



Revista Argentina de Cardiología

Argentine Journal of Cardiology

Abril 2024 | Vol. 92 N° 2

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

EDITORIALES

MINOCA (infarto de miocardio en ausencia de obstrucciones coronarias).

Importancia de los registros multicéntricos

Agustina Sciancalepore, Juan Carlos Kaski

Tromboembolismo pulmonar y cáncer, datos desafiantes de una combinación temida

Florencia Perazzo

ARTÍCULOS ORIGINALES

¿Tienen los pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo y un puntaje PESI (Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar) intermedio o alto, asociado a cáncer activo, un mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer?

José M. Bonorino, Jorge A. Bilbao, Nicolás A. Torres, y cols.

Registro argentino de MINOCA. Descripción de la población

Mirza Rivero, Mauro Gingins, Valentín Roel y cols.

Caracterización del tejido miocárdico a través de imágenes de densidad electrónica: relación con el sexo y factores de riesgo cardiovascular

Gastón A. Rodríguez-Granillo, Bibiana Rubilar, Lucía Fontana y cols.

Diferencia en las distintas funciones de las lipoproteínas de alta densidad en respuesta a la infección por SARS-CoV-2

Belén Davico, Maximiliano Martín, Ezequiel Lozano Chiappe y cols.

Participación de los canales de cloruro en la salud cardiovascular y renal. efectos de dietas altas en cloro sobre la presión arterial en un modelo experimental de sobrecarga salina

María J. Rudi, Nicolás M. Kouyoumdzian, Melanie Kim y cols.

ARTÍCULOS BREVES

Utilidad de diversos parámetros hemodinámicos como marcadores pronósticos en la hipertensión pulmonar

Pablo Alcántara Costas Martingano, Tomás Vanegas,

Paul Vargas Miele y cols.

Datos preliminares del registro de miocardiopatía hipertrófica en centros no especializados en argentina. Explorando detrás de los velos de la práctica cotidiana

Leonardo Cáceres, Rodrigo Cano, Camila Correa Sadouet y cols.

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Multistars AMI. ¿Una nueva constelación o solo polvo estelar?

Carlos Tajer

CARTAS CIENTÍFICAS

Estrategia de antiagregación post angioplastia con stent frente a plaquetopenia grave

Macarena Rosati, Analí Salva, Víctor López y cols.

Trasplante cardíaco de emergencia en paciente con miocardiopatía arritmogénica y tormenta eléctrica

Federico Sollazo, Francisco C. Nutinez, Martín I. Maidana y cols.

Síndrome de "flip", un nuevo mecanismo de macrodesalojo de electrodos de dispositivos de estimulación cardíaca

Juan F. Betancourt, Laurens S. Calvo-Betancourt,

Ricardo Bohórquez y cols.

Miocarditis fulminante por dengue, con patrón de Brugada tipo 1 en el ECG

Lisandro Pérez Valega, Tomás Mullins, Luciana Olivera t cols.

ANÁLISIS HISTÓRICO DE LAS IDEAS MÉDICAS

William Harvey (IV) De Motu Cordis. (Tercera parte)

Jorge Trainini

CARTA DE LECTORES

La importancia de evaluar el remodelado

Juan A. Moukarzel, Joaquín Peirano, Mariana Daicz

N-acetil cisteína y remodelado post infarto

María F. Pérez, Juan M. Pérez, Joaquín Pérez

CARTA AL EDITOR

Colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (cLDL) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica: ¿es necesaria más evidencia para atribuir su rol causal?

Pablo Corral, Augusto Lavalle Cobo

PUBLICACIONES DESTACADAS

Desde la perspectiva del cardiólogo

Jorge Thierer

CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC

La SAC en movimiento

Víctor Mauro



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

JORGE THIERRER
Instituto Universitario CEMIC, CABA

Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA

Directores Asociados

ERNESTO DURONTO
Fundación Favalaro, CABA
JUAN PABLO COSTABEL
ICBA, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital Italiano,
CABA
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario CEMIC, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Instituto Médico ENERI, Clínica La
Sagrada Familia (CABA)
SANDRA SWIESZKOWSKI (Hospital de
Clínicas José de San Martín, CABA)

Editor Consultor

HERNÁN C. DOVAL
Instituto Universitario Hospital Italiano

Delegado por la SAC

CHRISTIAN SMITH
Hospital Felipe Arnedo, Clorinda,
Formosa

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

MARIANO FALCONI (Instituto
Universitario Hospital Italiano, CABA)

LUCRECIA BURGOS
ICBA, CABA

JOSÉ LUIS BARISANI (Hospital Presidente
Perón, Avellaneda, Buenos Aires)

JORGE CARLOS TRAININI (Hospital
Presidente Perón, Avellaneda,
Buenos Aires)

GUILLERMO ERNESTO LINIADO
(Hospital Argerich, CABA)

ELIÁN GIORDANINO
Clínica Las Condes, Santiago de Chile

MARIANO TREVISÁN (Sanatorio San
Carlos, Bariloche, Río Negro)

BIBIANA MARÍA DE LA VEGA
(Hospital Zenón Santillán, Universidad
Nacional de Tucumán)

Consultor en Estadística, Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING
VERÓNICA TORRES

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
ANTZELEVITCH, 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)
CAMIM, 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
FEIGENBAUM, 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 (SUIZA)
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
TOGNIONI, GIANNI (ITALIA)
Consorzio 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

VÍCTOR M. MAURO

Presidente Electo

PABLO G. STUTZBACH

Vicepresidente 1°

SERGIO J. BARATTA

Vicepresidente 2°

RICARDO S. GALDEANO

Secretario

SILVIA S. MAKHOUL

Tesorero

DIEGO PÉREZ DE ARENAZA

Prosecretario

SANDRA SWIESZKOWSKI

Protesorero

JUAN P. COSTABEL

Vocales Titulares

MARCOS AMUCHÁSTEGUI

CAROLINA SALVATORI

IVÁN CONSTANTIN

MARIANA CORNELI

Vocal Suplentes

MARÍA J. MEDUS

FEDERICO LANDETA

JORGE A. ALLÍN

Presidente Anterior

CLAUDIO R. MAJUL

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 92 N° 2 ABRIL 2024

Dirección Científica y Administración

Azcuénaga 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 92 N° 2
ABRIL 2024

Sumario

EDITORIALES	99	MINOCA (infarto de miocardio en ausencia de obstrucciones coronarias). Importancia de los registros multicéntricos Agustina Sciancalepore, Juan Carlos Kaski
	101	Tromboembolismo pulmonar y cáncer, datos desafiantes de una combinación temida Florencia Perazzo
ARTÍCULOS ORIGINALES	103	¿Tienen los pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo y un puntaje PESI (índice de Severidad del Embolismo Pulmonar) intermedio o alto, asociado a cáncer activo, un mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer? José M. Bonorino, Jorge A. Bilbao, Nicolás A. Torres, Mateo Iwanowski, Emilia M. Spaini, Agustina F. Gallegos, Renzo Melchiori, María E. Aris Cancela, Horacio E. Fernández, Sergio Baratta
	110	Registro argentino de MINOCA. Descripción de la población Mirza Rivero, Mauro Gingins, Valentín Roel, Fabricio G. Procopio, Ricardo A. Villarreal, Rosina Arbucci, Guillermo Pérez, Juan P. Costabel (EN REPRESENTACIÓN DE LOS INVESTIGADORES DEL REGISTRO ReSCAR).
	119	Caracterización del tejido miocárdico a través de imágenes de densidad electrónica: relación con el sexo y factores de riesgo cardiovascular Gastón A. Rodríguez-Granillo, Bibiana Rubilar, Lucía Fontana, Nahir Luna, Sarah Garron-Arias, Pedro Lylyk, Rosana Poggio
	126	Diferencia en las distintas funciones de las lipoproteínas de alta densidad en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 Belén Davico, Maximiliano Martín, Ezequiel Lozano Chiappe, Rodrigo Esparza Iraola, Marina Marchesini, María Pérez, Leonardo Gómez Rosso, Laura Boero, Gustavo Giunta, Fernando Brites
	133	Participación de los canales de cloruro en la salud cardiovascular y renal. efectos de dietas altas en cloro sobre la presión arterial en un modelo experimental de sobrecarga salina María J. Rudi, Nicolás M. Kouyoumdzian, Melanie Kim, Natalia L. Rukavina Mikusic, Hyun J. Lee, Mónica Galleano, Belisario Fernández Ana Puyó, Marcelo R. Choi
ARTÍCULOS BREVES	142	Utilidad de diversos parámetros hemodinámicos como marcadores pronósticos en la hipertensión pulmonar Pablo Alcántara Costas Martingano, Tomás Vanegas, Paul Vargas Mieleles, Nicolás Silva Croome, Ezequiel Besmalinovich, Guillermina Sorasio, Nicolás Caruso, Adrián Lescano.
	147	Datos preliminares del registro de miocardiopatía hipertrófica en centros no especializados en argentina. Explorando detrás de los velos de la práctica cotidiana Leonardo Cáceres, Rodrigo Cano, Camila Correa Sadouet, Adrián Mahl, Gisela Streintemberger, Guillermo Mazo, Maribel Kanchi, Heraldo D'Imperio
ARTÍCULO DE OPINIÓN	154	Multistars AMI. ¿Una nueva constelación o solo polvo estelar? Carlos Tajer
CARTAS CIENTÍFICAS	159	Estrategia de antiagregación post angioplastia con stent frente a plaquetopenia grave Macarena Rosati, Analí Salva, Víctor López, Martín Aladio, Sandra Swieszkowski
	162	Trasplante cardíaco de emergencia en paciente con miocardiopatía arritmogénica y tormenta eléctrica Federico Sollazo, Francisco C. Nutinez, Martín I. Maidana, Constanza B. Zacarías, Elián F. Giordanino, María F. Renedo
	165	Síndrome de "flip", un nuevo mecanismo de macrodesalojo de electrodos de dispositivos de estimulación cardíaca Juan F. Betancourt, Laurens S. Calvo-Betancourt, Ricardo Bohórquez, David G. David-Pardo, José P. López-López, Martín Rebolledo Del Toro
	168	Miocarditis fulminante por dengue, con patrón de Brugada tipo 1 en el ECG Lisandro Pérez Valega, Tomás Mullins, Luciana Olivera, Sebastián Caravaggio

ANÁLISIS HISTÓRICO DE LAS IDEAS MÉDICAS	171	William Harvey (IV) De Motu Cordis. (Tercera parte) Jorge Trainini
CARTAS DE LECTORES	174	La importancia de evaluar el remodelado Juan A. Moukarzel, Joaquín Peirano, Mariana Daicz
	175	N-acetil cisteína y remodelado post infarto María F. Pérez, Juan M. Pérez, Joaquín Pérez
CARTA AL EDITOR	177	Colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (cLDL) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica: ¿es necesaria más evidencia para atribuir su rol causal? Pablo Corral, Augusto Lavalle Cobo
PUBLICACIONES DESTACADAS	180	Desde la perspectiva del cardiólogo Jorge Thierer
CARTA DEL PRESIDENTE DE LA SAC	185	La SAC en movimiento Víctor Mauro



