Cardiovascular Mortality in Asymptomatic Individuals. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78:2267-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.1366>

Es sabido que la presencia de extrasístoles ventriculares (EV) en el esfuerzo en pacientes coronarios se asocia a peor pronóstico, especialmente cuando son de alto grado o aparecen en el período de recuperación. Pero cuando quién nos consulta es un paciente sin enfermedad coronaria o cardiovascular conocida, que en un test de esfuerzo ha presentado EV de alto grado, surge la duda: ¿debemos jerarquizarlas?, ¿implican peor evolución?, ¿debíamos realizar test adicionales? Conocemos ahora los resultados de un análisis llevado

a cabo en una cohorte con seguimiento prolongado, que contribuyen a responder estas preguntas.

Entre 1972 y 1976 se llevó a cabo en Estados Unidos un estudio prospectivo de cohorte de prevalencia y valor pronóstico de dislipidemia. A todos aquellos con elevación de los valores de lípidos y adicionalmente a una muestra aleatoria del 15% de todos los entrevistados en la visita inicial, se los sometió en una segunda visita a interrogatorio, examen físico, análisis de laboratorio y un test ergométrico. Se excluyó de este último a aquellos con tensión arterial sistólica > 200 mm Hg o < 90 mm Hg, tensión arterial diastólica > 120 mm Hg, enfermedad cardiovascular significativa o que presentaran en el ECG EV de tipo R sobre T o corridas de taquicardia ventricular (TV). Finalmente fueron sometidos a la ergometría 8652 individuos.

Para este análisis se seleccionó a los participantes asintomáticos, por lo que se excluyó a aquellos con angina de pecho, claudicación intermitente, hipertrofia ventricular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía cardíaca o vascular, y a los tratados con digoxina u otros antiarrítmicos, excepto betabloqueantes. Se definió como EV de alto grado a las frecuentes (> 10/min), multifocales, repetitivas (duplas, tripletas, TV) o R sobre T. Se consideró la aparición de las mismas durante la ergometría, en el esfuerzo, en la recuperación (hasta los 6 minutos) o en ambos períodos.

Quedó definida una cohorte de 5486 individuos asintomáticos, con edad media de 45 años, el 58% hombres, el 50% con dislipidemia. Presentó EV de alto grado durante el ejercicio el 1,8%, durante la recuperación el 2,4% y en ambos períodos el 0,8%. Los participantes con EV de alto grado (cualquiera fuera el momento de aparición de las mismas) eran alrededor de 15 años mayores, con mayor prevalencia de hipertensión arterial y diabetes; durante el esfuerzo alcanzaron menos frecuentemente la frecuencia cardíaca (FC) objetivo, más frecuentemente presentaron depresión del segmento ST ≥ 1 mm y fue menor en ellos la duración del ejercicio; en el postesfuerzo fue menor la recuperación de la FC basal. En un seguimiento medio de poco más de 20 años los individuos con EV de alto grado durante el ejercicio tuvieron significativamente mayor mortalidad cardiovascular (19,8% vs. 5,4%) y mortalidad por todas las causas (48,5% vs. 14,7%) en comparación con los que no las presentaron. Algo similar sucedió con los que presentaron EV de alto grado en la recuperación: presentaron mayor mortalidad cardiovascular (27,1% vs 5,1%) y mortalidad por todas las causas (52,6% vs 14,4%) en comparación con los que no. Pero, tras ajustar por edad, sexo, factores de riesgo coronario, antecedentes familiares y las variables del ejercicio, las EV de alto grado que acontecieron en el esfuerzo no tuvieron valor pronóstico: para mortalidad cardiovascular, HR 1,34, IC95% 0,79-2,26; para mortalidad de todas las causas

HR 1,18, IC95% 0,83-1,69. En cambio, fueron predictoras independientes de mortalidad cardiovascular las EV de alto grado en la recuperación: HR 1,68, IC95% 1,09-2,60; no así de mortalidad de todas las causas: HR 1,15, IC95% 0,85-1,56. No hubo interacción con el sexo o los factores de riesgo. A pesar de su valor pronóstico independiente de mortalidad cardiovascular, las EV de alto grado no contribuyeron a mejorar la capacidad de discriminación o reclasificación de un modelo que incluyera las variables clínicas citadas.

Diferentes metaanálisis han señalado el valor pronóstico de las EV inducidas por el ejercicio en población general, con participación mayoritaria de personas con enfermedad cardiovascular conocida, o en aquellos en los que un test evocador se llevó a cabo por la presencia de síntomas o alta sospecha clínica. Respecto específicamente de pacientes asintomáticos libres de enfermedad cardiovascular, se contaba hasta ahora con información de 4 estudios con 1239 pacientes. En el caso de los pacientes coronarios ya estaba claro que el pronóstico adverso reposa en las EV que ocurren en la fase de recuperación. La información al respecto no era tan clara en pacientes asintomáticos. En este sentido, el estudio que presentamos destaca por la cantidad de pacientes incluidos (más de 4 veces la suma de los estudios anteriores) y porque claramente establece el valor pronóstico diferencial de las EV en esfuerzo y en la recuperación en una población libre de enfermedad cardiovascular evidente. Un punto a destacar es que los metaanálisis anteriores consideraban las EV en general, y este estudio sube la apuesta: incluso las EV de alto grado en pacientes asintomáticos pierden valor pronóstico cuando ocurren en esfuerzo, al ajustar por condiciones clínicas y de la prueba de esfuerzo. ¿A qué se debe el valor pronóstico de las EV de alto grado en la recuperación? Se entiende que la arritmia ventricular en el esfuerzo obedece a un aumento del tono simpático; aparece entonces como una respuesta fisiológica, que, en ausencia de cardiopatía estructural, de un sustrato que predisponga a perpetuación de la arritmia y formas complejas no oscurece el pronóstico. En cambio, la arritmia ventricular en la fase de recuperación obedece a un tono vagal insuficiente, a una restauración defectuosa del balance autonómico. En este sentido debe recordarse que la llamada recuperación de la FC (la restauración de la FC basal al final del esfuerzo, que depende también del parasimpático) es otro marcador pronóstico: aquellos en los que se demora más tienen peor evolución. Arritmia ventricular en el post esfuerzo, pobre recuperación de la FC, son dos marcadores de modulación autonómica deficiente. Lo interesante es que en este estudio el valor pronóstico para mortalidad cardiovascular de las EV de alto grado se mantuvo incluso al ajustar por la recuperación de la FC, planteando la posibilidad de que los mecanismos involucrados vayan más allá del parasimpático. Se ha planteado que justamente la pobre recuperación

de la FC se asocia a disfunción endotelial y activación inflamatoria; estos factores podrían contribuir a explicar los hallazgos. Y otro motivo de reflexión: ¿son las EV en el post esfuerzo de pacientes asintomáticos una causa de peor evolución, o su aparición desnuda alteraciones subyacentes estructurales y funcionales que condicionan el peor pronóstico?

Ahora bien, ¿cuál es la consecuencia práctica de lo presentado? Como vimos, la adición de la arritmia ventricular en el post esfuerzo no mejora la capacidad discriminativa de un modelo clínico. No pareciera haber entonces una razón poderosa para generar nuevas conductas. De cualquier manera, la constatación de que implican peor evolución cardiovascular puede ser una razón para un seguimiento más estrecho, al menos para detectar en forma precoz otras alteraciones que merezcan tratarse.

Más evidencia a favor de la cirugía precoz en la estenosis aórtica grave. Estudio AVATAR

Banovic M, Putnik S, Penicka M, Doros G, Deja MA, Kockova R et al. Aortic Valve ReplAcemenT versus Conservative Treatment in Asymptomatic SeveRe Aortic Stenosis: The AVATAR Trial. **Circulation** 2021.

Cuando una estenosis aórtica (EA) es grave (velocidad aórtica pico 4 m/seg., lo cual corresponde a un gradiente aórtico medio > 40 mm Hg, y a un área valvular aórtica habitualmente < 1 cm² o < 0,6 cm²/m²), la presencia de síntomas implica una clara indicación de reemplazo valvular, porque los mismos señalan mal pronóstico a corto y mediano plazo. Tradicionalmente se ha considerado que si la EA grave es asintomática puede adoptarse una conducta expectante, sobre todo porque en una EA grave verdaderamente asintomática el riesgo anual de muerte súbita no supera el 1%, cifra menor o igual al riesgo de mortalidad quirúrgica. Se han planteado algunos marcadores de riesgo en la EA grave asintomática que podrían adelantar la indicación de cirugía: una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50% no atribuible a otras causas, la elevación de los péptidos natriuréticos o el desarrollo de hipertensión pulmonar sin otra explicación, la presencia de realce tardío en una resonancia magnética cardíaca, o una prueba de esfuerzo anormal por la aparición de síntomas o la caída de la tensión arterial. De igual modo las guías de práctica recomiendan el reemplazo cuando la EA grave asintomática acompaña a otra condición cardíaca que requiere cirugía. Otra situación en la que se recomienda el reemplazo es cuando la EA asintomática es muy grave (con una velocidad pico > 5 a 5,5 m/seg). En todos estos casos la recomendación es B, basada en estudios de cohorte, o C, emanada de consenso, y no había hasta 2020 evidencia firme surgida de estudios aleatorizados.

Conocimos ese año el estudio coreano unicéntrico RECOVERY, que comentamos en Rev Argent Cardiol 2020; 88:83-91. Fue un estudio aleatorizado abierto, con pacientes con EA muy grave, definida por un área valvular ≤ 0,75 cm², con velocidad pico ≥ 4,5 m/seg o un gradiente medio ≥ 50 mm Hg. Los pacientes debían estar asintomáticos para ángor, disnea o síncope; la FEVI debía ser ≥ 50%. La realización de test esfuerzo se limitó a los pacientes con síntomas inespecíficos. Incluyó 145 pacientes, con edad media de 64,2 años, el 49% hombres, con media de FEVI de 64,8%; la etiología fue valvulopatía bicúspide en 61%, degenerativa en 33% y reumática en 6%. El área valvular promedio fue 0,63 ± 0,09 cm², con una velocidad media en tracto de salida del ventrículo izquierdo de 5,1 ± 0,5 m/seg. Los pacientes fueron asignados a cirugía precoz o seguimiento y cirugía según necesidad. No hubo mortalidad operatoria. En los pacientes del grupo conservador fue necesario un reemplazo (quirúrgico en todos menos uno de los casos) en el seguimiento en el 74%. En una mediana de seguimiento de 6,2 años la mortalidad cardiovascular fue 1% en el grupo de cirugía precoz y 15% en el grupo conservador (HR 0,09; IC 95% 0,01-0,67). La incidencia acumulada de mortalidad cardiovascular fue a 4 años 1% vs 6%, y a 8 años 1% vs 26%. La incidencia correspondiente de mortalidad de todas las causas fue 7% vs 21% (HR 0,33) y la de hospitalización por insuficiencia cardíaca fue 0% vs 11%.

Conocemos ahora un estudio similar, AVATAR, llevado a cabo en 9 centros de países europeos. Incluyó pacientes con EA grave, y excluyó aquellos con historia de ángor, síncope o disnea, FEVI < 50%, velocidad pico > 5,5 m/seg, valvulopatía mitral significativa o insuficiencia aórtica grave concomitantes, dilatación de la raíz aórtica > 5 cm, cirugía cardíaca previa, fibrilación auricular, enfermedad respiratoria o expectativa de vida < 3 años. Los pacientes fueron sometidos a un test de esfuerzo (ergometría o ecocardiograma) y aquellos con aparición de síntomas, caída de la tensión arterial sistólica > 20 mm Hg o signos de isquemia fueron también excluidos. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente a cirugía de reemplazo valvular precoz, o a una conducta expectante en la que se decidió cirugía en el seguimiento ante la presencia de síntomas, caída de la FEVI por debajo de 50% o progresión en la velocidad pico transvalvular > 0,3 m/seg/año. El punto final primario del estudio fue un compuesto de muerte de todas las causas y eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE): infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o internación por insuficiencia cardíaca (IC) que requiriera diuréticos o inotrópicos endovenosos. Se asumió una incidencia anual del punto final primario de 9% en la rama conservadora, y que 312 pacientes reclutados en 2 años serían necesarios para

demostrar (con poder del 80% y $p < 0,05$) una caída absoluta del 5,5% a una incidencia anual de 3,5% en la rama de cirugía precoz.