VOL 92 N° 2
APRIL 2024

Summary

EDITORIALS	99	MINOCA (Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Arteries). The Importance of Multicenter Registries Agustina Sciancalepore, Juan Carlos Kaski
	101	Pulmonary Embolism and Cancer: Challenging Data from a Feared Combination Florencia Perazzo
ORIGINAL ARTICLES	103	Do Patients with Acute Pulmonary Embolism and an Intermediate or High PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) Score Associated with Active Cancer Higher Risk of an Unfavorable Progression Versus Those Without Cancer? José M. Bonorino, Jorge A. Bilbao, Nicolás A. Torres, Mateo Iwanowski, Emilia M. Spaini, Agustina F. Gallegos, Renzo Melchiori, María E. Aris Cancela, Horacio E. Fernández, Sergio Baratta
	110	Argentine MINOCA Registry. Description of the Population Mirza Rivero, Mauro Gingins, Valentín Roel, Fabricio G. Procopio, Ricardo A. Villarreal, Rosina Arbucci, Guillermo Pérez, Juan P. Costabel (EN REPRESENTACIÓN DE LOS INVESTIGADORES DEL REGISTRO ReSCAR)
	119	Myocardial Tissue Characterization Using Electron Density Imaging: Relationship with Sex and Cardiovascular Risk Factors Gastón A. Rodríguez-Granillo, Bibiana Rubilar, Lucia Fontana, Nahir Luna, Sarah Garron-Arias, Pedro Lylyk, Rosana Poggio
	126	Differential Functions of High-density Lipoproteins in Response to SARS-CoV-2 Infection Belén Davico, Maximiliano Martín, Ezequiel Lozano Chiappe, Rodrigo Esparza Iraola, Marina Marchesini, María Pérez, Leonardo Gómez Rosso, Laura Boero, Gustavo Giunta, Fernando Brites
	133	Participation of Chloride Channels in Cardiovascular and Kidney Health. Effects of High Chloride Diets on Blood Pressure in an Experimental Model of Saline Overload María J. Rudi, Nicolás M. Kouyoumdzian, Melanie Kim, Natalia L. Rukavina Mikusic, Hyun J. Lee, Mónica Galleano, Belisario Fernández Ana Puyó, Marcelo R. Choi
BRIEF ARTICLES	142	Prognostic Value of Various Hemodynamic Parameters in Pulmonary Hypertension Pablo Alcántara Costas Martingano, Tomás Vanegas, Paul Vargas Miele, Nicolás Silva Croome, Ezequiel Besmalinovich, Guillermina Sorasio, Nicolás Caruso, Adrián Lescano.
	147	Preliminary Data of the Hypertrophic Cardiomyopathy Registry in Nonspecialized Centers of Argentina. Exploring Behind the Veils of Common Practice Leonardo Cáceres, Rodrigo Cano, Camila Correa Sadouet, Adrián Mahl, Gisela Streintenberger, Guillermo Mazo, Maribel Kanchi, Heraldo D'Imperio
OPINION ARTICLE	154	MULTISTARS AMI. A New Constellation or Just Stardust? Carlos Tajer
SCIENTIFIC LETTERS	159	Post Angioplasty with Stent Antiaggregation Strategy in Severe Plateletopenia. Macarena Rosati, Analí Salva, Víctor López, Martín Aladio, Sandra Swieszkowski
	162	Emergency Cardiac Transplantation in Patient with Arrhythmogenic Cardiomyopathy and Electrical Storm Federico Sollazo, Francisco C. Nutinez, Martín I. Maidana, Constanza B. Zacarías, Elián F. Giordanino, María F. Renedo
	165	"Flip" Syndrome, a new Mechanism of Lead Macrodislodgement of Cardiac Stimulation Devices Juan F. Betancourt, Laurens S. Calvo-Betancourt, Ricardo Bohórquez, David G. David-Pardo, José P. López-López, Martín Rebolledo Del Toro
		Dengue Fulminant Myocarditis with ECG Brugada Type 1 Pattern Lisandro Pérez Valega, Tomás Mullins, Luciana Olivera, Sebastián Caravaggio

HISTORICAL ANALYSIS ON THE EVOLUTION OF MEDICAL IDEAS	168 171	The Importance of Evaluating Remodeling William Harvey (IV) De Motu Cordis. (Third part) Jorge Trainini
LETTERS FROM READERS	174	Título Juan A. Moukarzel, Joaquín Peirano, Mariana Daicz
	175	N-acetyl cysteine and post-infarction remodeling María F. Pérez, Juan M. Pérez, Joaquín Pérez
LETTER TO THE EDITOR	177	Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: is More Evidence Necessary to Attribute its Causal Role? Pablo Corral, Augusto Lavalle Cobo
OUTSTANDING PUBLICATIONS	180	Clinical Cardiologist Viewpoint Jorge Thierer
SAC PRESIDENT'S LETTER	185	The SAC on the go Victor Mauro

MINOCA (infarto de miocardio en ausencia de obstrucciones coronarias). Importancia de los registros multicéntricos

MINOCA (Myocardial Infarction with non-Obstructive Coronary Arteries). Importance of Multicenter Registries

M. AGUSTINA SCIANCALEPORA^{1,2} , JUAN CARLOS KASKI^{2, 3}, DSC, MD, FRCP, FRSM, FESC, FHFA, FACC, FAHA, 

El infarto de miocardio en ausencia de obstrucciones coronarias (MINOCA, por sus siglas en idioma inglés) define un síndrome caracterizado por la presencia de criterios de infarto de miocardio y la ausencia de obstrucciones coronarias epicárdicas significativas (<50 % de reducción del diámetro coronario). (1)

MINOCA incluye distintos procesos fisiopatológicos como la disrupción de placa, la disfunción microvascular, la embolia coronaria, el espasmo coronario y la disección coronaria. El diagnóstico objetivo de los mecanismos causales es uno de los principales desafíos que este síndrome presenta en la práctica clínica. (2) Hoy, gracias a los avances diagnósticos, principalmente de los métodos de imágenes, se ha podido caracterizar y definir más certeramente este síndrome coronario agudo, el cual tiene en la actualidad una gran relevancia, con una prevalencia descripta en la literatura del 5-10 % según distintos reportes. (3)

Durante muchos años MINOCA fue considerada una patología relativamente benigna cuya fisiopatología permaneció mal definida hasta muy recientemente. Actualmente sabemos que los pacientes con MINOCA tienen peor pronóstico, con mayor tasa de reinfarcto, comparados con la población general. (4)

La imbricada fisiopatología de esta entidad dificulta tanto su manejo como el diagnóstico certero de la causa o causas subyacentes. Existen aún numerosos interrogantes acerca del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, las cuales solo podrán ser respondidos por registros sistemáticos y estudios científicos que aporten luz acerca de las diferentes formas de presentación

clínica, los mecanismos responsables de MINOCA y su tratamiento.

En este número de la Revista Argentina de Cardiología se publica un relevante artículo de la Dra. Rivero y cols., en el cual los autores analizan los resultados del registro ReSCAR, que aporta datos de gran valor con respecto a las características clínicas de pacientes con MINOCA en el ámbito intrahospitalario. (5) Rivero y cols. describen una prevalencia del 8,6 %, similar a la publicada en estudios internacionales previos, (3) con un ligero predominio de mujeres (51,8 %) y una edad promedio de 65 años (53-63). Los factores tradicionales de riesgo cardiovascular preponderantes fueron hipertensión, dislipidemia, diabetes y tabaquismo, y la tasa de complicaciones intrahospitalarias, incluida la mortalidad, fue relativamente baja.

Comparado con pacientes con infarto de miocardio causado por lesiones coronarias obstructivas, tipo I de la Definición Universal, (6) el registro ReSCAR, en pacientes con MINOCA, muestra una mayor proporción de mujeres (51,8 % vs. 20,4 %, $p < 0,001$) una menor prevalencia de diabetes (10,6 % vs. 26,8 %, $p < 0,001$), tabaquismo (27,1 % vs 47,3 %, $p = 0,012$) e infarto previo (11,8 % vs. 24,7 %, $p = 0,006$) y una mayor prevalencia de angina crónica (8,2 vs. 3,8 %, $p = 0,084$). La disfunción microvascular fue el mecanismo causal más común hallado en el registro, aunque en muchos casos no se utilizaron métodos diagnósticos complementarios, invasivos (estudios de fisiología coronaria, tomografía de coherencia óptica, etc.) o no invasivos (estudios de imágenes), que permiten establecer el mecanismo subyacente.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:99-100. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20750>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2024;92:110-118. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20746>

Dirección para correspondencia: Agustina Sciancalepore. E-mail: agustina.sciancalepore@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Instituto Cardiovascular de Buenos Aires,

² Centro de Diagnóstico Dr. Enrique Rossi

³ Molecular and Clinical Sciences Research Institute, St. George's, University of London, Londres, Reino Unido

MINOCA es un diagnóstico descriptivo que requiere continuar con los estudios diagnósticos complementarios al alta, particularmente el uso de la resonancia magnética cardíaca, para poder establecer los mecanismos causales y determinar las estrategias terapéuticas y de prevención secundaria más adecuadas. En un alto porcentaje de pacientes, la causa de MINOCA se diagnostica luego del alta hospitalaria, una vez que han sido llevados a cabo los estudios complementarios de manera ambulatoria. Debido a que las cifras reportadas en el estudio de Rivero y cols. con respecto a la etiología y mecanismos fisiopatológicos de MINOCA reflejan las limitaciones habituales del abordaje diagnóstico intrahospitalario, ellas representan, en su mayoría, diagnósticos presuntivos, cuya confirmación dependerá de la posibilidad de continuar los estudios ambulatorios luego del alta. Debemos recalcar que la escasez de recursos diagnósticos de media y alta complejidad, en muchos centros de nuestro país, limita las posibilidades de llegar a un diagnóstico fisiopatológico de certeza en un alto porcentaje de casos de MINOCA.

ReSCAR es el primer registro sistemático que involucra pacientes con diagnóstico de MINOCA en la Argentina. Este registro cuenta con la participación de múltiples centros de todo el país y de su diseño se desprende el esfuerzo unificado de los investigadores para lograr, en forma coordinada y metódica, definir variables de importancia clínica y unificar criterios para la recolección de datos. Este es un esfuerzo ponderable, sobre todo cuando se aborda un tema complejo como es MINOCA, con gran variabilidad en la expresión clínica y en su fisiopatología. Esto, sumado a la complejidad de los métodos generalmente requeridos para su diagnóstico.