Entre 2015 y 2020 fueron incluidos 157 pacientes. La edad media fue 67 años, el 57% eran hombres. La etiología fue degenerativa en el 84,7%, bicusípide en el 14% y reumática en el 1,3% restante. El área valvular promedio fue 0,73 cm²/m², la velocidad pico promedio 4,5 m/seg, el puntaje STS promedio 1,7%. De los 78 pacientes adjudicados a cirugía precoz, 92% fueron efectivamente sometidos a reemplazo valvular, poco más de la mitad con válvula mecánica, en un 4% con revascularización coronaria concomitante. La mortalidad operatoria fue 1,4%. De los 79 adjudicados a tratamiento conservador, 25, el 31%, fueron sometidos a reemplazo en el seguimiento, en un 40% de los casos con válvula mecánica, y en 2 casos con revascularización agregada. La mediana de seguimiento fue 28 meses en el grupo de cirugía precoz y 35 meses en el de conducta conservadora. La incidencia estimada del punto final primario a 3 años fue 15,2% en la rama de cirugía precoz y 34,7% en la rama conservadora (HR 0,46; IC95% 0,23-0,90). De igual modo fue menor la incidencia de MACE, 20,5% vs 41,8%.

El estudio AVATAR confirma la mejor evolución de los pacientes con EA grave asintomáticos sometidos a cirugía de reemplazo precoz. Presenta algunas diferencias con el estudio RECOVERY: la realización de un test de esfuerzo fue sistemática en este estudio, por lo que existe mayor certeza de que los pacientes incluidos estuvieran verdaderamente asintomáticos. La gravedad de la EA fue menor que la del estudio RECOVERY, dato certificado por la mayor área valvular y la menor velocidad transvalvular pico. En la rama conservadora del estudio RECOVERY la necesidad de reemplazo valvular en el seguimiento fue del 74%, en AVATAR del 31%, pero es cierto que los seguimientos medios difirieron notablemente: poco más de 6 años en RECOVERY, 2 años y medio en AVATAR. En ambos estudios podemos decir que los resultados favorables arrancan con una muy baja mortalidad quirúrgica, condición esencial para que pueda recomendarse la cirugía precoz. Sí llama la atención lo prolongado del estudio: se necesitaron 5 años para incluir 157 pacientes (por ser un estudio guiado por eventos, era necesario que ocurrieran 35 para concluirlo). Recordemos que se habían planteado 312 pacientes en 2 años (156 por año) y que finalmente se incluyó en 5 años la cantidad supuesta para 1. Ello revela la escasa predisposición a considerar pacientes para cirugía en una EA grave pero asintomática. Tal vez la difusión de los resultados de estos estudios, y la aparición de otros similares, más datos observacionales, y algún tipo de recomendación en las guías de práctica contribuyan a hacer más frecuente la conducta. Por último, repetimos la pregunta que formulamos al comentar

RECOVERY: ¿se extenderá la observación de mejor pronóstico con intervención precoz a la realización de implante percutáneo de la válvula aórtica en pacientes como los considerados en AVATAR?

El tratamiento de la hipertensión arterial reduce la incidencia de diabetes. Dos metaanálisis y un estudio de randomización mendeliana.

Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Wamil M, Majert J et al. Blood pressure lowering and risk of new-onset type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis. Lancet 2021;398:1803-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01920-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01920-6)

Aunque solemos citar a los factores de riesgo vascular como entidades separadas, sabemos que entre ellos existe fuerte relación. Los pacientes que presentan alguno de ellos más frecuentemente están aquejados por la presencia de otro/s de ellos. Así, por ejemplo, sabemos, a partir de los datos de un metaanálisis de estudios observacionales con 4,7 millones de participantes, que por cada 20 mmHg que es más elevada la tensión arterial sistólica (TAS) es un 77 % más frecuente la presencia de diabetes (DM). Como siempre que se da la coexistencia de 2 condiciones podemos preguntarnos si una de ellas es responsable (al menos parcialmente) de la aparición de la otra, si ambas tienen un antecedente común, o si la coincidencia es azarosa. Sabemos que los pacientes con diabetes más frecuentemente son hipertensos: atribuimos entre otras causas este fenómeno a la obesidad muchas veces subyacente, a la rigidez vascular, a la activación neurohormonal, a la disfunción renal. No nos resulta tan intuitivo que la causalidad pueda darse en sentido inverso: que la hipertensión arterial (HTA) predisponga a la aparición de diabetes. Un estudio del grupo colaborativo BPLTTC (*Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*) que incluye a los investigadores principales de los más importantes ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento farmacológico de la HTA entrega información relevante al respecto.

Fueron incluidos todos los ensayos clínicos aleatorizados de prevención primaria y secundaria que compararon una o más clases de antihipertensivos con placebo o entre sí, y en los que se contara con al menos 1000 personas/años de seguimiento en cada rama. Se excluyó del análisis a los participantes con diabetes al momento de la inclusión, y los estudios que se hubieran llevado a cabo en población con predominio de diabetes. Se consideró en cada estudio como intervención al tratamiento activo si la comparación era con placebo, y al tratamiento que hubiera generado la mayor disminución de la tensión arterial, en caso de haberse comparado diferentes drogas, y como control en cada caso a las otras ramas. Se llevaron a cabo dos metaanálisis.

El primero fue un metaanálisis de datos individuales: se toma en cuenta la información de cada participante de cada estudio y no los datos agregados por estudio, lo cual aumenta la potencia estadística, la precisión de las medidas de asociación y permite analizar subgrupos, aunque no hayan sido reportados como tales en los estudios originales. Este metaanálisis consideró 145 939 participantes en 19 estudios, el 60,6% hombres, 65 042 en la rama intervención y 80 887 en la rama control. Poco más del 57% tenía sobrepeso u obesidad, el 20% insuficiencia renal, el 25% enfermedad cerebrovascular y el 27% cardiopatía isquémica. En una mediana de seguimiento de 4,5 años, la incidencia anual de DM tipo 2 fue de 15,9 ‰ en la rama intervención y 16,4 ‰ en la rama control. Por cada 5 mm Hg de reducción en la TAS con la intervención hubo un 11% de reducción en la incidencia de DM2 (HR 0,89; IC 95% 0,84-0,95).

El segundo fue un metaanálisis en red: en este caso se consideran las comparaciones droga vs. placebo y droga vs. droga/s de diferentes estudios. Si un estudio comparó la droga A con un placebo, y otro la droga A con la droga B, el metaanálisis en red permite, a partir de las medidas de efecto de cada estudio, estimar el efecto de la droga B vs. placebo, aunque esa comparación nunca haya sido llevada a cabo. Lo mismo vale para la estimación del efecto de una droga respecto de otra. Es decir que parte de los resultados dependen de evidencia directa (comparaciones efectivamente llevadas a cabo en ensayos clínicos) y parte de evidencia indirecta (resultados inferidos a partir de comparaciones sucesivas de ramas de diferentes estudios, sin que haya habido efectivamente tal comparación en un ensayo). Este metaanálisis consideró los datos de 22 estudios, 8 de droga vs. placebo y 14 de droga vs droga/s. Surge del metaanálisis que los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) en comparación con un placebo reducen la incidencia de DM tipo 2 un 16% (RR 0,84; IC 95% 0,76-0,93; 59% de evidencia directa) y que los bloqueantes de los receptores de angiotensina generan una reducción similar (RR 0,84; IC 95% 0,76-0,92; 60% de evidencia directa). Los antagonistas cálcicos tienen un efecto neutro, mientras que los betabloqueantes (BB) aumentan el riesgo (RR 1,48; IC 95% 1,27-1,72; 0% de evidencia directa) y lo mismo hacen los diuréticos tiazídicos (RR 1,20; IC 95% 1,07-1,35; 2% de evidencia directa).

En un análisis adicional se hizo un estudio de randomización mendeliana, tipo de análisis al que nos referimos en Rev Argent Cardiol 2021; 89: 479-487. Como dijimos, este tipo de estudio parte de la idea de que cada uno de nosotros recibe su dotación genética en forma aleatoria, y que dicha dotación no depende de ningún factor ambiental, condición adquirida o confundidor. Si existen determinados genes vinculados con una exposición definida, pero no con un evento o

desenlace, y se demuestra en forma clara que los que tienen esos genes más frecuentemente presentan dicho evento, eso implica que la exposición se vincula con el desenlace más allá de cualquier confundidor. Bien, el análisis de randomización mendeliana confirmó una reducción del riesgo de incidencia de DM tipo 2 por cada 5 mm Hg menos de TAS genéticamente determinados, así como la disminución de riesgo con IECA o BRA, el efecto neutro con los antagonistas cálcicos y el aumento de riesgo con los BB. No hubo potencia estadística para confirmar el exceso de riesgo con las tiazidas.

¿Por qué mecanismos la HTA podría favorecer la aparición de DM? Por muchos de los mismos que inicialmente mencionamos para explicar la asociación inversa: la HTA se asocia a disfunción endotelial, activación inflamatoria y neurohormonal, y todo ello a su vez promueve un aumento de la resistencia a la insulina. Ya estudios previos habían demostrado que la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con HTA es un predictor de DM; el metaanálisis que citamos al inicio de este comentario había puesto números a la relación. Como sabemos, los estudios observacionales son una fuente importante de información, pero están sujetos a confusión residual. La publicación que comentamos tiene varios méritos. Presenta un metaanálisis de gran cantidad de pacientes y estudios aleatorizados (aleja el riesgo de factores confundidores); es un metaanálisis de datos individuales, considerado el estándar de oro; y demuestra que la reducción de la exposición (TAS) reduce la incidencia del desenlace (DM), lo cual abona la idea de relación causal. Por supuesto que sabemos que la génesis de la DM es multicausal, y que incluye factores genéticos, dietarios, ambientales; pero el hallazgo de la relación expuesta abre la puerta a una nueva medida de prevención. Bajar la TAS suma un nuevo efecto favorable. El análisis adicional de randomización mendeliana confirma la asociación entre la reducción de las cifras tensionales y el riesgo de DM. Ahora bien, algunos comentarios deben formularse.

El grupo BPLTTC ha demostrado en varios de los análisis que presentamos que muchos de los efectos favorables del tratamiento antihipertensivo se dan en todo el rango de TAS, desde valores normales hasta elevados. En este caso no vemos ese análisis, sería oportuno contar con él. El reporte de la incidencia de DM es muchas veces clínico, no se basa en un seguimiento de laboratorio prospectivamente diseñado. De cualquier manera, los datos son consistentes entre estudios llevados a cabo con diferente forma de recolectar la información.

La información sobre el efecto de diferentes antihipertensivos y la incidencia de DM no es novedosa: ya Elliot y col. en un metaanálisis publicado en Lancet en 2007, tomando como referencia a los diuréticos tiazídicos habían mostrado una reducción significativa de la incidencia de DM con los IECA, los BRA y los

antagonistas cálcicos en el tratamiento de la HTA; y Shekelle y col. en 2004 habían evidenciado la capacidad de IECA y BRA para disminuir la incidencia de DM en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Se han postulado diferentes mecanismos: la preservación de la función de las células beta y / o un aumento de la sensibilidad a la insulina, y un efecto directo que favorece la acción de la insulina en la célula, mediante el bloqueo de la angiotensina II. Respecto de los BB, los no selectivos o beta 1 pobremente selectivos exacerbaban la actividad alfa 1 y generan vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo muscular, con aumento de la resistencia a la insulina. Los no selectivos afectan la primera fase de secreción de insulina por parte de las células pancreáticas beta. Este rasgo parece ser un factor predictivo importante de la DM tipo 2. Por último, la estimulación simpática produce aumento de la gluconeogénesis y disminución de la síntesis de glucógeno en el hígado. Este efecto depende de la estimulación alfa 2; la liberación de la actividad alfa durante el tratamiento con BB podría estimular este mecanismo y contribuir a la presencia de DM tipo 2. Es importante recordar que el carvedilol, bloqueante beta, pero también alfa 1, reduce la resistencia a la insulina, y que en los estudios GEMINI y COMET demostró reducir la incidencia de DM respecto del beta1 selectivo metoprolol. Por eso, los resultados del metaanálisis respecto del mayor riesgo de DM con los BB debieran considerarse, pero tomando en cuenta que los estudios en HTA fueron realizados fundamentalmente con BB no selectivos, o beta1 pobremente selectivos. Por último, en el caso de las tiazidas, el aumento de la incidencia de DM parece ir unido a la disminución de los niveles de potasio, con aumento de la liberación de aldosterona.