Conocer la situación real de esta población en nuestro medio con respecto a la incidencia, características clínicas, diferencias de sexo, y mecanismos fisiopatológicos, es de gran importancia para guiar la implementación de estrategias diagnósticas y terapéuticas claves para mejorar la atención, la sobrevida y la calidad de vida de este grupo de pacientes

Sin dudas este registro representa una base sólida para avanzar en nuestro conocimiento de MINOCA, promover su difusión y dar un paso adelante con relación a su diagnóstico y tratamiento. Un aspecto importante del registro ReSCAR es que este proyecto incluye el seguimiento de estos pacientes a largo

plazo, lo cual permitirá conocer tanto el impacto de los tratamientos instituidos, como el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de MINOCA. Cotejar estos datos con los de otros estudios y registros internacionales y establecer estudios cooperativos con centros de primer nivel a ambos lados del Atlántico aparece como una atractiva oportunidad que puede aportar un valor agregado al registro ReSCAR.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273:182-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x>
2. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al; WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. 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>
3. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al; American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. 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>
4. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003443. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443>
5. Rivero M, Gings M, Roel V, Procopio FG, Villareal RA, Arbucci R, y cols. (en representación de los investigadores del registro ReSCAR) Registro argentino de MINOCA. Descripción de la población. *Rev Argent Cardiol* 2024;92:110-8. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20746>
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>

Tromboembolismo pulmonar y cáncer, datos desafiantes de una combinación temida

Pulmonary Embolism and Cancer: Challenging Data from a Feared Combination

FLORENCIA PERAZZO^{1,2,3} 

El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar (TEP), es la mayor causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer. Su riesgo es de 4 a 7 veces mayor, cuando hay enfermedad oncológica de base. (1) El TEV es reportado como la segunda causa de muerte del paciente oncológico, (2) con diferentes variables de riesgo dependiendo de la edad del paciente y el tipo de cáncer, (3,4) y es más frecuente en el cáncer de páncreas, el de estómago, los tumores primarios del sistema nervioso central, ovario y el cáncer de pulmón, seguidos por los tumores genito-uritarios. (5-7)

La tasa de mortalidad por TEP agudo es significativamente mayor en pacientes con cáncer en relación con aquellos sin cáncer (19,6 % vs. 3,2 %, $p < 0,001$). (2)

Los pacientes con cáncer que han desarrollado TEV tienen un alto riesgo de recurrencia, que incluso aumenta cuando el primer evento fue un TEP (OR 10,5, IC 95% 9,3-11,7). (3)

La enfermedad oncológica *per se* favorece un estado de hipercoagulabilidad, por diferentes mecanismos. Por parte del huésped, existe una respuesta inmunológica que promueve un estado de inflamación crónica, con cambios metabólicos y neuroendocrinos que generan alteraciones procoagulantes que alteran la homeostasis vascular. (8)

La patogenia de la coagulopatía asociada al cáncer es compleja y multifactorial. Varios factores clínicos influyen en el incremento del riesgo trombótico en los pacientes con cáncer, que los coloca en una categoría de alto riesgo.

Los factores clínicos más significativos son los factores específicos del cáncer, las características del paciente y las terapias oncológicas.

Los factores relacionados con el cáncer dependen de su localización (páncreas, estómago, sistema nervioso

central, pulmón y ovario), el estadio de la enfermedad, el grado histológico, y el tiempo al diagnóstico. El riesgo es mayor cuanto más cercanos al diagnóstico, y disminuye con la respuesta al tratamiento.

Los factores relacionados con el paciente son la edad mayor de 65 años, la obesidad, el tabaquismo, la historia familiar de TEV, el *status performance* y el déficit de la función renal.

Los factores relacionados con el tratamiento también juegan un rol: implican mayor riesgo el cisplatino, la asparaginasa, el tamoxifeno, el bevacizumab (antiangiogénicos), la talidomida y lenalidomida, la inmunoterapia y los agentes estimuladores de la eritropoyesis. (9)

Se han desarrollado modelos de evaluación de riesgo de padecer trombosis en los pacientes con cáncer, lo que permite identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar un proceso tromboembólico durante el tratamiento de quimioterapia. El modelo Khorana se basa en 5 variables predictivas: la localización tumoral, el recuento de plaquetas, los niveles de hemoglobina o el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, el recuento leucocitario y el índice de masa corporal. Se define el alto riesgo como un puntaje ≥ 3 . (10,11)

En cambio el Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar (PESI), (12) es un modelo pronóstico que estima la mortalidad intrahospitalaria y a 30 días, cuando el paciente ya presenta el TEP, y es muy útil para identificar aquellos pacientes que presentan un alto riesgo (puntaje ≥ 86) Algo similar se verifica con un puntaje PESI simplificado (PESIs) > 1 . (13) Por definición los pacientes oncológicos siempre se encuentran en el grupo de alto riesgo del PESIs, ya que el antecedente oncológico *per se* suma un punto en dicho puntaje.

El planteo del artículo de J. Bonorino y cols, que se publica en este número de la Revista Argentina de Cardiología, (14) resulta muy interesante, pues existe

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:101-102. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20755>

Ver artículo relacionado: Rev Argent Cardiol 2024;92:110-118. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20744>

Dirección para correspondencia: Florencia Perazzo. E-mail: mfperez@ffavaloro.org



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Oncóloga clínica del Instituto de Oncología CEMIC

² Expresidenta de la Asociación Argentina de Oncología Clínica

³ Consejo de Cardio-Oncología de la SAC

información limitada, respecto de si los pacientes con TEP y un puntaje PESI intermedio o alto (≥ 86 puntos) tienen mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable cuando tienen cáncer respecto de aquellos sin cáncer. El grupo de pacientes incluidos en el trabajo se asemeja a las cifras internacionales, con los tumores gastrointestinales como los de mayor frecuencia.

Desde el punto de vista oncológico quisiéramos destacar que en el artículo de referencia se definió el cáncer activo como la presencia de neoplasia maligna sólida o hematológica que hubiera recibido en el último año tratamiento quimioterápico y/o radiante, o sin tratamiento activo, pero con cuidados paliativos. Se debe considerar que este último grupo de pacientes presenta una enfermedad avanzada sin posibilidades terapéuticas, con mal estado general y más tiempo en cama, lo que aporta un mayor riesgo de desarrollar TEP.

En este trabajo el cáncer no implicó pronóstico adverso en pacientes con PESI intermedio a alto. Si bien pueden considerarse las razones esgrimidas por los autores (pacientes con cáncer más jóvenes, con menor prevalencia de hipertensión arterial y compromiso ventricular derecho), no debiera dejarse de lado el número de pacientes incluidos, con bajo poder para que la diferencia fuera significativa.

El estudio de Bonorino y cols. merece ser continuado, para contribuir a desentrañar la estrecha relación entre cáncer, TEP y pronóstico vital.

Declaración de conflicto de intereses

La autora declara que no tiene conflicto de intereses.







(Véase formulario de conflicto de intereses de la autora en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *J Cardiol*. 2018;72:89-93. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2018.02.011>
2. Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S112-S118. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.028>
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118:1340-7. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841>
4. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458-64. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>
5. Lee LH, Nagarajan C, Tan CW, Ng HJ. Epidemiology of Cancer-Associated Thrombosis in Asia: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:669288. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.669288>
6. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712-23. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-04-460121>
7. Moik F, Ay C, Pabinger I. Risk prediction for cancer-associated thrombosis in ambulatory patients with cancer: past, present and future. *Thromb Res*. 2020;191 Suppl 1:S3-S11. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(20\)30389-3](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(20)30389-3)
8. Poenou G, Dumitru Dumitru T, Lafaie L, Mismetti V, Ayoub E, Duvillard C, et al. Pulmonary Embolism in the Cancer Associated Thrombosis Landscape. *J Clin Med*. 2022;11:5650. <https://doi.org/10.3390/jcm11195650>
9. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4839-47. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3271>
10. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-7. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116327>
11. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al; CAT-prediction collaborators. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104:1277-87. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.209114>
12. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1041-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-862OC>
13. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>
14. Bonorino JM, Bilbao JA, Torres NA, Iwanowski M, Spaini EM, Gallegos AG, y cols. ¿Tienen los pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo y un puntaje PESI (Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar) intermedio o alto, asociado a cáncer activo, un mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer? *Rev Argent Cardiol* 2024;92:110-8. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20744>

¿Tienen los pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo y un puntaje PESI (Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar) intermedio o alto, asociado a cáncer activo, un mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer?

Do Patients with Acute Pulmonary Embolism and an Intermediate or High PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) Score Associated with Active Cancer Have Higher Risk of an Unfavorable Progression Versus Those Without Cancer?

JOSÉ M. BONORINO¹ MTSAC, JORGE A. BILBAO¹ MTSAC, NICOLÁS A. TORRES¹, MATEO IWANOWSKI¹ , EMILIA M. SPAINI¹ , AGUSTINA F. GALLEGOS¹, RENZO MELCHIORI¹ , MARÍA E. ARIS CANCELA² , HORACIO E. FERNÁNDEZ¹ MTSAC , SERGIO BARATTA¹ MTSAC 

RESUMEN

Introducción: El Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar (PESI) se utiliza para categorizar el riesgo de mortalidad en el tromboembolismo pulmonar agudo (TEP). Por definición, los pacientes con cáncer siempre presentarán un puntaje PESI simplificado alto y serán considerados de mayor riesgo. Existe información limitada respecto de si los pacientes con PESI intermedio o alto (≥ 86 puntos) y cáncer activo, tienen mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer.

Objetivos: Determinar si, en pacientes con TEP y un puntaje PESI ≥ 86 puntos, la presencia de cáncer activo se asocia a una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer.

Material y métodos: Análisis retrospectivo en pacientes con TEP y un puntaje PESI ≥ 86 , entre los años 2008 y 2022. Se evaluó la ocurrencia de muerte intrahospitalaria (MIH), uso de drogas vasopresoras (DV) y necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) en los pacientes con vs. sin cáncer.

Resultados: Se analizaron 209 pacientes. La población con cáncer, respecto de aquella sin cáncer, resultó ser más joven (65 vs. 70 años; $p=0,006$), presentó valores de PESI simplificado altos con mayor frecuencia (100 % vs. 84 %; $p<0,001$), tuvo menor requerimiento de ARM (9 % vs. 34 %; $p=0,005$) y menor uso de DV (11 % vs. 23 %; $p=0,019$), aunque no se observaron diferencias en las tasas de MIH (12,7 % vs. 8 %; $p=NS$).

Conclusiones: Los pacientes con TEP y un puntaje PESI ≥ 86 con cáncer no presentaron mayor MIH e incluso tuvieron menor requerimiento de ARM y DV. En la población estudiada, los pacientes con TEP y cáncer no tuvieron mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable.

Palabras clave: Embolia pulmonar - Cáncer - Mortalidad hospitalaria - Puntuaciones de riesgo - PESI - Pulmonary Embolism Severity Index - PESI simplificado

ABSTRACT

Background: The Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) is used to categorize the risk of death in acute pulmonary embolism (PE). By definition, cancer patients will always have a high simplified PESI score and will be considered at high risk. There is limited information regarding whether patients with an intermediate or high PESI score (≥ 86 points) and cancer are at greater risk of an unfavorable progression versus those without cancer.

Objectives: To determine whether the presence of active cancer in patients with a PESI score ≥ 86 points is associated with an unfavorable progression versus those without cancer.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:103-109. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20744>

Ver artículo relacionado: Rev Argent Cardiol 2024;92:101-102. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20755>

Recibido: 30/09/2023 - Aceptado: 05/03/2024

Dirección para correspondencia: José M. Bonorino. Av. Presidente Perón 1500, Pilar, Buenos Aires, Argentina. Código Postal: B1629ODT. Correo electrónico: jbonorin@cas.austral.edu.ar



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Instituto de Cardiología, Hospital Universitario Austral.

² Servicio de Hematología, hemostasia y trombosis, Hospital Universitario Austral.

Methods: A retrospective analysis in patients with PE and a PESI score ≥ 86 , between 2008 and 2022. The occurrence of in-hospital mortality (IHM) the use of vasopressor drugs (VDs), and the need for mechanical ventilatory support (MVS) were evaluated in patients with vs. without cancer.

Results: 209 patients were analyzed. The population with cancer was younger than patients without cancer (65 vs 70 years; $p=0.006$), showed high simplified PESI values more frequently (100% vs 84%; $p<0.001$), had lower MVS requirement (9% vs 34%; $p=0.005$), and used fewer VDs (11% vs 23%; $p=0.019$). However, no difference was observed in IHM rates (12.7% vs 8%; $p=NS$).

Conclusions: Patients with PE and a PESI score ≥ 86 who have cancer did not show higher IHM and also had lower MVS and VDs requirement. Therefore, in the studied population, patients with PE and cancer had no greater risk of having an unfavorable progression.

Key words: Pulmonary Embolism - Cancer - Hospital Mortality - Risk Factors - PESI - Pulmonary Embolism Severity Index - Simplified PESI

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo agudo de pulmón (TEP) es la segunda causa de muerte en los pacientes oncológicos, luego de las ocasionadas por el propio cáncer, (1) y se estima que hasta un 20 % de los pacientes con cáncer presentará un TEP. (2,3)

La Argentina tiene una incidencia intermedia a alta de cáncer, que, junto con las enfermedades cardiovasculares, concentran más del 40 % de las defunciones según los últimos registros epidemiológicos. (4)

La presencia de TEP asociado al cáncer (TEP-CA) tiene en varios registros mayor mortalidad, independientemente de las características del cáncer (5-7) y de los síntomas asociados. (8,9)

El Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar (PESI) es un modelo pronóstico útil para estimar la mortalidad intrahospitalaria y a 30 días. Las complicaciones o eventos fatales de los pacientes de bajo o muy bajo riesgo (<86 puntos) es menor de 1,9 % y 1,1 % respectivamente. (10)

Con la versión simplificada del PESI (PESIs) se verificó que en aquellos individuos con un puntaje de PESIs <1 , la mortalidad a 30 días fue 1,1 % (riesgo bajo) mientras que con un puntaje ≥ 1 fue 8,9 % (riesgo alto). (11) Ambos puntajes han sido validados en la Argentina con buena correlación con la mortalidad. (12)

Las guías actuales recomiendan la utilización indistinta de cualquiera de los puntajes (PESI o PESIs) para estratificar el riesgo. (13-15) Aquellos con puntajes de PESI o PESIs bajos, son candidatos para recibir únicamente anticoagulación, y un eventual egreso hospitalario temprano. (16)

Los pacientes con TEP-CA presentarán indefectiblemente un valor de PESIs alto, ya que el antecedente oncológico es considerado una variable de riesgo en su definición original y por lo tanto serán considerados de mayor riesgo al utilizar esta clasificación.

Existe información limitada, respecto de si los pacientes con TEP-CA y un PESI intermedio o alto (≥ 86 puntos) tienen mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer. También se desconoce si aquellos pacientes con TEP-CA, podrían tener un mejor pronóstico con un PESI <86 puntos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis retrospectivo de una cohorte prospectiva unicéntrica, efectuado en un Hospital Universitario Argentino, sobre pacientes hospitalizados por TEP entre los años 2008-2022 que tuvieran un puntaje PESI ≥ 86 puntos. El objetivo de este estudio es determinar si en pacientes con TEP y puntaje PESI ≥ 86 puntos la presencia de cáncer activo se asocia a una evolución desfavorable respecto de aquellos sin cáncer.

Se evaluó la incidencia de mortalidad intrahospitalaria (MIH), uso de drogas vasopresoras (DV) y necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) en pacientes con y sin TEP-CA. Asimismo, se evaluó la MIH y la incidencia de sangrado BARC (17) en pacientes con TEP-CA y puntaje PESI <86 puntos.

Se definió cáncer activo a la presencia de neoplasia maligna sólida o hematológica que hubiera recibido en el último año tratamiento quimioterápico y/o radiante, o sin tratamiento activo, pero con cuidados paliativos. Se incluyeron los pacientes con cáncer avanzado, al igual que las neoplasias cerebrales, tuvieran o no contraindicación para recibir anticoagulación o terapia de reperfusión. No se consideró cáncer activo a las neoplasias de piel, excepto al melanoma. Se definió dilatación del ventrículo derecho (VD) a una relación entre el diámetro del VD/ diámetro del ventrículo izquierdo $>0,9$ en la vista de cuatro cámaras; y se consideró como falla del VD, a la dilatación del VD junto con al menos uno de los siguientes: hipoquinesia de la pared libre, excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo (TAPSE) menor que 16mm, y/o abombamiento del septum interventricular.

Condiciones éticas

Los datos fueron tomados de la historia clínica y se almacenaron en una base de datos encriptada y autorizada por el Comité de Ética e Investigación Institucional. Se obtuvieron todos los consentimientos informados para el uso anónimo de datos y el protocolo fue aprobado por nuestro Comité de Bioética Institucional, con número de resolución 19-041.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico (RIC) 25-75 según que la distribución fuera normal o no. Las variables cualitativas se presentaron como tablas de frecuencia y porcentajes. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizaron el test de t o el test de Wilcoxon para muestras independientes o pareadas según el caso. Para la comparación de variables dicotómicas se usaron la prueba de χ^2 o la de McNemar. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para evaluar la estabilidad de los resultados sobre MIH, ARM y uso de DV, con ajuste

por edad, sexo, hipertensión arterial (HTA), diabetes y cáncer activo. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis se realizó con Stata/ SE v13.0 (StataCorp, Estados Unidos).

RESULTADOS

Sobre 456 pacientes internados con diagnóstico de TEP incluidos en nuestro registro, se analizaron 209 que presentaron un puntaje PESI ≥ 86 . De esta población, 126 (60,3 %) presentaban cáncer activo y 83 (39,7 %) no tenían cáncer (Figura 1). Respecto de la población con cáncer, el 23 % correspondió a TEP incidentales y el 12,6 % presentaba limitación del esfuerzo terapéutico. Se registró una prevalencia elevada de tumores sólidos: cáncer de pulmón (17,4 %), gastrointestinal (17,4 %), mama (11,1 %), biliopancreático (10,3 %), ginecológico (9,5 %), renovesical (8,7 %), prostático (7,1 %), sistema nervioso central (4,7 %) y otros (7,1 %), sistema nervioso central (4,7 %) y otros

tumores malignos (6,3 %); y una menor prevalencia de neoplasias malignas oncohematológicas (7,1 %). (Figura 2). Las características basales, marcadores pronósticos y terapia de reperusión indicada en cada población con y sin cáncer se muestran en la Tabla 1. La población con TEP-CA resultó más joven que aquella sin cáncer (65 vs. 70 años; $p=0,006$). Los pacientes con TEP-CA presentaron una menor prevalencia de HTA (48% vs 72%, $p<0,001$), pero más diabetes (19% vs. 8%, $p=0,045$), respectivamente. Por definición, la totalidad de los pacientes con TEP-CA tuvieron un puntaje PESI alto y su prevalencia resultó mayor respecto de los pacientes sin cáncer (100 % vs. 84 %; $p<0,001$). Existió una tasa de utilización de anticoagulación elevada tanto en pacientes con TEP-CA como en la población sin cáncer (97,6 % vs. 97,5 %; $p=NS$). La población con TEP-CA respecto de aquella sin cáncer presentó menor dilatación del VD (16,6 % vs. 50,1 %; $p<0,001$) y menor disfunción del VD (13,4 % vs. 37,3 %; $p<0,001$).

Fig. 1. Diagrama de flujo. Pacientes internados con tromboembolismo pulmonar agudo con un puntaje PESI ≥ 86 puntos, con cáncer activo vs. sin cáncer activo

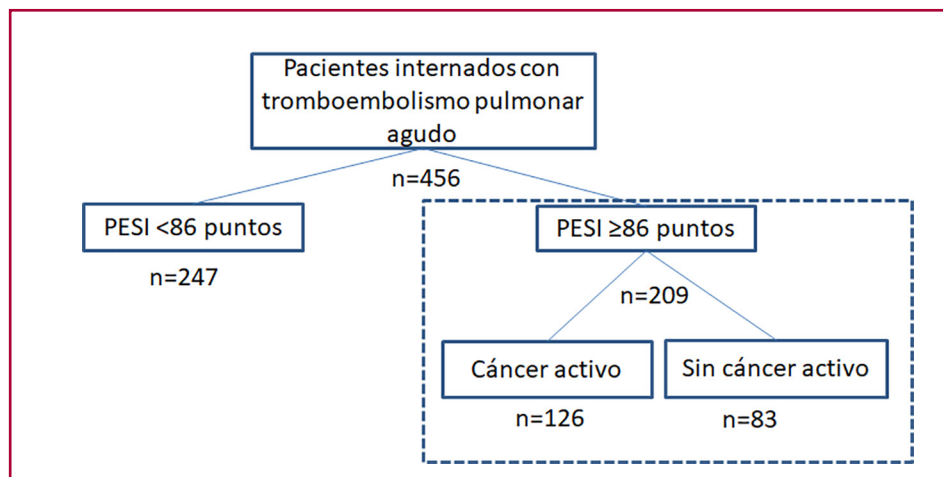
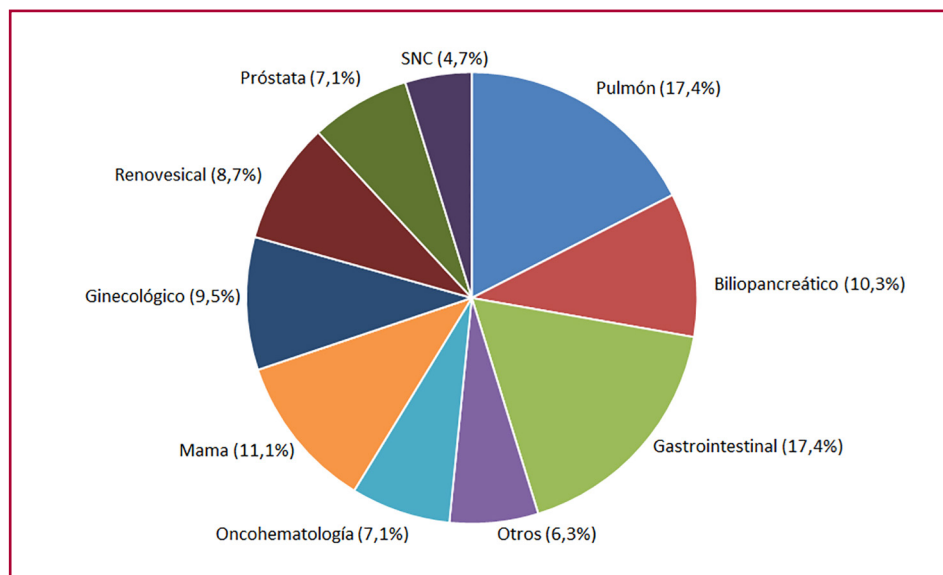


Fig. 2. Pacientes con tromboembolismo pulmonar agudo y cáncer activo (n = 126). Tipos de neoplasia maligna



SNC: sistema nervioso central.