Y todo lo expuesto nos lleva inexorablemente a formular una duda: ¿es la reducción de la TA la condición que genera indefectiblemente disminución de la incidencia de DM, o la misma depende de cómo se logre? ¿Es lo mismo una reducción de 5 mm Hg con IECA o BRA, que con tiazidas, atenolol o nifedipina? Parece evidente que no; y que el éxito del tratamiento antihipertensivo (en lo que a reducción de la incidencia de DM se refiere) pasará no solo por la cifra tensional, sino por el agente utilizado.

Angina microvascular: presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Registro COVADIS

Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, Berry C, Camici PG, Crea F et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. Eur Heart J 2021;42:4592-4600. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab282>

En hasta un 50% de los casos las coronariografías llevadas a cabo en pacientes con angina de pecho no revelan enfermedad obstructiva (reducción de la luz del vaso >50%). Se atribuye en estos casos la angina a trastornos funcionales: espasmo de las arterias epicárdicas, o disfunción microvascular, entendida como una susceptibilidad exagerada de la microcirculación coronaria, que resulta en espasmo o disminución de la capacidad de vasodilatación de la microvasculatura, con isquemia consecuente. El término angina microvascular se utiliza en los casos de angina o isquemia debida a disfunción coronaria microvascular. El grupo COVADIS (Coronary Vasomotor Disorders International Study Group) ha planteado 4 criterios diagnósticos de angina microvascular: 1) signos o síntomas de isquemia miocárdica; 2) ausencia de coronariopatía obstructiva en una coronariografía o angiotomografía coronaria; 3) evidencia objetiva de isquemia en un ECG de reposo o en esfuerzo, y/o en una tomografía computada con emisión de fotón único (SPECT), tomografía con emisión de positrones (PET), resonancia magnética cardíaca (RMC) o en un ecocardiograma estrés; y 4) evidencia de disfunción microvascular, no invasiva (medición de la reserva de flujo coronario con PET, RMC o medición con Doppler de la velocidad de reserva de flujo en la arteria descendente anterior) o invasiva (con medición de la reserva de flujo coronario y de la resistencia microvascular, demostración de flujo lento en la coronariografía y/o un test de acetilcolina que genere síntomas y cambios ECG, sin espasmo coronario epicárdico).

Entre julio de 2015 y diciembre de 2018 el grupo COVADIS llevó a cabo un registro internacional (Japón, Estados Unidos de América, Reino Unido, España, Italia, Australia) de pacientes con angina microvascular, definitiva (cumplían con los 4 criterios) o sospechada (cumplían los criterios 1 y 2, pero solo uno del 3 o el 4). El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular no fatales, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca. Fueron incluidos 704 pacientes, pero se cuenta con datos del seguimiento en 686, que son la base de la publicación que comentamos. De ellos, 362 (el 52,8%) tenían un cuadro con diagnóstico definitivo, y el resto probable. La edad media era 61 años, el 64% eran mujeres. El 61% eran caucásicos, un 29% asiáticos y un 6% hispanos. El 52% eran hipertensos y otro tanto dislipidémicos, 17% diabéticos y 16% fumadores actuales. Un 34% tenía historia de enfermedad coronaria (más las mujeres que los hombres) pero solo un 9% tenía antecedente de angioplastia coronaria (más los hombres que las mujeres). Respecto de los síntomas, los predominantes fueron el dolor o disconfort torácico (68%) especialmente en reposo (36%) y la disnea de esfuerzo (18%).

En el 26% de los casos se evidenciaron cambios en el ECG durante el episodio anginoso, 90% de las veces depresión del segmento ST. Hubo evidencia objetiva de isquemia miocárdica (criterio diagnóstico 3) en el 59% de los pacientes, más frecuentemente diagnosticada en una ergometría o un ecocardiograma estrés. Hubo evidencia objetiva de disfunción microvascular (criterio diagnóstico 4) en el 89% de los casos: 42% espasmo microvascular, 35% disminución de la reserva vasodilatadora, 14% incremento de la resistencia microvascular y 6% flujo lento en la coronariografía. En 38% de los casos se evidenció con el test de acetilcolina espasmo concomitante de las coronarias epicárdicas. Respecto del tratamiento, los pacientes recibieron estatinas en el 62%, nitratos en el 43%, antagonistas cálcicos en el 36% y otro tanto de betabloqueantes.

La mediana de seguimiento fue de 398 días. Durante el mismo la incidencia anual de un punto final primario combinado fue de 7,7%, fundamentalmente hospitalización por angina inestable (5,9%) con baja incidencia de mortalidad cardiovascular (1%) o infarto de miocardio no fatal (0,5%). No hubo, tras aparear por un puntaje de propensión, diferencias étnicas ni de género. El antecedente de hipertensión arterial o de enfermedad coronaria fue el único predictor independiente de eventos.

La existencia de cuadros de angina de pecho o isquemia miocárdica sin coronariopatía obstructiva fue reconocida hace décadas. Hoy denominamos al cuadro como INOCA (isquemia con arterias coronarias no obstructivas), y lo sabemos presente en dos tercios de las mujeres y un tercio de los hombres con angina de pecho u otras manifestaciones de isquemia miocárdica. Dentro de estos cuadros el mecanismo predominante puede ser el espasmo coronario epicárdico, o la disfunción microvascular. En diferentes series de INOCA se atribuye el cuadro a angina microvascular (para la que se acuñó el término de síndrome X cardíaco en 1973) en poco más del 50% de los casos, a espasmo coronario epicárdico en alrededor de un 20% y otro tanto a formas mixtas. La microcirculación coronaria está constituida por las pre arteriolas, las arteriolas y los capilares. Es importante reconocer que los métodos actuales de imágenes no permiten tener una visión anatómica de la microcirculación, por lo que la definición de enfermedad microvascular es básicamente funcional. En la práctica cotidiana vinculamos el flujo coronario y la isquemia fundamentalmente con las alteraciones de la circulación coronaria epicárdica, la que nos resulta visible. Sin embargo, es la microcirculación el lugar en que se regula fundamentalmente el flujo coronario, por mecanismos dependientes de endotelio (vinculados con el estrés de fricción y la acción vasodilatadora del óxido nítrico y de vasoconstrictores como la endotelina y el tromboxano), independientes del endotelio (cambios de la presión intraluminal sensados por receptores miogé-

nicos que generan vasodilatación cuando el diámetro luminal decrece y vasoconstricción cuando aumenta) y metabólicos. La disfunción endotelial subyace a la mayor parte de los casos de angina microvascular y reconoce su origen fundamentalmente en fenómenos inflamatorios; la activación neurohormonal tiene también un rol. Olvidamos muchas veces el papel fundamental de la microcirculación, tal vez porque “no la vemos”; y para complicar las cosas debemos recordar que la enfermedad coronaria epicárdica coexiste gran cantidad de veces con enfermedad microvascular, y que la enfermedad microvascular coronaria puede estar presente y ser sintomática o asintomática, más allá de la angina de pecho, en la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía hipertrófica, la estenosis aórtica, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, la diabetes y la enfermedad renal crónica, todas condiciones en que hay hipertrofia ventricular y es complejo afirmar si precede o es consecuencia de la enfermedad microvascular. La presencia de factores de riesgo vascular tradicionales solo en parte de los pacientes; los síntomas muchas veces poco claros; el hecho de que se trate de un fenómeno difuso o parcheado, sin distribución anatómica clara; la necesidad de test invasivos para descartar espasmo; la coexistencia frecuente con enfermedad coronaria epicárdica en la que podemos descansar para explicar los síntomas; la afectación predominante de mujeres, en las que muchas veces las características de la angina difieren de las tradicionalmente descritas en población mayoritariamente masculina; y la falta de evidencia firme sobre el tratamiento más eficaz, son todas condiciones que pueden enturbiar el diagnóstico y la evolución de los pacientes.

El registro COVADIS tiene varios puntos a favor. Es el primer registro internacional de grandes dimensiones de angina microvascular. Permite confirmar algunas de las características tradicionalmente citadas en estudios locales con mucha menor cantidad de pacientes, en cuanto a género, síntomas, formas de presentación. Se basa en criterios firmes y objetivos, y permite discriminar mecanismos responsables. Demuestra que el pronóstico no es tan inocente como se sostiene, si bien el 90% de los desenlaces son hospitalizaciones por angina inestable. ¿Qué podemos lamentar? Que no se informe sobre condiciones clínicas concomitantes, y que el seguimiento haya sido relativamente corto, con una mediana apenas superior al año. Pero es sin duda un gran paso adelante en la empresa de caracterizar adecuadamente una condición mucho más prevalente de lo que suponemos.

Para terminar, urgimos a los lectores a que lean el Consenso para el diagnóstico y tratamiento de MINOCA (Infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva), del Grupo de Trabajo Argentino Multidisciplinario de la Sociedad Argentina de Cardiología, cuya

versión resumida publicamos en este mismo número de la RAC. Se refiere a la otra entidad central en el espectro de los cuadros coronarios no obstructivos, y es un orgullo para la Cardiología nacional.

El sacubitril valsartán no supera al ramipril en el infarto agudo de miocardio con disfunción ventricular o insuficiencia cardíaca: estudio PARADISE-MI

Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, Granger CB, Kober L, Maggioni AP et al. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021;385:1845-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2104508>

Hace ya casi 30 años que los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) demostraron su rol protector al ser administrados en los primeros días de un infarto agudo de miocardio (IAM) con baja fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o insuficiencia cardíaca (IC). Los estudios SAVE (año 1992, captopril en IAM entre día 3 y 16 con FEVI $\leq 40\%$ pero sin IC manifiesta), AIRE (año 1993, ramipril en IAM con IC clínica o radiológica entre los días 3 y 10) y TRACE (año 1995, trandolapril en IAM con criterios ecocardiográficos que indican FEVI $\leq 35\%$ entre los días 3 y 7) demostraron en un total de 5966 pacientes, con FEVI media de 32% y un seguimiento mediano de 31 meses, una reducción con el uso de IECA de la mortalidad de todas las causas, de 29,1% a 23,4% (OR 0,74; IC95% 0,66-0,83). También disminuyó significativamente la incidencia de re IAM y de rehospitalización por IC. Posteriormente el estudio VALIANT (año 2003) comparó en pacientes con IAM y evidencia clínica de IC, FEVI $\leq 35\%$ o 40% según el método utilizado, o ambas, el uso de captopril, un bloqueante de los receptores de la angiotensina (BRA), el valsartán, o su combinación. Incluyó 14 703 pacientes, con FEVI media de 35%. En una mediana de seguimiento de poco más de 24 meses, la mortalidad de todas las causas fue similar en las 3 ramas, en torno al 19%, así como la incidencia de muerte cardiovascular e IC. Con valsartán fue más frecuente la hipotensión, con captopril la tos; la combinación presentó la mayor incidencia de efectos adversos. A partir de toda esta evidencia los IECA y alternativamente los BRA se transformaron en drogas de primera elección en los pacientes con IAM y FEVI reducida y/o IC.