Tabla 1. Características clínicas, marcadores pronósticos y terapia de reperfusión indicada en pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP) y PESI ≥ 86

Características clínicas, marcadores pronósticos y terapia de reperfusión indicada	Con Cáncer n = 126 (60,3%)	Sin Cáncer n = 83 (39,7%)	Valor de p
Edad (años, media)	65	70	0,006
Sexo femenino	62 (49%)	38 (45%)	0,672
Hipertensión Arterial	61 (48%)	60 (72%)	<0,001
Diabetes	24 (19%)	7 (8%)	0,045
EPOC	6 (5%)	7 (8%)	0,381
Tabaquismo	54 (43%)	31 (37%)	0,473
Dislipidemia	46 (36%)	27 (32%)	0,656
Recibió tratamiento anticoagulante	123 (97,6%)	81 (97,5%)	1
Puntaje PESI			
PESI ≥ 86 puntos	126 (100%)	83 (100%)	1
PESIs ≥ 1 punto	126 (100%)	70 (84%)	<0,001
Compromiso ventricular derecho			
Dilatación ventricular derecha	21 (16,6%)	42 (50,1%)	<0,001
Falla ventricular derecha	17 (13,4%)	31 (37,3%)	<0,001
Biomarcadores de injuria miocárdica			
Troponina T >14 pg./ml	63 (50%)	53 (63%)	0,064
Estrategia de reperfusión en la internación			
Solo anticoagulación	114 (90,4%)	56 (67,4%)	<0,001
Terapia de reperfusión guiada por catéter	8 (6,3%)	11 (13,2%)	0,138
Trombectomía quirúrgica	1 (0,7%)	3 (3,6%)	0,303
Fibrinolíticos	3 (2,3%)	14 (16,8%)	<0,001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PESI: Índice de Severidad en el TEP Simplificado. Falla ventricular derecha (VD): dilatación VD junto con al menos uno de los siguientes: hipoquinesia de la pared libre, TAPSE menor de 16 mm, abombamiento del septum interventricular.

En la población de pacientes con TEP-CA se indicó con menor frecuencia algún tipo de terapia de reperfusión (9,3 % vs 33,6 %; $p < 0,001$), con una menor indicación de fibrinolíticos (Tabla 1). No se observaron diferencias en las tasas de sangrado mayor (BARC ≥ 3) entre los pacientes con TEP-CA vs. sin cáncer (2,3 % vs. 4,8 %; $p = NS$); no existieron sangrados fatales (BARC tipo 5) y se registró un sangrado quirúrgico (BARC tipo 4) en cada grupo.

Los pacientes con TEP-CA no mostraron diferencias en las tasas de MIH respecto de los pacientes sin cáncer (12,7 % vs. 8,4 %; $p = NS$), aunque tuvieron menor requerimiento de ARM (9,5 % vs. 24 %; $p = 0,005$) y uso de DV (11 % vs. 23 %; $p = 0,019$) (Tabla 2). La ausencia de cáncer activo correlacionó con mayor riesgo de ARM, pero no de mayor mortalidad hospitalaria, en análisis multivariado ajustado por edad, género, HTA y diabetes (Tabla 3). El modelo estadístico tuvo una buena calibración gráfica y estadística con área bajo la curva ROC de 0,70 (IC95% 0,65-0,73) y una prueba de Hosmer-Lemeshow con un valor de $p = 0,521$.

Ninguno de los pacientes con puntaje PESI <86 puntos, con cáncer ($n = 24$) o sin cáncer ($n = 151$) falle-

ció durante la internación. En pacientes con cáncer, un puntaje PESI <86 vs. ≥ 86 puntos no demostró utilidad para predecir MIH (0 % vs. 12 %; $p = NS$). Ningún paciente con TEP-CA y PESI <86 presentó sangrado ni tuvo disfunción ventricular derecha, y solo 8,3 % tuvieron dilatación leve del VD.

DISCUSIÓN

La valoración del puntaje PESI forma parte de la estratificación inicial de los pacientes con TEP, tengan o no cáncer activo. En este sentido, se asume que los pacientes con TEP-CA serían de mayor riesgo que aquellos sin cáncer activo. Aquellos que presentan un puntaje PESI alto, dilatación del VD y elevación de troponinas son considerados pacientes con riesgo intermedio-alto de presentar una evolución desfavorable, y conforman el nicho de pacientes, junto con aquellos que presentan inestabilidad hemodinámica, en quienes se considerará la utilización de alguna terapia de reperfusión. De aquí se desprende la importancia de determinar si la sola presencia de cáncer activo podría impactar en el pronóstico de los pacientes con TEP. Existen diversos modelos

Tabla 2. Incidencia de eventos adversos hospitalarios en pacientes con puntaje PESI ≥ 86 , con vs. sin cáncer

Eventos Adversos Hospitalarios	Con Cáncer n = 126 (60,3%)	Sin Cáncer n = 83 (39,7%)	Valor de p
Asistencia Respiratoria Mecánica	12 (9,5%)	20 (24%)	0,005
Uso de Vasopresores	14 (11%)	19 (23%)	0,019
Mortalidad Intrahospitalaria	16 (12,7%)	7 (8%)	0,232

Tabla 3. Análisis multivariado para la predicción de eventos adversos hospitalarios.

Eventos Adversos Hospitalarios	Odds Ratio (IC95%)	Error estándar	Valor de p
Asistencia Respiratoria Mecánica			
Edad (años)	0,99 (0,96-1,02)	0,01	0,759
Hipertensión Arterial	0,99 (0,38-2,53)	0,47	0,986
Diabetes	1,34 (0,43-4,18)	0,77	0,605
Sexo masculino	1,98 (0,88-4,49)	0,82	0,098
Cáncer Activo	0,30 (0,14-0,65)	0,11	0,002
Uso de drogas vasopresoras			
Edad (años)	0,99 (0,96-1,02)	0,01	0,721
Sexo masculino	1,11 (0,51-2,37)	0,43	0,786
Diabetes	2,13 (0,79-5,74)	1,07	0,132
Cáncer Activo	0,39 (0,19-0,80)	0,14	0,010
Muerte Intrahospitalaria			
Edad (años)	1,01 (0,97-1,05)	0,01	0,405
Hipertensión Arterial	0,35 (0,13-0,95)	0,17	0,040
Diabetes	1,99 (0,63-6,30)	1,17	0,237
Sexo masculino	1,46 (0,60-3,54)	0,65	0,402
Cáncer Activo	0,90 (0,42-1,93)	0,35	0,800

que buscan identificar los pacientes con TEP-CA que tengan riesgo bajo de complicaciones y en quienes se podría ofrecer una alternativa terapéutica que pueda evitar o reducir el tiempo de internación. (18)

Al igual que lo observado en otros registros, (19,20) la MIH de los pacientes con TEP con valores de PESI ≥ 86 puntos fue elevada, aunque no observamos diferencias entre la población sin cáncer vs. con TEP-CA (8 % vs. 12,7 %, $p=NS$). A diferencia de lo observado en otros estudios, (21,22) donde los pacientes con TEP-CA son de mayor edad que aquellos sin cáncer, en nuestro estudio la población con TEP-CA resultó ser más joven. El análisis multivariado para MIH, con ajuste por edad, género, HTA y diabetes, no logró demostrar que el cáncer fuera un marcador independiente de pronóstico adverso; sin embargo, debe destacarse que los pacientes con cáncer tuvieron menor prevalencia de HTA, lo que pudo haber influido en el resultado. Por otra parte, es probable que el mayor riesgo de requerir ARM y DV en pacientes sin cáncer esté relacionado con la mayor prevalencia en esta población de predictores de pronóstico adverso, con mayor dilatación y disfunción del VD. Asimismo, las terapias de reperfusión se indicaron con

mayor frecuencia en la población sin cáncer, lo cual sugiere que esta población era más grave. Estos hallazgos sugieren que el PESI tiene fundamentalmente valor predictivo negativo para pronóstico adverso; un valor de PESI elevado requeriría la presencia concomitante de dilatación y/o disfunción del VD y elevación de troponinas para predecir MIH.