A mediados de la década pasada conocimos los resultados del estudio PARADIGM-HF. En 8442 pacientes ambulatorios con IC y FEVI media de 29%, un nuevo agente terapéutico, el sacubitril valsartán (SV), que suma a la acción bloqueante de la angiotensina II la inhibición de la neprililina, con lo que atenúa la degradación de los péptidos natriuréticos, demostró, al ser comparado con un IECA (enalapril), reducción de la admisión por IC, la mortalidad cardiovascular y la

mortalidad de todas las causas. Y, posteriormente, en el estudio PIONEER-HF, en 881 pacientes con FEVI mediana de 24% e internados por IC, se constató una reducción mayor de los niveles de NT pro BNP con SV en comparación con el enalapril, y, en forma exploratoria, mejor evolución. Como corolario lógico surgió la pregunta obligada: ¿sería el SV mejor que un IECA en el contexto de un IAM con IC o FEVI baja, replicando lo demostrado en los pacientes con IC y baja FEVI, ambulatorios o internados? La respuesta a este interrogante fue respondida por el estudio PARADISE-MI.

PARADISE-MI fue un estudio aleatorizado, internacional, multicéntrico, doble ciego en el que se testó si el SV sería superior al ramipril en la reducción del riesgo de muerte cardiovascular o la incidencia de IC en pacientes que, sin antecedentes de IC, estuvieran cursando un IAM dentro de los primeros 0,5 a 7 días, asociado con una FEVI reducida ($\leq 40\%$), congestión pulmonar definida clínica o radiológicamente que requiriera tratamiento intravenoso, o ambas condiciones; y que presentaran al menos uno de ocho factores que se sabe vinculados a peor evolución: edad ≥ 70 años, diabetes, IAM previo, filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m², fibrilación auricular, FEVI $< 30\%$ asociada con el IAM índice, Killip y Kimball III-IV, o IAM con elevación del segmento ST sin reperusión en las 24 horas siguientes a la presentación. Se excluyó a los pacientes que hubieran requerido drogas endovenosas en las 24 horas previas a la aleatorización, filtrado glomerular estimado < 30 ml/min/1,73 m², potasio sérico $> 5,2$ mmol/L, antecedente de angioedema o incapacidad para tomar IECA o BRA. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en relación 1:1 a SV (dosis de 50, 100 o 200 mg dos veces por día) o ramipril (1,25 mg, 2,5 mg o 5 mg dos veces diarias). Las dosis en cada caso quedaron a discreción del médico tratante, y fueron ajustadas con la idea de alcanzar la máxima tolerada. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular o incidencia de IC (hospitalización o episodios ambulatorios tratados con diurético endovenoso, o intensificación del tratamiento oral en forma sostenida). Los puntos finales secundarios fueron evaluados en forma jerárquica: muerte cardiovascular u hospitalización por IC; IC incidente ambulatoria o que requiriera hospitalización; un compuesto de muerte cardiovascular, IAM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal; número total de eventos cardiovasculares no fatales. El ensayo fue guiado por número de eventos. Se estableció que con 708 eventos del punto final primario habría un poder de 80% para detectar un HR de 0,81 (reducción del 19%) para el punto final primario, con $p < 0,05$ a dos colas. Y 592 eventos de muerte cardiovascular u hospitalización por IC proporcionarían un poder de 77% para detectar un HR de 0,80 para este punto final secundario. Se estimó un tamaño de muestra necesario de 4650 pacientes seguidos durante 19 meses; pero tras

revisar la incidencia de eventos en análisis interino, se subió el número a 5650. La pandemia COVID 19 motivó un análisis intermedio adicional, cuando el 80% de los eventos del punto final primario habían ocurrido, con un valor de $p < 0,01$. Se definió finalmente un valor de p de 0,0484 para el análisis del punto final primario, y en el análisis jerárquico la búsqueda formal de significación estadística terminó con el primer resultado no significativo.

Entre diciembre de 2016 y marzo de 2020 fueron incluidos y efectivamente analizados 5661 pacientes, 2830 en la rama SV. La edad media fue 63,7 años, el 24,1% eran mujeres. Los pacientes fueron aleatorizados una media de 4,3 días tras la presentación del IAM. Un 16% tenía IAM previo, y otro tanto antecedente de algún procedimiento de revascularización coronaria. La FEVI media fue 36,5%; un 81,4% tenía FEVI $< 40\%$; el 54% presentaba signos de congestión pulmonar, y poco más de la mitad de los pacientes tenía uno o más de los factores adicionales de incremento de riesgo. El Killip y Kimball de ingreso fue $> I$ en poco más del 56% de los casos. El IAM índice cursó con elevación del segmento ST en el 76% de los casos, la localización fue anterior en el 68%, inferior en el 18%. Se intentó algún procedimiento de reperfusión en el 89% de los casos, en el 88% se realizó una angioplastia. Respecto del tratamiento farmacológico, el 92% recibió doble antiagregación plaquetaria, el 85% betabloqueantes, el 41% antialdosterónicos, un 95% estatinas, y en los días previos a la aleatorización, antes de ser discontinuados, IECA o BRA el 78%.

En un seguimiento mediano de 22 meses la incidencia del punto final primario fue 11,9% en la rama SV vs. 13,2% en la rama ramipril, HR 0,90; IC95% 0,78-1,04; $p = 0,17$. Como no se halló significación estadística en esta diferencia, todos los análisis subsiguientes de los puntos finales secundarios deben ser considerados exploratorios. La incidencia de muerte cardiovascular u hospitalización por IC fue 10,9% vs. 11,8%; la de muerte cardiovascular 5,9% vs 6,7%, y la de muerte de todas las causas 7,5% vs 8,5%. Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencia en el abandono del tratamiento por cualquier causa excepto muerte, 17,7% vs. 18,3%; ni en la incidencia de eventos adversos que forzaran dicho abandono: 12,6% vs. 13,4%. Hubo con SV más hipotensión (28,3% vs 21,9%) y menos tos (9% vs 13,1%), en ambos casos con $p < 0,001$. La incidencia de aumento de la creatinina por encima de 2 mg/dL (5,7% vs 6%) o de potasio plasmático $> 5,5$ meq/L (14,2% vs 12,8%) no fue diferente. Al finalizar el estudio recibían la dosis objetivo de 400 mg de SV o 10 mg de ramipril, el 50,8% y el 56,7% de los pacientes de cada rama respectivamente.

El estudio PARADISE-MI no logró el cometido de demostrar superioridad del SV sobre un IECA en pacientes con IAM complicado con IC o baja FEVI. Dada la

superioridad del SV sobre el enalapril en PARADIGM-HF y PIONEER-HF, se supuso en el contexto del IAM un efecto de potencia similar (de hecho, se estimó una reducción del punto final primario del 19%, similar a la reducción del 20% evidenciada en PARADIGM-HF). ¿Cómo podemos explicar los hallazgos?

Treinta años atrás, los IECA habían generado un efecto rotundo en pacientes con IAM y FEVI baja. Los pacientes de aquellos estudios estaban tratados con aspirina en un 75%, betabloqueantes en un 25%, y habían sido sometidos a angioplastia en muy baja proporción, 17% por ejemplo en el estudio SAVE. Y es representativo del tratamiento imperante en la época que el uso de estatinas y antialdosterónicos ni siquiera se mencione. La mortalidad al año estuvo en el orden del 17% en las ramas placebo. Hace poco menos de 20 años, en el estudio VALIANT, el uso de aspirina era del 91%, pero empleaba otro antiplaquetario un 25%, usaba betabloqueantes el 70%, se reporta un 34% de empleo de estatinas y otro tanto de angioplastia primaria o de rescate. La mortalidad anual osciló entre el 12,3% y el 13,3% según las ramas. Y, finalmente, el estudio PARADISE-MI presenta una población excelentemente tratada: 95% con estatinas, 92% con doble antiagregación, 85% con betabloqueantes, 88% sometidos a angioplastia, en casi el 90% de los casos con stent liberador de drogas. Y, es más, en los primeros días, antes de la aleatorización, IECA/BRA en el 78%. ¿Puede entonces llamarnos la atención que en el grupo ramipril la mortalidad anual de todas las causas haya sido solo 4,5%, y la cardiovascular 3,6%, y que incluso el punto final de muerte cardiovascular e incidencia anual de IC con hospitalización o empeoramiento significativo haya sido inferior al 8%? Podemos suponer que en este contexto la capacidad del SV para demostrar una diferencia se vio inexorablemente menguada: cuando el tratamiento cumple con los mejores estándares, la inhibición de la neprilisina por sí sola no alcanza para mejorar sensiblemente los resultados. Podríamos también recordar que la FEVI media fue 36,5%; que casi un 17,1% de los pacientes tenía FEVI $> 40\%$, y un 31,9% adicional FEVI entre 35% y 40%; y que los resultados más notables con el SV se habían visto en poblaciones con FEVI más baja (29% en PARADIGM-HF, 24% en PIONEER-HF), mientras que han sido mucho menos prometedores en los estudios CON FEVI mayores (PARALLAX o PARAGON-HF, por ejemplo). Sin embargo, el análisis de subgrupos en PARADISE-MI no demostró interacción con la FEVI.

Podemos ver los resultados de PARADISE-MI como una frustración, porque una nueva alternativa terapéutica no supera lo conocido. Alternativamente, podemos felicitarnos por contar con tantas armas en el contexto del IAM con IC o baja FEVI, que han mejorado sensiblemente el pronóstico en las últimas décadas, y hacer hincapié en el uso de

cada una de ellas. Los resultados de PARADISE-MI no deben verse como la negación de los efectos beneficiosos de SV en pacientes que habrá que aprender a reconocer, sino como la evidencia de que una estrategia universal de uso en todo paciente con IAM y FEVI baja o IC no está suficiente soportada por los datos disponibles. En este sentido, el análisis de subgrupos del estudio sugirió ventaja para el SV respecto del valsartán en los menores de 65 años y en los sometidos a angioplastia. Por supuesto

que cuando se multiplican los análisis aumenta la chance de un falso positivo, de manera que, aunque se trate de análisis preespecificados, no deben tomarse como evidencia definitiva. Habrá que seguir investigando (en este sentido es imposible obviar que Marc Pfeffer fue el primer autor del estudio SAVE, y 30 años después lo es de PARADISE-MI, ejemplificando lo que es una vida dedicada a una línea de estudio) y, por supuesto, usando todo lo bueno de que disponemos.

El carvedilol promueve el inotropismo cardíaco por agonismo sesgado de la vía del óxido nítrico

Wang Q, Wang Y, West TM, Liu Y, Reddy GR, Barbagallo F, Xu B, Shi Q, Deng B, Wei W, Xiang YK. Carvedilol induces biased $\beta 1$ adrenergic receptor-nitric oxide synthase 3-cyclic guanylyl monophosphate signalling to promote cardiac contractility. *Cardiovasc Res.* 2021. 29;117(10):2237-2251. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa266>.

Uno de los efectos más importantes de la estimulación simpática cardíaca es el aumento de la contractilidad miocárdica, mediada principalmente por la activación catecolaminérgica de los receptores $\beta 1$ adrenérgicos. La producción de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) mediada por la activación $\beta 1$ de la proteína Gs intracelular, promueve, vía proteína quinasa A (PKA), la fosforilación de proteínas involucradas en el acoplamiento excitación-contracción del miocito. En condiciones patológicas, tales como la insuficiencia cardíaca, el bloqueo farmacológico de los receptores $\beta 1$ adrenérgicos se usa para contrarrestar la cardiotoxicidad de las señales de AMPc en el corazón. Además, una diversidad de efectos fisiológicos y fisiopatológicos adicionales de los β -bloqueantes se han descrito tanto a nivel experimental como clínico. Particularmente, una clase de β -bloqueantes, entre los que se encuentran el carvedilol y el nebivolol, promueven efectos pleiotrópicos mediados por el óxido nítrico (ON) y la guanosina monofosfato cíclico (GMPc), siendo su mecanismo farmacológico de inducción aún desconocido.