Si bien en este trabajo no se evaluaron otros modelos predictivos útiles en TEP-CA, existe una diversidad de *scores* pronósticos con potencial utilidad. El modelo predictivo POMPE-C tendría adecuada precisión pronóstica para mortalidad a 30 días y un mejor rendimiento que el PESI. En el trabajo de Kline y cols., el área bajo la curva ROC para POMPE-C fue 0,84 (IC95 % 0,82-0,88). Ningún paciente con un POMPE-C ≤ 5 % murió en un plazo de 30 días mientras que el 77 % con un POMPE-C > 50 %, falleció en el seguimiento a 30 días. (23) El RIETE-VTE y el puntaje modificado de Ottawa son modelos de riesgo que tendrían utilidad para identificar pacientes con TEP-CA con riesgo bajo de MIH. En un estudio de Pfaundler y cols., ningún paciente clasificado como de riesgo bajo por los modelos RIETE-VTE o el puntaje modificado de Ottawa falleció

dentro de los 30 días. (24) El modelo HESTIA verificó que un puntaje total de cero coincidiría con una muy baja tasa de eventos adversos, aunque el mismo no ha sido suficientemente validado en pacientes con cáncer activo. (25) Roy y cols. compararon el modelo HESTIA y el PESI para determinar cuál de ellos podría tener mayor precisión para detectar pacientes que pudieran realizar tratamiento ambulatorio. En el brazo del modelo HESTIA, el punto final primario a 90 días ocurrió en el 2,96 % vs. 1,40 %; $p = \text{NS}$. Ambos puntajes tuvieron similar eficacia y seguridad. (26)

El pronóstico de los pacientes con TEP-CA podría estar más determinado por el estado avanzado de la enfermedad oncológica y la condición general del paciente que por los puntajes de riesgo como el PESI. Li y cols. verificaron que en una población con TEP-CA, los pacientes que fallecieron dentro de los 30 días tuvieron una mayor proporción de cáncer metastásico y un *Eastern Cooperative Oncology Group performance status* ≥ 2 . En dicho estudio observaron que la incidencia de muerte y eventos adversos se asoció con modelos más específicos para pacientes con TEP-CA (RIETE y POMPE-C) que con modelos más generales (PESI y HESTIA) o el puntaje de Ottawa modificado. Excepto para el puntaje HESTIA, que demostró una sensibilidad de 73,5 %, los cuatro puntajes restantes tuvieron una alta sensibilidad ($>94\%$) para mortalidad a 30 días. Todos estos modelos mostraron excelente valor predictivo negativo ($>92\%$) para mortalidad a 30 días, especialmente para los puntajes RIETE y POMPE-C (98,6 y 96,5 %, respectivamente). (18) Otros modelos como el EPIPHANY y el COMMAND VTE también tendrían utilidad en pacientes con TEP-CA, aunque los mismos no han sido validados suficientemente. (27,28)

Entre las múltiples limitaciones de este estudio, destacamos su naturaleza unicéntrica, por lo que la prevalencia de ciertos tipos de tumores podría ser diferente al de otras instituciones. No hubo seguimiento a 30 días, se incluyeron TEP incidentales, no se incluyeron pacientes ambulatorios; y no se consideraron la dilatación ni la disfunción del VD para el análisis multivariado.

El presente trabajo muestra que, en nuestro medio, los pacientes con PESI ≥ 86 puntos y cáncer tienen MIH alta, aunque no tendrían más mortalidad que los pacientes sin cáncer. Asimismo sugiere que el PESI podría sobreestimar el riesgo en los pacientes con TEP-CA ya que ningún paciente con PESI < 86 puntos con o sin cáncer falleció durante la internación. Son necesarios más estudios para verificar los hallazgos encontrados y evaluar la utilidad del PESI y otros modelos pronósticos en pacientes con TEP-CA.

CONCLUSIONES

En la población estudiada, los pacientes con TEP-CA con puntaje PESI intermedio o alto, no tuvieron mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable. En esta población con cáncer, no se observó mayor mortalidad e incluso tuvieron menor requerimiento de ARM y DV.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización del presente trabajo

Fuentes de apoyo: CEDECAFO, Instituto de Cardiología Hospital Universitario Austral.


BIBLIOGRAFÍA

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632-4. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x>
2. Lyman GH. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer.* 2011;117:1334-49. <https://doi.org/10.1002/cncr.25714>
3. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood.* 2021;137:1959-69. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007338>
4. <https://www.argentina.gov.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
5. Brunson AM, Keegan THM, Mahajan A, White RH, Wun T. Cancer associated venous thromboembolism: incidence and impact on survival. *Thromb Res.* 2018;164:178-9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.012>
6. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166:458-64. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.4.458>
7. Sørensen HT, Møllekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343:1846-50. <https://doi.org/10.1056/nejm200012213432504>
8. Dentali F, Ageno W, Giorgi Pierfranceschi M, Imberti D, Malato A, Nitti C, et al. Prognostic relevance of an asymptomatic venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1081-3. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04259.x>
9. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol.* 2011;29:2405-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.0984>
10. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1041-6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200506-862OC>
11. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170:1383-9. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>
12. Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, Jauregui JC, Bernal MI, Bonorino JM, et al. External validation of prognostic scores for in-hospital and 30-day mortality in patients with pulmonary embolism in Argentina. *MEDICINA (B AIRE).* 2020;80:462-72
13. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G, Harjola V y col. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:497.e1-497.e58. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.12.030>
14. Ubaldini J, Bilbao J, Spenalta M, Bonorino J et al. Consenso de enfermedad tromboembólica aguda. SAC 2016. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:74-91.
15. Flores LA, Ubaldini J, Kenar MR, Bilbao J, Bonorino J, Ceresetto

- J, et al. Guías de Manejo y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Arg de Ter Int.* [Internet]. 7 de octubre de 2019 [citado 18 de septiembre de 2023];36(2). Disponible en: <https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/642>
16. Roy PM, Penalzoa A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al; HOME-PE Study Group. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J.* 2021;42:3146-57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab373>
17. 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>
18. Li X, Hu Y, Lin P, Zhang J, Tang Y, Yi Q, et al. Comparison of Different Clinical Prognostic Scores in Patients with Pulmonary Embolism and Active Cancer. *Thromb Haemost.* 2021;121:834-44. <https://doi.org/10.1055/a-1355-3549>
19. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:700-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.071>
20. Cigalini I, Igoznikof D, Scatularo C, et al. Tromboembolismo pulmonar agudo en la Argentina. Registro CONAREC XX. *Rev Argent Cardiol* 2019;87:137-45.
21. Cohen AT, Katholing A, Rietbrock S, Bamber L, Martinez C. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer: A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2017;117:57-65. <https://doi.org/10.1160/TH15-08-0686>
22. Cai B, Bedayat A, George E, Hunsaker AR, Dill KE, Rybicki FJ, et al. Malignancy and Acute Pulmonary Embolism: Risk Stratification Including the Right to Left Ventricle Diameter Ratio in 1596 Subjects. *J Thorac. Imaging.* 2013;28:196-201. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e3182870bf9>
23. Kline JA, Roy PM, Than MP, Hernandez J, Courtney DM, Jones AE, et al. Derivation and validation of a multivariate model to predict mortality from pulmonary embolism with cancer: The POMPE-C tool. *Thromb Res.* 2012;129:e194-9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.03.015>
24. Pfaundler N, Limacher A, Stalder O, Méan M, Rodondi N, Baumgartner C, et al. Prognosis in patients with cancer-associated venous thromboembolism: Comparison of the RIETE-VTE and modified Ottawa score. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1154-61. <https://doi.org/10.1111/jth.14783>
25. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al; Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1500-7. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x>
26. Roy PM, Penalzoa A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al; HOME-PE Study Group. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J.* 2021;42:3146-57. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab373>
27. Font C, Carmona-Bayonas A, Beato C, Reig Ò, Sáez A, Jiménez-Fonseca P, et al; Asociación para la Investigación de la Enfermedad Tromboembólica de la región de Murcia. Clinical features and short-term outcomes of cancer patients with suspected and unsuspected pulmonary embolism: the EPIPHANY study. *Eur Respir J.* 2017;49:1600282. <https://doi.org/10.1183/13993003.00282-2016>
28. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al; COMMAND VTE Registry Investigators. Usefulness of Simplified Pulmonary Embolism Severity Index Score for Identification of Patients With Low-Risk Pulmonary Embolism and Active Cancer: From the COMMAND VTE Registry. *Chest.* 2020;157:636-44. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.2206>

Registro argentino de MINOCA. Descripción de la población

Argentine MINOCA Registry. Description of the Population

MIRZA RIVERO¹, MTSAC, , MAURO GINGINS², , VALENTÍN ROEL³, MTSAC, , FABRICIO G. PROCOPIO⁴, , RICARDO A. VILLARREAL⁵, MTSAC, , ROSINA ARBUCCI⁶, MTSAC, , GUILLERMO PÉREZ⁷, JUAN P. COSTABEL⁸, MTSAC,  (EN REPRESENTACIÓN DE LOS INVESTIGADORES DEL REGISTRO ReSCAR)

RESUMEN

Introducción: El infarto de miocardio sin obstrucciones coronarias significativas (MINOCA) es una conocida entidad que se ha redefinido recientemente al excluir la injuria miocárdica no isquémica. ReSCAR fue un registro prospectivo, multicéntrico de pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo (SCA) desde enero hasta agosto de 2022.

Objetivo: Un objetivo principal del registro fue definir la prevalencia de pacientes con MINOCA, sus características basales clínicas y paraclínicas y evolución intrahospitalaria. Los resultados del análisis respectivo son la base de esta publicación.

Material y métodos: Registro nacional prospectivo y multicéntrico de SCA. Diagnóstico de MINOCA de acuerdo con la Cuarta Definición Universal de Infarto de Miocardio. Análisis de las características basales, evolución y diferencias significativas respecto de los pacientes con coronariopatía obstructiva. Los centros participantes debían contar con determinación de troponina de alta sensibilidad y la posibilidad de realizar cinecoronariografía.

Resultados: Se incluyeron 984 pacientes de 15 centros. Ochenta y cinco pacientes (8,6 %) tuvieron diagnóstico final de MINOCA al alta. Cuarenta y cuatro pacientes (51,8 %) eran mujeres, la mediana de edad fue de 65 años (53-63), 55 (64,7 %) pacientes eran hipertensos, 44 (51,8 %) dislipidémicos, 9 (10,6 %) diabéticos y 23 (27,1 %) fumadores. La mediana de troponina al ingreso (expresada como múltiplo del percentilo 99) fue de 2,42 (0,85-10,21) y el 71,8 % se presentó con un ECG sin cambios isquémicos. La angiografía coronaria fue normal en el 72,9 % de los pacientes y con lesiones menores de 50 % en el resto. Se realizó resonancia cardíaca a 16 pacientes. La mediana del *score* GRACE fue de 115 puntos (98-139), lo cual perfila un riesgo intermedio; con una tasa de eventos combinados de accidente cerebrovascular/infarto o muerte de 1,2 %, sin haberse registrado sangrados BARC 2 o más. La prescripción al alta de aspirina fue del 72,9 %, clopidogrel 27,1 %, estatinas 88,2 %, beta bloqueantes 67,1 % y antagonistas cálcicos 22,4 %.

Conclusión: En este registro, los pacientes con MINOCA representan una proporción significativa de aquellos con SCA. La tasa de complicaciones intrahospitalarias, incluida la mortalidad, fue baja. Impresiona existir una fuerte oportunidad para profundizar los estudios para confirmar este diagnóstico, sus mecanismos fisiopatológicos y su tratamiento.

Palabras clave: MINOCA - Infarto de miocardio sin lesiones coronarias - Síndrome coronario agudo - Registro - Enfermedad coronaria

ABSTRACT

Background: Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) is a well-known condition that has been recently redefined after excluding non-ischemic myocardial injury. ReSCAR was a prospective, multicenter registry of patients hospitalized for acute coronary syndrome (ACS) from January to August 2022.

Objective: One of the main objectives of the registry was to define the prevalence of patients with MINOCA, their baseline clinical and paraclinical characteristics, and in-hospital outcome. This publication focuses on the results of the respective analysis.