Wang y col. se propusieron estudiar los mecanismos de señalización molecular que subyacen a la acción inotrópica y cardioprotectora que inducen algunos β -bloqueantes. Utilizaron un modelo de ratones sobrealimentados durante 14 semanas con dieta baja en grasa (10% de las calorías provenientes de esa fuente) o rica (60% de las calorías provenientes de la misma) para simular una diabetes, y cardiomiocitos aislados de ratas. En primer lugar, la administración aguda de carvedilol mostró un efecto positivo sobre el acortamiento contráctil de miocitos aislados, con independencia de modificaciones significativas sobre el transitorio de calcio. Esto no fue observado con la administración aguda de metoprolol. Los ratones con una dieta alta en calorías, mostraron un incremento en los niveles de glucosa en sangre e intolerancia oral a la misma, acompañados de un deterioro de la fracción de eyección y remodelado ventricular. El tratamiento durante 4 semanas con carvedilol o metoprolol mejoró tanto el remodelado como la función ventricular.

El aislamiento de cardiomiocitos de estos corazones permitió el estudio de la contractilidad y su relación con el manejo intracelular del calcio. Los miocitos de ratones tratados con carvedilol mostraron una mejoría en el acortamiento contráctil, sin grandes cambios en los transitorios de calcio, lo cual no fue observado en el grupo tratado con metoprolol. Esto último sugiere que ambas drogas promueven diferentes mecanismos de acción sobre el remodelado y la función cardíaca en este modelo experimental. Estudios moleculares demostraron que el carvedilol, pero no metoprolol, induce la fosforilación de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), la proteína Akt, fosfolamban y el receptor de rianodina 2, estos últimos estrechamente ligados a los mecanismos de acoplamiento excitación-contracción. Estudios bioquímicos y moleculares demostraron un incremento selectivo de los niveles celulares de GMPc inducido por estímulo $\beta 1$ en el grupo tratado con carvedilol. El uso de ratones transgénicos que no expresan la eNOS cardíaca no mostraron los beneficios antes descritos del tratamiento con carvedilol. Por último, el tratamiento con carvedilol redujo la apoptosis celular en los corazones con cardiopatía diabética.

El agonismo sesgado es el mecanismo por el cual un ligando activa preferentemente una ruta de señalización respecto a otra, actuando sobre un mismo receptor. El receptor $\beta 1$ adrenérgico es un tipo de receptor acoplado a proteína G intracelular. Las proteínas G son una familia de proteínas que transducen señales desde el receptor al que están acopladas hasta la proteína efectora que se encuentra río abajo en la cascada de señalización intracelular. Dependiendo del subtipo de proteína G, se pueden lograr diferentes efectos, muchas veces opuestas, a través, entre otras, de cambios en los niveles del segundo mensajero AMPc o GMPc.

Los resultados del trabajo de Wang y col. se encuentran en concordancia con recientes estudios que sugieren que la estimulación del receptor $\beta 1$ es capaz de traducir diversos efectos intracelulares, no solo el aumento de AMPc a través de la proteína Gs intracelular. De hecho, la modificación transgénica de la estructura del receptor $\beta 1$ logró el efecto contrario de reducir los niveles de AMPc intracelular tras la administración experimental de isoproterenol. También, estudios en perros y humanos demostraron que la administración aguda de carvedilol puede promover la contractilidad cardíaca. Un estudio en fibroblastos demostró claramente que el carvedilol puede promover el acoplamiento del receptor $\beta 1$ a la proteína Gi y traducir la activación de la vía de supervivencia celular MAPK. De este modo, en los últimos años se acumuló evidencia básica y clínica que valida que el efecto cardioprotector del carvedilol es

mediado por su acción de agonista sesgado del receptor $\beta 1$ adrenérgico. Wang y col. demuestran que el carvedilol activa de manera sesgada un estímulo robusto y de mayor alcance sobre la vía receptor $\beta 1$ -GMPc en comparación con una señal mínima y restringida de la vía receptor $\beta 1$ -AMPc. Esta señalización sesgada $\beta 1$ -GMPc es dependiente de la activación de la eNOS por la vía receptor-Gi-PI3K-Akt. A través de la PKG, esta nueva vía presupone un efecto beneficioso dual, al activar señales de protección celular y al incrementar la contractilidad por un mecanismo independiente de

la movilización directa del calcio. Interesantemente, estos beneficios fueron observados tanto en corazones sanos como en corazones de ratones con compromiso diabético. Estos nuevos resultados no solo amplían nuestro conocimiento sobre el agonismo sesgado del carvedilol en la fisiología ventricular, sino que también abren nuevas puertas de estudio de estos mecanismos como potenciales blancos terapéuticos para el manejo de la insuficiencia cardíaca con deterioro de la fracción de eyección y la protección miocárdica en las enfermedades cardiovasculares.

Discurso de cierre del acto académico 2021

Closing Speech of the 2021 SAC Academic Ceremony

Autoridades de la Sociedad Argentina de Cardiología, señoras, señores, colegas, familia, amigos. Es un verdadero honor volver a dirigirme a Uds. luego de un año de gestión.

La pandemia no ha cedido y nos está dejando importantes secuelas sanitarias y sociales, además estamos observando rebrotes con nuevas cepas. Debemos destacar que el desarrollo veloz de las vacunas contra la enfermedad COVID-19 es uno de los mayores logros de la investigación científica y tecnológica en el mundo, aunque hasta ahora, el acceso con equidad a las mismas y a los tratamientos no ha ocurrido. Es en este contexto que nos tocó dirigir la SAC durante este año. En este momento de balance les compartiré algunos aspectos que creo merecen destacarse.

Actividades de las áreas SAC. Respecto a Docencia, es evidente que la virtualidad ha generado un cambio de paradigma en la enseñanza, ha hecho que se pierdan algunas emociones y algo del lenguaje corporal. A pesar de eso, el Curso Superior, ha tenido una amplia aceptación, con un incremento progresivo del número de alumnos. Se acordó que aquellos que finalicen el curso bianual, como estímulo para que continúen siendo miembros de la SAC, tengan un descuento del 50% de la cuota societaria.

Quisiera destacar, que desde la Dirección Nacional de Calidad y Regulación Sanitaria, luego de varios años de presentaciones, recibimos finalmente la renovación del reconocimiento de la SAC como entidad certificante de la Especialidad Médica de Cardiología.

Hemos sido acompañados por la comunidad cardiológica, con un aumento del número de asistentes a todas nuestras actividades. En los 25 cursos que dicta la SAC hemos tenido un incremento del 22% de asistentes con respecto al año anterior. En los simposios, *webinars* y jornadas contamos con casi 18000 alumnos. Continuando con la idea de hacer a la SAC más abierta e inclusiva, acordamos modificar el reglamento de los consejos, para facilitar la incorporación de nuevos socios.

El Área de Investigación le dio continuidad a registros como el ARGEN-IAM, el SURF 2 (con la Sociedad Europea) y siguió colaborando con el Registro de Síndrome Coronario Agudo (RESCAR 2021) del Consejo de Emergencias. Por otra parte, se presentaron los resultados del RACCOVID y se continuó con el INTE-RASPIRE a cargo del área internacional.

Se han iniciado otros como el LATIN-SHOCK, primer Registro Latinoamericano de Shock Cardiogénico en el contexto de los Síndromes Coronarios Agudos, donde se invitó a todas las sociedades latinoamericanas

como así también a la SIAC a sumarse, y el Registro ARGEN-CCV de Cirugía Cardiovascular. Se inició un protocolo de disfunción diastólica en diabéticos por parte del Consejo de Cardiometabolismo y un observatorio de stroke en CABA coordinado por el consejo respectivo.

Sac Joven se encuentra trabajando en un registro de factores de riesgo en la comunidad LGTB y se está por lanzar RENATA III de hipertensión arterial con la participación de los Distritos AC-País.

Se han presentado o están en redacción avanzada los siguientes Consensos: prevención cardiovascular, adultos con cardiopatías congénitas, MINOCA, embarazo y ECV, enfermedad vascular periférica, enfermedades de la aorta, el de recomendaciones sobre el tiempo de renovación de la licencia de conducir en población sana y en pacientes con cardiopatías, el de aspectos psicosociales de la ECV, un documento de posición sobre el control cardiológico de los pacientes postCOVID y uno de cardiopatías infiltrativas. Además se reeditó el Manual de Cardiología Crítica con 11 capítulos nuevos.

El área Corazón y Mujer también ha estado sumamente activa, organizando distintas actividades en materia de salud CV en todo el territorio nacional. Entre otras, realizaron una encuesta de Percepción, Conocimiento y Conducta de Prevención de factores de riesgo de ECV en la mujer que incluyó 3338 mujeres no médicas.

Empoderar el área de distritos fue uno de los objetivos que nos planteamos este año con políticas activas para estimular su participación y crecimiento. La virtualidad nos ha permitido acercarnos en forma estrecha a colegas de todos los puntos del país, y hemos buscado en conjunto soluciones a las problemáticas de cada región. Así es como los Distritos SAC-País han sido protagonistas este año, no solo por sus exitosas jornadas y *webinars*, sino que han tenido grandes iniciativas, la más reciente, iluminando monumentos de todo el país, para concientizar a la población sobre la patología cardiovascular en el Día Mundial del Corazón. Además organizaron actividades para la comunidad al igual que para el Día de la Mujer. Se incentivó su participación en los Consejos SAC. Buscamos horizontalizar la actividad entre áreas, y logramos por ejemplo que el área de Distritos trabaje estrechamente con el área Corazón y Mujer, el Grupo 25 x 25, WikiCardio y la Fundación Cardiológica. Quiero destacar el gran entusiasmo y participación de la mayoría de ellos.

En cuanto al PROSAC, se implementó un cambio en el formato, haciéndolo más interactivo, se elaboró un programa nuevo y se realizó un relanzamiento. Se

le dio participación a SAC Joven con la presentación de casos clínicos y difusión en redes. También WikiCardio ha tenido importante presencia en las redes sociales.

Respecto a la relación con Universidades en los próximos días firmaremos un convenio con la Universidad Nacional del Sur, de Bahía Blanca, con el fin de que esa entidad académica auspicie nuestro Curso Bianual de Cardiología. El mismo permitirá, que dos instituciones de dicha ciudad funcionen como centros donde se dictará la actividad práctica de las residencias, y utilizar el Curso Bianual de Cardiología como actividad formativa teórica. El paso siguiente será la creación de la Carrera de Especialista en Cardiología en la Universidad Nacional del Sur. Con la UCA está a la firma un convenio para la realización de un Postgrado en hipertensión, dislipemia y cardiometabolismo donde la SAC aportará los docentes y la UCA las instalaciones.

En cuanto a Políticas de Salud, hemos sido convocados por el Ministerio de Salud de la Nación, junto a otras Sociedades Científicas, para discutir estrategias para transmitir a la población ante una posible segunda ola COVID. Participamos además de las mesas de Telesalud y en las de Salud y Educación. También de la redacción de las Guías Nacionales de hipertensión arterial y de Colesterol.

Continuamos trabajando con CAEME y otras 27 sociedades científicas en campañas como la de “Retorno a la Consulta”, en la de “Vacunación, Prevención y Control”, así como en las de prevención de los factores de riesgo y control de enfermedades crónicas que contaron con amplia difusión en redes sociales.

Con el PAMI firmamos un convenio para participar de la elaboración de un Vademécum de medicamentos esenciales gratuitos para sus afiliados. Recientemente el Juzgado contencioso administrativo 12C, emitió una resolución favorable al amparo que la SAC interpuso en el año 2019, para que el PEN reglamente la Ley de Prevención Integral de la Muerte Súbita 27159/15 que regula un sistema de prevención de eventos en espacios públicos y privados de acceso público y asigne su autoridad de aplicación. Con el Colegio Argentino de Cardiología, firmamos un convenio marco con el propósito de valorizar la consulta médica, mantenerla actualizada de acuerdo a los índices inflacionarios, y combatir la precarización laboral de la actividad profesional.