Methods: We conducted a nationwide, multicenter, prospective study of patients with ACS. The diagnosis of MINOCA was made following the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. The baseline characteristics of the patients were

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:110-118. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20746>

VER ARTÍCULO RELACIONADO: Rev Argent Cardiol 2024;92:99-100. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20750>

Recibido: 15/12/2023 - Aceptado: 27/01/2024

Dirección para correspondencia: Mirza Rivero. Galván 4102, 1er piso, Unidad Coronaria. Ciudad de Buenos Aires. CP 1430. Mail: mirzavrivero@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ CEMIC

² Hospital Británico de Buenos Aires

³ Hospital Durand

⁴ Fundación Favaloro

⁵ Sanatorio Güemes

⁶ Consejo de Emergencias Cardiovasculares y Cardiología Crítica "Dr. Rafael Bullrich". Sociedad Argentina de Cardiología

⁷ Hospital Naval

⁸ ICBA

analyzed, as well as their outcome and significant differences with patients with obstructive coronary artery disease. The participating centers should have the availability to measure high-sensitivity cardiac troponin and perform coronary angiography.

Results: A total of 984 patients from 15 centers were included. Eighty-five patients (8.6%) had a final diagnosis of MINOCA at discharge. Median age was 65 years (53-63), 48 (51.8%) were women, 55 (64.7%) had hypertension, 44 (51.8%) had dyslipidemia, 9 (10.6%) were diabetics and 23 (27.1%) were smokers. Median high-sensitivity cardiac troponins on admission (expressed as multiples of the 99th percentile) were 2.42 times higher (0.85-10.21) and the ECG had no ischemic changes in 71.8% of the patients. Coronary angiography was normal in 72.9% of the patients and the rest of the cases had coronary artery stenoses < 50%. Sixteen patients underwent cardiac magnetic resonance imaging. The median GRACE score was 115 (98-139), which corresponds to intermediate risk. The event rate for the composite outcome of stroke/myocardial infarction or death was 1.2%, and there were no bleeding events BARC \geq type 2. The discharge prescription rate was 72.9% for aspirin, 27.1% for clopidogrel, 88.2% for statins, 67.1% for beta-blockers, and 22.4% for calcium channel blockers.

In this registry, patients with MINOCA represent a significant proportion of those with ACS.

Conclusion: The rate of in-hospital complications, including mortality, was low. There seems to be a strong opportunity for further investigations to confirm the diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment of MINOCA.

Key words: MINOCA - Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Arteries - Acute Coronary Syndrome - Registry - Coronary Artery Disease

INTRODUCCIÓN

MINOCA (por sus siglas en inglés: *myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries*) es una entidad definida como un cuadro clínico compatible con infarto de miocardio pero sin lesiones significativas en la angiografía coronaria (coronarias angiográficamente sin obstrucciones, o con obstrucciones menores que el 50 %), que ha ganado renovado interés en los últimos años a partir de estudios que intentan aclarar su fisiopatología y que lo diferencian de otras causas de injuria miocárdica no isquémica como el Takotsubo y la miocarditis. (1) Muchas veces su diagnóstico se sospecha en la internación y se confirma o no luego. Alrededor del mundo, las sociedades de cardiología se han puesto de acuerdo en denominar MINOCA a este diagnóstico provisional que engloba distintas etiologías de miocardiopatía isquémica, como el accidente de placa, el vasoespasmo, la embolia coronaria, la disección coronaria espontánea y la disfunción microvascular. (2-5) Aún no está claro cuál es el tratamiento óptimo para estos pacientes, así como tampoco se conoce con certeza su pronóstico.

Muchos de los trabajos que describen las características de los MINOCA se basan en estudios retrospectivos, y que no diferencian su diagnóstico de otras causas de injuria miocárdica no isquémica, por lo que las conclusiones podrían ser erróneas. (6-8)

El objetivo de este estudio fue describir las características y evolución intrahospitalaria del MINOCA en centros de alta complejidad de la República Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

El ReSCAR fue un estudio de cohorte prospectivo que se llevó a cabo en centros médicos de alta complejidad de la República Argentina, en su mayoría del área metropolitana de Buenos Aires. El estudio fue concebido, diseñado y llevado a cabo por el Consejo de Emergencias Cardiovasculares y Cardiología Crítica de la Sociedad Argentina de Cardiología para describir el espectro de los síndromes coronarios agudos (SCA), espe-

cialmente las características intrahospitalarias y la evolución dentro del año. Al momento del diseño del protocolo se hizo hincapié en incluir las variables para describir MINOCA.

Los centros participantes debían contar con dosaje de troponina ultrasensible y posibilidad de realizar angiografía coronaria, de manera de homogeneizar el diagnóstico de infarto según el criterio vigente. (5) Todos los centros de Argentina fueron invitados a participar a través de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Diagnóstico de MINOCA

El diagnóstico de MINOCA fue asignado por el investigador principal del centro al egreso hospitalario. Se propuso para el mismo la definición sugerida por la Cuarta Definición Universal de Infarto de Miocardio, compartida actualmente por el consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología. (4,5)

Se consideró MINOCA al síndrome clínico angiográfico caracterizado por:

1. 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: síntomas de isquemia miocárdica, nuevos cambios electrocardiográficos, desarrollo de ondas Q patológicas, evidencia de imágenes con pérdida de miocardio viable o nuevas anomalías de la motilidad o identificación de trombosis coronaria por angiografía o anatomía patológica.
2. Coronariopatía no obstructiva: definida por ausencia de enfermedad coronaria obstructiva mayor que o igual a 50 %.
3. Sin diagnósticos alternativos de lesión miocárdica (sepsis, embolia pulmonar, disección aórtica, etc.).

Cálculo de la muestra

Teniendo en cuenta registros previos en que la prevalencia de MINOCA ronda el 10 %, (6,9,10) se planeó incluir 1 000 pacientes con SCA, desde enero a agosto de 2022, para obtener alrededor de 100 pacientes con MINOCA, para el análisis y comparación con el resto de los síndromes coronarios.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes consecutivos mayores de 18 años, ingresados a unidad coronaria por SCA y diagnóstico al egreso de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, angina inestable, infarto tipo 2 y MINOCA. Se incluyeron

también los pacientes con diagnóstico de SCA al ingreso, con diagnóstico final de miocarditis o Takotsubo.

Recolección de información

La recolección de datos se realizó mediante un formulario electrónico en la plataforma RedCAP (11) El acceso a los datos quedó a cargo del grupo organizador del registro con el fin de mantener la confidencialidad.

Se recabaron los datos correspondientes a los antecedentes del paciente, datos clínicos de ingreso, análisis de laboratorio, electrocardiograma, cinecoronariografía y otros estudios realizados en la internación. Se registraron las complicaciones en la internación y la medicación al ingreso y al alta. Para el análisis de los datos, la troponina ultrasensible (T e I) se expresa en múltiplos del percentilo 99 (p99x) para independizar el valor de los diferentes puntos de corte de cada centro y hacerlas comparables entre sí. El análisis de los datos del seguimiento preestablecido a 12 meses, que se realizó mediante contacto telefónico y datos recabados de la historia clínica, se encuentra en curso al momento de esta publicación. Para más datos sobre el protocolo se puede consultar el trabajo descriptivo general del registro (ReSCAR) ya publicado. (12)

Análisis estadístico

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el software IBM SPSS versión 25.0. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas fueron expresadas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilo de acuerdo con las características de su distribución. Las variables categóricas se analizaron mediante el test de chi cuadrado o test de Fisher, y las variables numéricas mediante el test de T o test de U de Mann-Whitney, de acuerdo con su distribución. Se consideró con significancia estadística un error tipo I menor que el 5 %, ($p < 0,05$ a dos colas).

Consideraciones éticas

A todos los participantes del estudio se les solicitó la firma del consentimiento informado escrito, previo a su inclusión. El consentimiento fue sometido a aprobación por los comités de ética pertenecientes a cada centro médico, encontrándose bajo las normativas del Comité de Ética Central de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Este estudio se llevó a cabo en cumplimiento con la Ley Nacional de Protección de Datos Personales n° 25.326, por lo que la identidad de los pacientes y todos sus datos personales permanecerán de forma anónima, teniendo acceso a estos datos solo los investigadores y miembros del comité de ética en investigación y de ética en investigación, si así lo requiriesen.

El estudio fue conducido de acuerdo con las normas éticas nacionales (Ley CABA n° 3301, Ley Nacional de Investigación Clínica en Seres Humanos), Declaración de Helsinki, y otras.

RESULTADOS

Se incluyeron 984 pacientes de 15 centros, durante el período comprendido entre enero y agosto de 2022. Ciento cuatro pacientes (10,6 %) no tuvieron lesiones coronarias significativas, 85 (8,6 %) tuvieron un diagnóstico final de MINOCA.

Los pacientes con MINOCA tuvieron una mediana de edad de 65 años (53-73), y el 51,8 % fueron mujeres. Las características generales de los pacientes con MINOCA se muestran en la Tabla 1. Como factores de riesgo coronario 55 pacientes tenían hipertensión

arterial (64,7 %), 9 pacientes tenían diabetes (10,6 %), 44 tenían dislipidemia (51,8 %), 23 eran tabaquistas actuales (27,1 %) y 7 tenían antecedentes heredo familiares de enfermedad cardiovascular (8,2 %). En cuanto a los factores de riesgo específicos de mujeres ($n = 43$), 1 paciente había padecido diabetes gestacional (2,3 %), 1 trastornos hipertensivos del embarazo (2,3 %) y la mediana de edad al momento de la menopausia fue de 52 años (48-55). Con respecto a las comorbilidades, el cáncer activo o reciente fue la más frecuente, presente en 5 pacientes (5,9 %) y 4 pacientes tenían enfermedad renal crónica (4,7 %). Prácticamente un cuarto (23,5 %) de los pacientes tenía historia de enfermedad coronaria, que a su vez se asoció con el hallazgo de lesiones < 50 % en la cinecoronariografía. Diez pacientes habían tenido infarto de miocardio (11,8 %) y 9 pacientes tenían antecedentes de angioplastia coronaria (9,5 %). Ocho pacientes tenían historia de fibrilación auricular (9,4 %) y 3 de insuficiencia cardíaca (3,5 %). De la comparación con los infartos con lesiones coronarias significativas, surge una mayor proporción de mujeres (51,8 % vs 20,4 %, $p < 0,001$) con menor prevalencia de diabetes (10,6 % vs 26,8 %, $p < 0,001$), tabaquismo (27,1 % vs 47,3 %, $p = 0,012$) e infarto previo (11,8 % vs 24,7 %, $p = 0,006$), pero con tendencia a mayor prevalencia de angina crónica (8,2 vs 3,8 %, $p = 0,084$).