Nos hemos manifestado con Documentos de Posición, algunos en conjunto con otras sociedades científicas. Quisiera resaltar aquel sobre los anticoagulantes directos, a raíz del informe que la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (CONETEC) había enviado al Ministerio de Salud de la Nación, estableciendo que estas drogas no son costo-efectivos en el país y que debían ser indicadas solo por hematólogos. Emitimos una respuesta conjunta con la FAC que se publicó en la página de ambas sociedades y en la Revista Argentina de Cardiología. Finalmente las autoridades se retractaron.

Luego otro documento sobre COVID-19 y Miocarditis, para alertar que esta complicación era sumamente

infrecuente y no justificaba que la población se deje de vacunar, en un momento con gran número de casos.

Hemos trabajado en conjunto con otras Sociedades Científicas Nacionales, y quisiera puntualizar solo las actividades más relevantes.

Con la FAC, mantuvimos un contacto muy estrecho, recibimos a su Presidente en nuestra sede, acordamos avanzar firmemente en esta relación y elaboramos un documento donde convenimos trabajar conjuntamente.

Con la Sociedad de Gastroenterología hemos realizado una jornada donde discutimos temas comunes a ambas especialidades.

Con la Sociedad de Nefrología estamos redactando un libro sobre la vinculación Vásculo-Cardio-Renal.

Además firmamos acuerdos con la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, con la Sociedad Argentina de Cirugía de la Obesidad, que nos invitó a trabajar en conjunto en una Diplomatura en Bariatría y Enfermedades Metabólicas, y estamos a la firma de un convenio con la Asociación Civil de Telemedicina de la República Argentina.

A nivel internacional, hemos participado de actividades conjuntas y congresos con todas las sociedades de Latinoamérica. La SIAC nos manifestó que buscará mejorar el protagonismo de las sociedades miembro, esto es Incrementar la presencia SAC en SIAC. Lo mismo convenimos con la Sociedad Sudamericana.

Hemos organizando, la primera mesa redonda sobre Colesterol en nuestro país, en el marco de las Hojas de Ruta de la Federación Mundial del Corazón (WHF), donde analizamos con distintas sociedades científicas y con decisores en salud, las barreras, soluciones y los modos de implementar el acceso de la población a los avances que nos ha brindado la medicina basada en la evidencia. Adherimos a la iniciativa de la WHF de prohibir en todos los eventos la participación de disertantes esponsorizados por la industria del tabaco.

Acordamos con la Sociedad Europea de Cardiología, en el marco del Congreso Europeo, grabar en español, el mismo día de su presentación, un video, con los 4 trabajos más relevantes que se allí se presentaron, subiéndolos a posteriori a nuestro stand virtual en el Congreso Europeo y a la página web de la SAC.

Organizado por el American College of Cardiology, un grupo de residentes de nuestro país participó de una competencia con representantes de otros países de Latinoamérica, triunfando y pasando a la final que se realizará en abril durante el ACC 22. Con el Capítulo de New York del ACC, hemos firmado un acuerdo, por el cual, colegas de nuestro país, que están finalizando la residencia, puedan rotar durante uno o dos meses por un Hospital del Estado de Nueva York, para lo cual muy pronto abriremos el concurso.

Hemos tenido un Congreso SAC.21 de alto nivel académico y con actividades innovadoras, con una alta participación de colegas de todo el país. Los invitados extranjeros fueron del máximo nivel, los responsables

de los principales estudios recientemente publicados y autores de las guías internacionales de la especialidad. No quiero dejar de destacar la alta calidad técnica que ha presentado. El Congreso de Imágenes, ofreció también un evento de alta calidad.

La Revista Argentina de Cardiología mantuvo el nivel al que nos tiene acostumbrados. Se realizó el llamado a concurso para cubrir el cargo de Director, resultando electo el Dr. Jorge Thierer, quien ya se había hecho cargo en forma interina luego del fallecimiento del Dr. Borracci. La revista organizó un curso para enseñar cómo publicar un artículo en la RAC.

Elaboramos un proyecto para lograr una mayor integración con la Fundación Cardiológica Argentina, el brazo comunitario de la SAC, para trabajar en forma mancomunada. Dado que el actual presidente, finaliza su período de 4 años, hemos elegido para el próximo, a la Dra. Ana Salvati a quien le deseamos el mayor de los éxitos en su tarea.

Hemos tenido un año de consolidación económico financiera con un balance superavitario, por lo que hemos decidido encarar algunas inversiones. Dado que a raíz de la pandemia las prácticas presenciales de algunos cursos en las instituciones son cada vez más difíciles de sostener, y el contacto con el paciente es más limitado, decidimos el armado de un aula de simulación. Con dichos recursos y con la ayuda de algunas donaciones iniciamos los trámites de importación de simuladores, muñecos para los cursos de Eco Doppler cardíaco con transductores para la práctica de ecotransesofágico. Remodelamos la sede del Distrito Córdoba, que presentaba serios deterioros por filtraciones y humedad. Aprovechando la menor concurrencia de colegas a nuestra sede de la calle Azcuénaga, estamos renovando el cableado eléctrico, realizando reparaciones, instalando cámaras y alarmas. Contratamos a una

empresa para coordinar una campaña de comunicación periodística y posicionamiento de la marca SAC.

Quisiera agradecer en primer lugar a todos aquellos que confiaron en mí para ocupar este importante cargo, y muy especialmente a exPresidentes de la SAC que me han alentado, apoyado, aportado ideas, propuestas, que han corregido manuscritos y de quienes recibí mucho afecto.

Quiero agradecer especialmente a los colegas que trabajan en todas las áreas de la Sociedad, que han sostenido la actividad científico-educativa, con una oferta de alta calidad, cumpliendo así la principal misión de la SAC. Al personal de la SAC, quienes, con su invaluable profesionalismo, nos han ayudado a sostener nuestras actividades. El año pasado y éste han sido muy difíciles y a pesar de la imposibilidad del trabajo presencial, el mecanismo no dejó de funcionar y se logró crecer en cantidad de actividades, propuestas y socios.

A mi lugar de trabajo, la Fundación Favaloro, a sus autoridades, colegas, especialmente a los residentes y alumnos, de quienes aprendo cada día.

A la industria farmacéutica y de tecnología médica por su permanente apoyo.

Un agradecimiento particular a los colegas de la comisión directiva, y muy especialmente a la mesa directiva por su energía e iniciativa, con la que logramos un excelente ambiente de trabajo. A los que me siguen en esta labor, les deseo el mayor de los éxitos, que seguro tendrán por el compromiso y la responsabilidad que los caracteriza.

A mi familia que me acompañó en todo momento.

Con mucho orgullo por el camino recorrido...les digo Muchas gracias.

Dr. Alejandro Rubén Hershson

Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología 2021



Listado de Artículos 2021

(CORRESPONDIENTE A LOS NROS. 1, 2, 3, 4, 5 Y 6)

EDITORIALES

- Cirugía de revascularización en el tronco de la coronaria izquierda: Alabanzas y reservas, **1**
- Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2020, **83**
- Tratamiento óptimo del infarto con elevación del segmento ST: una carrera de obstáculos, **87**
- Compromiso miocárdico en la enfermedad de Chagas: del parásito a la respuesta inmune, **89**
- Las anomalías coronarias: una nueva incógnita de la válvula aórtica bicúspide, **179**
- Protección del sobrepeso en la enfermedad cardiovascular en ancianos, **181**
- Complicaciones Cardiovasculares de COVID-19: La importancia de tener registros propios, **281**
- Fibrilación auricular e isquemia: detección precoz y manejo integral, **283**
- Scores de riesgo y redes neuronales en pacientes con insuficiencia cardíaca, **385**
- El corazón en la estenosis aórtica: aumentando el número de complicaciones, **388**
- Documento de consenso de MINOCA: Un punto de inflexión en el diagnóstico y tratamiento de una afección intrigante, **491**

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Estimación del riesgo en cirugía cardíaca en el “mundo real”: ArgenSCORE ajustado al centro, **3**
- Diferencias de sexo entre deportistas de ultramaratón preesfuerzo y posesfuerzo, **13**
- Evaluación de variables cardiovasculares en una población calchaquí de media y alta montaña de Tucumán, **20**
- Programación intrauterina de enfermedad en la vida adulta: identificación de genes cardinales asociados a hipertensión arterial, obesidad y síndrome metabólico, **27**
- Estado actual de la Rehabilitación Cardiovascular en Argentina, **37**
- Complejo I, H_2O_2 y no mitocondriales como señales prodrómicas de la disfunción cardíaca en diabetes tipo 1, **92**
- Esclareciendo el rol del anión cloruro en la hipertensión arterial: su vínculo con el daño oxidativo a nivel renal, **98**
- Detección de barreras e implementación de procedimientos para reducir la demora en el tratamiento del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST mediante angioplastia primaria. Experiencia de 20 años de un centro de referencia en una ciudad de alta densidad demográfica, **107**
- Cirugía de preservación valvular como alternativa en enfermedad de la raíz aórtica. Resultados alejados, **115**
- Estrategia híbrida en el manejo de cardiopatías congénitas. Resultados iniciales en una experiencia multicéntrica, **124**
- Asociación entre interleuquinas inflamatorias y la presencia de trastornos intraventriculares de la conducción en pacientes con serología positiva para enfermedad de Chagas y función ventricular conservada, **130**
- Errores de registro en las mediciones de presión arterial realizadas en dos centros de atención primaria de la salud de la ciudad de Salta, Argentina, **183**
- Anomalías coronarias: ¿Una nueva arista de la válvula aórtica bicúspide?, **189**

- Prevalencia de dilatación aórtica en pacientes con válvula aórtica bicúspide según los valores de referencia de la población argentina. Influencia del método de indexación, **197**
- Impacto psicofísico de la pandemia COVID-19 en trabajadores de la salud en Argentina. Encuesta ImPPaCTS-SAC.20, **204**
- La paradoja de la obesidad en la insuficiencia cardíaca en ancianos, **211**
- Estrategias de antiagregación en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST, **217**
- El soporte del miocardio, **225**
- Primer implante exitoso de asistencia ventricular izquierda HeartMate 3TM como terapia de destino en Argentina. Revisión de la literatura, **248**
- Imágenes en la amiloidosis cardíaca, **253**
- RACCOVID-19: primer Registro Argentino de Complicaciones Cardiovasculares en pacientes con COVID-19, **285**
- Fibrilación auricular de novo en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Datos del Registro Buenos Aires I, **293**
- Registro Argentino de Enfermedades Valvulares (ARGENVAL), **301**
- Registro ARGEN-IC en la era COVID. Realidad en tiempos de pandemia, **309**
- Discontinuación de la anticoagulación y sus factores asociados en la fibrilación auricular, **315**
- Mortalidad por infarto agudo de miocardio en el registro continuo ARGEN-IAM-ST. Su relación con las diferentes terapias de reperfusión, **323**
- Compromiso cardíaco y su relación con la gravedad del cuadro agudo y los síntomas persistentes en la convalecencia de infección por COVID-19, **332**
- Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina, **390**
- Nuevo signo de la repolarización ventricular en el plano frontal para predecir disfunción sistólica ventricular izquierda, **402**
- Relación entre la duración del sueño y la presión arterial elevada en estudiantes universitarios, **409**
- Prueba de ejercicio cardiopulmonar en receptores de trasplante cardíaco, **415**
- Utilización de oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial en el shock cardiogénico y paro cardiorrespiratorio refractario: experiencia inicial de 7 años en un centro de cardiología de adultos, **422**
- Angioplastia de tronco de la coronaria izquierda no protegido: evolución clínica al año y a los 3 años. Predictores de eventos, **429**
- Comparación pronóstica entre scores de riesgo y la aplicación de redes neuronales para la predicción de la mortalidad a corto y mediano plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca, **435**
- Determinantes de la fracción de eyección ventricular izquierda en pacientes con estenosis aórtica grave, **447**
- El índice de shock e índice de shock ajustado por edad como predictores de muerte en la insuficiencia cardíaca descompensada, **455**
- La edad avanzada en forma aislada no constituye una limitación para el reemplazo valvular aórtico quirúrgico, **494**

- Prevalencia, predictores e impacto clínico de la rehospitalización en pacientes con estenosis valvular aórtica valorados por un *Heart Team*, **501**
- Impacto psicofísico de la COVID-19 en trabajadores de la salud: subanálisis temporal, **507**
- Validación de cuatro reglas de predicción clínica de la nefropatía inducida por contraste en pacientes llevados a intervención coronaria percutánea, **513**
- Tratamiento al alta en insuficiencia cardíaca ¿cumplimos con las guías? Subanálisis del registro ARGENT-IC, **519**
- Infarto de miocardio en un modelo murino de hiperactividad simpática cardíaca, **525**
- Durabilidad a largo plazo de la cirugía reparadora de la válvula mitral con insuficiencia de tipo degenerativo, **531**

IMÁGENES EN CARDIOLOGÍA

- Arteritis de Takayasu: Abordaje multi-imagen de una vasculitis típica, **361**

ARTÍCULOS BREVES

- Electrocardiogramas durante el tercer trimestre de embarazo: descripción de sus características, **135**
- Impacto de la técnica de Cusp-Overlap en el requerimiento de marcapasos luego de un implante valvular aórtico percutáneo, **140**
- ¿Cómo recomendamos actividad física los médicos cardiólogos? Encuesta sobre recomendación de actividad física por médicos cardiólogos, **232**
- Tiempos de traslado, características y evolución de los pacientes con infarto agudo de miocardio que requirieron derivación a Centros con Hemodinamia a más de 400 km de San Carlos de Bariloche. Un análisis del registro REGIBAR, **237**
- Comportamiento del consumo de oxígeno durante una sesión de rehabilitación cardíaca, **243**
- Evaluación del score de calcio coronario y valvular aórtico mediante TC de tórax no gatillada de baja dosis, **340**
- Hospital de día en la unidad de insuficiencia cardíaca como una estrategia de abordaje integral: análisis de un único centro en América Latina, **345**
- Cuantificación Automática de los Volúmenes y Función de ambos ventrículos en resonancia cardíaca. Propuesta y evaluación de un método de inteligencia artificial, **350**
- Hallazgos electrocardiográficos en 302 pacientes en decúbito prono por COVID-19, **355**
- Prevalencia de las diferentes causas de elevación de troponinas en un registro multicéntrico de Bariloche. Vinculación entre la magnitud de la elevación y la etiología, **462**
- Tolerancia a la prueba ergométrica graduada al utilizar barbijo o tapaboca, **466**

CARTAS CIENTÍFICAS

- Coronario en pacientes pediátricos por patología cardíaca congénita, **52**
- Evaluación Fenotípica Integral de la Miocardiopatía Hipertrofica mediante Tomografía Computada Espectral, **54**
- Aneurismas coronarios gigantes y síndrome coronario agudo, **56**
- Comparación del uso y la eficacia de la anticoagulación oral en pacientes sometidos a ecocardiograma transesofágico y eventual cardioversión eléctrica en pacientes con fibrilación auricular. Un reporte inicial, **157**
- Hipertensión pulmonar combinada, **159**
- Angioplastia coronaria transluminal percutánea de oclusión total crónica de la arteria coronaria derecha con técnica Bushido, **161**
- Aortitis como causa de dolor torácico: Rol de la PET-FDG en el abordaje diagnóstico multimodal, **262**
- Shock cardiogénico reversible inducido por 5-fluorouracilo, **263**

- Efectos de la pandemia en un servicio de cardiología, **265**
- Dos casos de muerte súbita. Primera manifestación por miocardiopatía arritmogénica, del ventrículo derecho, tabique interventricular y ventrículo izquierdo, **363**
- Tratamiento híbrido de 2 aneurismas en la arteria descendente anterior, **365**
- Una novedosa unidad de aislamiento y esterilización aérea continua para la realización de ecocardiogramas con ejercicio, **367**
- Absceso en la cortina mitro-aórtica por *actinomyces denticolens*, una causa rara de endocarditis infecciosa: reporte de un caso, **470**
- Cierre percutáneo de defecto complejo del septum interauricular: Implante inusual de dos dispositivos, **471**
- Laceración intencional de la valva de una bioprótesis valvular aórtica para prevenir oclusión coronaria durante el TAVI, **473**
- Tratamiento quirúrgico de enfermedad carcinoide cardíaca: reporte de casos, **475**
- Rotura del septum interventricular por infarto agudo de miocardio evolucionado. Efectos colaterales del retraso diagnóstico en la pandemia COVID 19, **548**
- Hamartoma de miocitos cardíacos maduros ventricular derecho, **550**
- Dos casos de infarto con arterias coronarias normales en el contexto de infección aguda por coronavirus, **552**
- Cardioversión eléctrica: una causa prácticamente desconocida de hemorragia alveolar difusa, **554**
- Alta hospitalaria el mismo día tras reemplazo valvular aórtico transcáteter, **555**

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- ¿La colchicina puede prevenir el infarto agudo de miocardio? Revisión sistemática y metaanálisis, **42**
- Estrategias de antiagregación plaquetaria en síndromes coronarios agudos, **145**
- Programas de Ejercicio Físico en Pacientes con Enfermedad de las Arterias Coronarias y/o Infarto de Miocardio: Una revisión de revisiones sistemáticas, **539**

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

- Documento de toma de posición sobre el uso de anticoagulantes orales directos en fibrilación auricular no valvular, **50**

CRÍTICA BIBLIOGRÁFICA

- Cardiología, ejercicio y deportes, de Roberto Peidro, **268**
- Alberto Carlos Taquini. Emergente de un colectivo de investigadores biomédicos en la Argentina del siglo XX, **371**

CONTROVERSIA

- Metformina: ¿Debería ser la primera opción terapéutica en el paciente con diabetes de alto riesgo?, **59**

ANÁLISIS HISTÓRICO SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LAS IDEAS

- "Ah... Galeno ¡qué hiciste con tus monas!", **370**
- El bordado y el nacimiento de la cirugía vascular, **478**
- La "reinterrogación del signo", **580**

CARTAS DE LECTORES

- El costo del tratamiento: los Reyes Magos son los padres, **67**

IN MEMORIAM

- Dr. Arnaldo Adrián Angelino, **68**
- Dr. Branco Mautner, **69**
- Extrañando a Raúl. Raúl A. Borraci (1958-2021), **163**

CONSENSO

- Consenso de MINOCA. Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva, [558](#)

PUBLICACIONES DESTACADAS.

- Desde el punto de vista del cardiólogo, [70](#), [166](#), [269](#), [382](#), [479](#), [581](#)

PUBLICACIONES DESTACADAS EN CIENCIAS BÁSICAS

- Nuevos mecanismos fisiopatológicos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, [79](#)
- Nuevos avances en el conocimiento de la autofagia en la patología cardíaca, [176](#)
- Rol de los neutrófilos en la inflamación vascular y la hiperlipidemia. Nuevos mecanismos, [279](#)

- Sexo-especificidad de la composición celular del corazón: más allá de la regulación hormonal del riesgo cardiovascular, [382](#)
- Profundizando el conocimiento del “cerebro” cardíaco, [488](#)
- El carvedilol promueve el inotropismo cardíaco por agonismo sesgado de la vía del óxido nítrico, [592](#)

CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC

- Discurso inaugural de la Presidencia de la Sociedad Argentina de Cardiología 2021, [80](#)
- Balance inicial: compartiendo el recorrido, [177](#)
- Reflexiones sobre lo que nos está dejando la pandemia a los profesionales de la salud, [280](#)
- Del nivel socioeconómico al riesgo cardiovascular, [383](#)
- Hoja de ruta, [489](#)
- Discurso de cierre del acto académico 2021, [594](#)



VOL 89
ENERO-DICIEMBRE 2021

Índice de Autores

(CORRESPONDIENTE A LOS NROS. 1, 2, 3, 4, 5 Y 6)

Abalsa Agustina.....	466	Berrocal Daniel.....	501	Castellano María R.....	183
Abregú José Daniel.....	20	Bertolotti Alejandro M.	248	Castiello Gustavo.....	37, 232
Abriata Daniel.....	462	Bettinotti Marcelo Omar.....	140	Castillo Costa Yanina B.	323, 455
Absi Daniel Oscar.....	248, 345	Bilbao, Jorge.....	494	Castro Angel.....	367
Acevedo Monterrosa Iván D.	27	Bisuti José.....	309	Castro Florencia.....	531
Adaniya María Elena.....	447	Bizzozero Peroni Bruno.....	539	Centeno Sergio.....	265
Affatato Susana.....	107	Blanco Federico.....	107	Cerda Miguel.....	253, 473
Agatiello Carla R.....	501	Blanco Rocío.....	197	Cerón Marcos.....	54, 340, 402
Aguirre Adela.....	253	Blanco Rodrigo.....	107	Chahla Rossana.....	20
Albornoz Federico.....	107	Bobadilla Jacob Pamela.....	332	Chambre Dionisio F.....	429
Alcántara Marco A.....	161	Bocián Jorge Luis.....	237, 350, 462, 552	Charask Adrián.....	455, 558
Allin Jorge.....	558	Bonifacio Juan Pablo.....	237, 350, 462, 552	Chiabrando Juan G.....	211, 501
Álvarez José.....	558	Bonorino José.....	293	Chiostrì Benjamin.....	52
Alonso Analía.....	107	Borracci Raúl A.....	435	Choi Marcelo R.....	98
Ameri Aldana S.....	248, 345	Bortman Guillermo.....	519	Chort Camila.....	56
Andersen Gustavo F.....	429	Botto Fernando.....	390	Ciambrone Graciana María.....	435
Antoniolli Melisa.....	390	Brion Barreiro Graciela B.	243, 466	Cicolini Alejandro E.....	248
Aquino Nicolás.....	390	Bruno Cecilia.....	332	Cingolani Oscar.....	281, 550
Aranda Adriana.....	115, 531	Bruzzese Martín F.....	243, 466	Cintora Federico.....	301
Arbucci Rosina.....	293	Bucay Claudia.....	232	Clusa Néstor M.....	473, 494
Archer María M.....	402	Buchholz Bruno.....	79, 176, 279, 382, 488, 525, 592	Cobos Silvia K.....	447
Arguello Mónica Ruth.....	455	Bueno Nora.....	124	Cohen Arazí Hernán.....	145, 519, 558
Arismendi Lorena.....	135	Buitrago Nelson D.....	513	Colognat Mariana.....	265
Arranz Cristina.....	27	Burgos Lucrecia M.....	422	Cordeiro da Costa João.....	554
Ayala Ramiro.....	56	Bustamante Julieta.....	37	Constantin Iván.....	189, 301
Azar Irma.....	124	Cáceres Ana B.....	183	Contreras Alejandro.....	124, 471
Azzari Fabián.....	429	Cáceres Leonardo.....	455	Corna Giuliana.....	263
Azzato Francisco.....	363	Cadavid Eduardo.....	470	Coronel María Lorena.....	519
Bagnati Rodrigo P.....	197, 301	Cal Mariela.....	501	Costa de Robert Sara.....	204
Banille Edgardo.....	124	Calandrelli Matías E.....	237, 350, 462, 552	Costabel Juan Pablo.....	145, 217, 293, 422, 558
Baranchuk Adrián.....	283, 323	Camino Mario.....	237	Cura Fernando.....	555
Baratta Sergio.....	253, 301, 475, 494	Campins Rodrigo.....	531	Curiale Ariel H.....	350
Barbagelata Leandro.....	211, 415	Campisi Rosana.....	253, 558	Curotto María Valeria.....	157
Barolo Ramiro.....	415	Camporrotondo Mariano.....	115, 531	D'Imperio Heraldo.....	323
Barranco Miguel A.....	447	Campos Cervera Lucía Victoria.....	555	Daghero Luciana.....	124
Barrero Carlos M.....	429, 455	Caniffi Carolina.....	27	Dávalos Ignacio.....	37, 232
Bartoli Agustín.....	56	Capdevile Sofía.....	263, 415	De las Nieves Gatti María.....	204
Bastarrica María Elena.....	225	Carbajales Justo.....	130	De Stefano Luciano.....	189
Bastianelli Gustavo A.....	52, 475, 494	Cardozo Rubén M.....	183	Deketele Felipe.....	367
Bastianello María.....	262	Carli Natalia.....	217	Del Castillo Santiago L.....	263
Battioni Luciano.....	135, 204, 507	Carlos Giuliani Maximiliano.....	140	Degiorgio Laura S.....	409
Bazán Nelio E.....	243, 466	Carosella Victorio C.....	3	Dellazoppa Lucca.....	350
Bellia Sebastián.....	204, 507	Carrasco Eduardo.....	157	Denes Julieta.....	211
Belziti César A.....	211, 253, 263, 415	Carrera Juan P.....	429	Deviggiano Alejandro.....	135, 558
Benavidez Analía.....	519	Carrero María C.....	189, 301	Di Girolamo Guillermo.....	130
Benger Juan.....	301	Caruso Nicolás.....	519	Di Toro Darío.....	163
Benadón Mariano.....	422	Casabé José H.....	69	Díaz Babio Gonzalo R.....	189
Beraudo Mario.....	225	Casey Marcelo.....	558		
Bernatené Eduardo A.....	525				

Díaz Goñi Valentina	539	Giorgi Mariano A.	67, 163	Lowenstein Jorge	225, 558
Díaz Juan	124	Giorgini Julio C.	204, 507	Lucena Porras María Carmen	548
Diez Mirta	422	Giraldo Manuel A.	470	Lylyk Pedro	54, 340, 402
Diluca Pablo	340	Godoy Armando Casandra	507	Magistretti Jorge	159
Döhner Wolfram	181	Gómez Santa María Héctor	558	Maid Gustavo	315
Domínguez María Paz	1217	González Alejandra	265	Makhoul Silvia	301
Donato María Sol	435	González Roque	466	Manni Diego	409
Donato Martín	371	González Dávila Emanuel	13	Mantilla Luis	56
Duronto Ernesto	145, 217, 558	González Naya Enrique	232, 466	Mauro Victor	455
Echandi Nicolás A.	243	Grancelli Hugo	3	Marcos Alonso Carmen	548
Echeverría Luis Eduardo	89	Guazzone Analía	309	Marenchino Ricardo	415
Eidelmean Gabriel	135	Guetta Javier N.	145, 217	Martinelli Marcela I.	409
Elesgaray Rosana	27	Gutiérrez Guillermo S.	52, 475, 494	Martínez María Laura	471
Enriquez Brian	135	Guzmán Céspedes Omar	157	Martínez Ruslender Ignacio D.	550
Escalante José M.	429	Herrera Vegas Diego	262	Martino Darío Carlos	225
Escutia Héctor H.	161	Herscovich Nicolás	135	Martino, Eduardo	494
Esper Ricardo J.	402	Hershson Alejandro. 50, 80, 163, 177, 280, 383, 489, 594		Marturano María Pia	323
Espinoza Juan Carlos	115, 531	Higa Claudio	163, 367, 435, 558	Mascarello Maximiliano	293
Espinoza Manuel A.	161	Hirschon Prado Alfredo	309, 519	Masoli Osvaldo	558
Fairman Enrique	455	Hita Alejandro	3, 494	Masson Gerardo	189
Falconi Mariano	197, 501	Holownia Damián	20	Masson Juarez Walter	42, 332, 415
Farina Juan	283	Honores Joselyn Milles	447	Mato Germán	350
Fava, Carlos R.	473	Huerín Melina	332	Mauro Víctor	323, 455
Favaloro Liliana E.	248, 345	Iacino Mercedes P.	332	Maydana Maria	285
Favaloro Roberto R.	248	Iglesias Diego	37, 232, 415	Medina de Chazal Horacio	501
Favini Agustín	211	Iglesias Norma	20	Medus María Jorgelina	552
Feijó Salvato	554	Ingino Carlos	54, 340, 402	Melchiori Renzo	494
Feixes Miguel A.	183	Jeanmaire Esteban J.	361	Méndez Diodati Nahuel	525
Feldman Matías107		Jiménez Giraldo Julián A.	402	Méndiz Oscar	473
Fernández Alberto	253, 309, 519	Joo Turoni Claudio	20	Meneses Eder	157
Fernández Alejandro A.	429	Juaneda Ignacio	124	Mera Mario	262
Fernández Belisario E.	98	Juárez Orozco Luis Eduardo	385	Mezzadra María DC.	189
Fernández Horacio	558	Kaski Juan Carlos	491	Micali Rubén G.	332
Fontana Lucía	54, 340	Kazelián Lucía R.	285	Migliore Ricardo A.	447
Franchella Jorge	232	Kevorkian Rubén	265	Milei José	363
Franco Camacho Mijail Iván	447	Kim Gabriel	98	Miramont Guillermo	447
Franco-Riveros Verana B.	525	Klinger Daniel	52	Miranda Silvia	130
Frías Silva Magdalena	20	Kociubinsky Pablo A.	550	Moguilner Alejandro F.	429
Frontera Esteban	323	Kostianovsky Alex	262	Molinas Rodrigo	124
Fuentes Sergio A.	513	Kotowicz Vadim	501	Molinero Graciela	42
Furmento Juan F.	422	Kouyoumdzian Nicolás M.	98	Montecinos Jorge	56
Gagliardi Juan	323	Kreutzer Christian	52	Montes Héctor E.	161
Galdeano Ricardo Sebastián	20	Lacunza Carlos D.	183	Morales Lezica Alejandra	367
Galián-Gay Laura	179	Lamelas Pablo	555	Morcos Ludmila	3, 159
Galleano Mónica L.	98	Larrañaña Nebil	361	Nahin Marcelo	365, 550
Galván Juan M.	361	Lavalle Cobo Augusto	42, 59	Nani Sebastián	145, 217
Gamarra Ana L.	315	Lee Martín	415	Navarro Estrada José L.	285, 315
Gambarte María Jimena	435	Leguizamón Jorge H.	429	Navia Daniel	115, 422, 531
Garagoli Fernando	197, 211	Lerech Ezequiel	3, 390	Naya Enrique González	37
García Mario	388	Lerman Jorge	83, 268	Nazzetta Fernando	552
García Walter	422	Lescano Adrián 204, 285, 309, 507, 519		Nogues Ignacio	435
García Escudero Alejandro	107	Levin Ricardo	355	Nojek Carlos	3
García Zamora Sebastián	558	Lipovetsky Fernando	355	Novo Fedor	435
Garmendia Cristian M.	217, 293, 501	Lobo Martín	42	Obando María Alejandra	470
Garrón Arias Sara	402	Lombardi Facundo	265	Oberti Pablo	197, 501
Gayosso José R.	161	Lombardi María Gabriela	130	Olaya Stephany	470
Gelpi Ricardo A.	525	López Santi Pilar	390	Olguin Lisandro	455
Gigena Gerardo	107	Lorenzatti Alberto	285	Orio Nelson W.	513
Giménez Lucero del Alba	409	Lowenstein Haber Diego	3, 225	Palacios Alejandro	558
Ginesi Agustina	435			Palavecino Darío Omar	20
Giordanino Elián F.	248, 345			Parola Marisa	462

Pantere Hernán.....	363	Rizzone Sebastián.....	365	Sztjefman Matías.....	140
Paolucci Analía.....	130	Robbesaul Gabriel D.	98	Taggart David.....	1
Parcerisa María F.....	197	Rodríguez Amaguay Landy.....	197	Tajer Carlos.....	323
Parodi Josefina B.....	332	Rodríguez Granillo Alfredo Matías.....	157	Thierer Jorge 70, 163, 166, 269, 372, 479, 581	
Parrilla Leandro.....	293	Rodríguez Granillo Gastón.....	54, 340, 402	Toledo Guillermo C.....	332
Paz Ivana.....	37	Rodríguez Manuel.....	159	Tomat Analía.....	27
Peidro Roberto M.....	68, 243, 466	Rohwain Valentina.....	455	Tomatti Alejandro.....	130
Peirone Alejandro.....	124, 471	Rojo Emiliano L.....	429	Toral Marín Javier.....	548
Pelletier María.....	332	Rossi Agustina.....	20	Torres Nicolás.....	293
Peña Álvaro D.....	470	Rossi Emiliano.....	197, 211, 315, 415	Trainini Alejandro.....	225
Peralta Sebastián.....	140	Ruano Carlos.....	217, 293, 355	Trainini Jorge.....	225, 370, 478, 580
Pereiro González Stella M ...	204, 285, 365, 507	Rubilar Bibiana.....	340	Trevisán Mariano.....	237, 350, 462, 552
Pérez de Arenaza Diego.....	253, 315, 558	Rubira Daniela M.....	248	Tripodi Valeria.....	92
Pérez de la Hoz Ricardo.....	157	Rukavina Mikusic Ivana A.....	92	Tufo Pereyra Andrea.....	217
Pérez Terns Paula.....	519	Saad Ariel.....	558	Tupayachi Villagomez Omar D.....	435
Perna Eduardo R.....	50	Saavedra María Emilia.....	237, 462	Vaca Valverde Ignacio.....	555
Perona Carlos.....	265	Sabaté Manel.....	87	Vaccarino Guillermo N.....	52, 475, 494
Piccinini Fernando.....	115	Sanabria Hugo Daniel.....	59	Valdez Laura B.....	92
Picco José M.....	13, 159	Sánchez Bustamante Santiago.....	315	Vallejos Javier.....	262
Piedrabuena Raúl.....	471	Sánchez Guillou Martín A.....	183	Viana Raquel.....	554
Pizarro Rodolfo.....	211, 315, 415	Santacoloma Camilo A.....	402	Villa Fernández Rocío.....	130
Ponce Juan Manuel.....	365	Santucci José C.....	309	Villafañe Martín.....	355
Prince Paula D.....	98	Scatularo Cristhian E.....	204, 507	Villalba César.....	3
Princich Gabriela.....	309	Scauso Fernanda.....	124	Villanueva Eugenia.....	253
Principato Mario Bruno.....	130	Schiavone Leandro.....	323	Villarreal Ricardo.....	558
Procopio Fabricio Gastón.....	345	Schmidt Kenneth.....	56	Víruel Marcos.....	293
Pulido Juan M.....	402	Seoane Leonardo.....	115, 422	Vivas Martín.....	531
Puyó Ana M.....	98	Seropian Ignacio.....	501	Von Wuffen María Alejandra.....	130
Racki Mario.....	204	Sigal Alan Rodrigo.....	3, 390	Vrancic Mariano Juan.....	115, 422
Ratto Roxana Daniela.....	345	Soracio Guillermina.....	204, 309	Wernicke Mario.....	225
Renedo María Florencia.....	248, 345	Soria Damián A.....	27	Wolcan Juan D.....	550
Rey Micaela.....	92	Soricetti Julieta.....	309, 519	Wolff David.....	13
Reyes Graciela R.....	550	Sosa Gustavo.....	130	Wolff Sebastián.....	13
Rivadeneira Carlos S.....	513	Sotelo Belén.....	232, 332	Yurko Vielka.....	107
Rivadeneira Manrique Xavier.....	355	Spaletra Pablo.....	422	Zaidel Ezequiel José.....	140
Rivas Jordan María Silvina.....	20	Sprockel John J.....	513	Zapata Gerardo.....	285
Rivas Ronald E.....	161	Stutzbach Pablo G.....	3, 189	Zeballos Cecilia.....	37
Rivero Mirza.....	217, 293, 558	Szarfer Jorge.....	107	Zgaib María Elisa.....	462
		Sztejman Luis Carlos.....	140	Zolorsa Sergio.....	365
				Zoni Rodrigo.....	323