Al ingreso, el 95,3 % de los pacientes se encontraban compensados y sin insuficiencia cardíaca. El electrocardiograma no mostró cambios isquémicos en el 71,8 % de los casos y, dentro de los electrocardiogramas patológicos, lo más frecuente fueron las alteraciones en la onda T (12,9 %), seguido por el infradesnivel del segmento ST (8,2 %) y solo 2,4 % se presentaron con supradesnivel del segmento ST. La mediana de la troponina de alta sensibilidad al ingreso fue 2,4 veces el percentilo 99 de la troponina de referencia (0,8-10,2). La mediana de fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de 60 % (55-64 %). La mediana del score GRACE fue de 115 puntos (98-138) y el score Crusade presentó una mediana de 23 puntos (14-31). En comparación con los pacientes con infarto con lesiones coronarias significativas, los pacientes con MINOCA se presentaron con menor score GRACE (115 vs 135, $p < 0,001$). (Tabla 2)

En cuanto a las características angiográficas, en 62 pacientes (72,9 %) se informó cinecoronariografía sin lesiones y 23 pacientes (27%) tenían obstrucciones coronarias menores de 50 %. Si bien la mediana de la troponina en los pacientes con lesiones fue mayor que en los pacientes descriptos como con coronarias normales, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, así como tampoco fue distinta la proporción de pacientes que se presentaron con electrocardiograma normal. (Tabla 3)

En relación con el estudio de los pacientes con sospecha de MINOCA, 16 pacientes (18,8 %) se realizaron resonancia magnética cardíaca durante la internación y 8 (9,4%) angiotomografía coronaria. La prueba evocadora de vasoespasma intracoronaria se realizó en un solo paciente. En ningún paciente se hicieron imágenes intracoronarias como ultrasonografía intracoronaria

Tabla 1. Características generales de la población con MINOCA

Variables	MINOCA (n=85)	Infarto con lesiones coronarias significativas (n = 621)	p
Edad - años, mediana (RIC)	65 (53-73)	65 (57-74)	0,932
Género femenino, n (%)	44 (51,8)	127 (20,4)	<0,001
IMC - kg/m ² , mediana (RIC)	27,8 (24,1-30,8)	27,7 (25,2-31,1)	0,564
Hipertensión arterial, n (%)	55 (64,7)	405 (65,3)	1
Diabetes Mellitus, n (%)	9 (10,6)	167 (26,8)	<0,001
Dislipidemia, n (%)	44 (51,8)	357 (57,4)	0,351
Tabaquismo, n (%)	23 (27,1)	257 (41,3)	0,012
Antecedentes heredofamiliares, n (%)	7 (8,2)	56 (9)	1
ERC, n (%)	4 (4,7)	48 (7,7)	0,383
EPOC, n (%)	2 (2,4)	39 (6,2)	0,215
Enfermedad inflamatoria crónica, n (%)	2 (2,4)	19 (3)	1
Cáncer, n (%)	5 (5,9)	27 (4,3)	0,574
Depresión, n (%)	3 (3,5)	22 (3,5)	1
Cualquier enfermedad coronaria previa, n (%)	20 (23,5)	203 (32,6)	0,105
Infarto previo, n (%)	10 (11,8)	154 (24,7)	0,006
Cirugía de revascularización miocárdica previa, n (%)	3 (3,5)	37 (5,9)	0,463
Angioplastia previa alejada, n (%)	6 (7,1)	112 (18)	0,008
Angioplastia dentro del último año, n (%)	2 (2,4)	40 (6,4)	0,217
Angina Crónica, n (%)	7 (8,2)	24 (3,8)	0,084
Fibrilación auricular, n (%)	8 (9,4)	39 (6,2)	0,256
ACV o AIT, n (%)	5 (5,9)	40 (6,4)	1
Insuficiencia cardíaca, n (%)	3 (3,5)	24 (3,8)	1
Enfermedad vascular periférica, n (%)	3 (3,5)	44 (7)	0,356
Enfermedad vascular previa, n (%)	23 (27,1)	241 (38,8)	0,041

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice de masa corporal; MINOCA: infarto de miocardio sin obstrucciones coronarias significativas; RIC: rango intercuartílico.

(IVUS) o tomografía de coherencia óptica (OCT). En un paciente se evaluó disfunción endotelial mediante una prueba no invasiva y en 1 paciente se realizó perfusión miocárdica con SPECT.

El diagnóstico del mecanismo final del MINOCA asignado por el investigador principal del centro fue: disfunción microvascular en 52 pacientes (61,2 %), vasoespasmos en 18 pacientes (21,5 %), accidente de placa en 6 pacientes (7,1 %), disección coronaria en 3 pacientes (3,5 %) y embolia coronaria en 1 paciente (1,2 %). A 5 pacientes no se le asignó mecanismo.

La mediana de estadía hospitalaria fue de 3 días (2-4). Con relación a las complicaciones, la más frecuente fue la fibrilación auricular (4 pacientes). Dos pacientes presentaron angina recurrente o reinfarto, 1 paciente presentó taquicardia/fibrilación ventricular (TV/FV) y 3 pacientes signos de insuficiencia cardíaca. No se detectaron sangrados BARC 2 o más. No se registraron muertes. En comparación con los pacientes con infarto

con lesiones coronarias significativas, los pacientes con MINOCA tuvieron menos eventos isquémicos (muerte/infarto/accidente cerebrovascular (1,2 % vs. 7,9 %, $p=0,021$) y tendencia a menos BARC 2 o mayor 0 % vs. 4,2 %, $p=0,061$) durante la hospitalización. (Tabla 4)

Al egreso hospitalario, se indicó aspirina a 62 pacientes (72,9 %) e inhibidores del receptor P2Y₁₂ a 23 (27,1 %) pacientes. Veintidós pacientes (22,9 %) fueron externados con indicación de doble antiagregación plaquetaria. (Tabla 5)

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo muestra una prevalencia de MINOCA en pacientes hospitalizados con sospecha de SCA del 8,6 %. Nos interesaría resaltar algunos de los hallazgos encontrados.

Primero, la prevalencia de cinecoronariografía sin lesiones significativas entre todos los pacientes

Tabla 2. Características al ingreso

Variables	MINOCA (n = 85)	Infarto con lesiones coronarias significativas (n = 621)	p
FC- lpm, mediana (RIC)	78 (70-85)	76 (70-88)	0,833
TAS- mmHg, mediana (RIC)	125 (115-140)	130 (120-150)	0,041
Killip y Kimball de ingreso II o mayor -n (%)	4 (4,7)	97 (15,6)	0,005
FEVI - %, mediana (RIC)	60 (55-64)	53 (41-60)	<0,001
Hematocrito - %, mediana (RIC)	40 (38-43)	41 (37-44)	0,204
RDW - %, mediana (RIC)	13 (12-13,5)	13 (12,5-14)	0,065
Glóbulos blancos/mm ³ - n, mediana (RIC)	8245 (6742-10787)	9388 (7532-11847)	0,009
Glucemia - mg/dl, mediana (RIC)	105 (95-117)	116 (100-139,7)	0,001
Troponina Alta sensibilidad (múltiplos del p99), mediana (RIC)	2,4 (0,8-10,2)	20,2 (4-125,3)	0,001
Creatinina- mg/dl, mediana (RIC)	0,89 (0,70-1,02)	1 (0,82-1,17)	<0,001
Clearance de creatinina - ml/min, mediana (RIC)	88 (70-114)	84 (62,9-109,7)	0,144
Score GRACE, mediana (RIC)	115 (98-139)	135 (113,5-159)	<0,001
Score CRUSADE, mediana (RIC)	23 (14-31)	23 (13-35)	0,556
ECG al ingreso - n (%)			
Sin cambios isquémicos	61 (71,8)	164 (26,4)	0,001
Infradesnivel del ST	7 (8,2)	87 (14)	
Supradesnivel del ST	2 (2,4)	238 (38,3)	
Cambios tipo T	11 (12,9)	85 (13,7)	
Nuevas ondas Q	1 (1,2)	32 (5,2)	
BCR/ritmo de marcapasos	3 (3,5)	15 (2,4)	

BCRI: bloqueo completo de rama izquierda; ERC: enfermedad renal crónica; FC: frecuencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MINOCA: infarto de miocardio sin obstrucciones coronarias significativas; RDW: amplitud de distribución eritrocitaria; RIC: rango intercuartílico; TAS: tensión arterial sistólica

	Sin lesiones	Lesiones NS	p
N (%)	62 (72,9)	23 (27,1)	
Troponina*	2,1 (1,5-5,4)	3,3 (1,0-11,5)	0,483
ECG no isquémico, n(%)	55 (88,7)	17 (73,9)	0,708
Antecedente de EC, n (%)	10 (16)	10 (43,4)	0,002

*Troponina ultrasensible expresada como múltiplo del p99. Mediana (P25-75).

EC: enfermedad coronaria; ECG: electrocardiograma; MINOCA: infarto de miocardio sin obstrucciones coronarias significativas; NS: no significativas.

Tabla 3. Comparación de troponina y ECG en los pacientes con MINOCA según tuvieran o no enfermedad coronaria en la angiografía

internados por SCA en nuestro registro fue de 10,6 %, similar a la reportada por otros registros. Gehrie y cols. registraron una prevalencia del 10 % entre pacientes con SCA sin elevación del segmento ST en un análisis retrospectivo del registro CRUSADE. (13) Tanto en el análisis de los MINOCA del registro retrospectivo ACTION registry-GWTG, (9) como en el extenso metaanálisis de MINOCA de Pasupathy y cols. se describe una incidencia del 6 %. (6) En Argentina, en el registro de SCA CONAREC XVII, 2,8 % de los pacientes

no presentaron lesiones coronarias en la angiografía y 7,7 % tenían lesiones intermedias. (14) En todos estos registros, se puede considerar la descripción de MINOCA como un diagnóstico en evolución o “*working diagnosis*”, es decir que no se discrimina de patologías como el Takotsubo o la miocarditis, o incluso se incluye a las mismas dentro de los MINOCA. En nuestro registro se intentó discriminar además las injurias no isquémicas, y se obtuvo una prevalencia de MINOCA de 8,6 %.

Tabla 4. Complicaciones en la internación

Variables	MINOCA (n = 85)	Infarto con lesiones significativas (n = 621)	p
Insuficiencia renal aguda, n (%)	1 (1,2)	39 (6,3)	0,074
Nefropatía por contraste, n (%)	0	11 (1,8)	0,375
Insuficiencia cardíaca, n (%)	3 (3,5)	75 (12,1)	0,015
Asistencia Ventricular, n (%)	0	17 (2,7)	0,246
Necesidad de ARM, n (%)	0	33 (5,3)	0,024
Fibrilación auricular, n (%)	4 (4,7)	35 (5,6)	1
FV/TV, n (%)	1 (1,2)	32 (5,2)	0,164
Necesidad de marcapasos, n (%)	0	7 (1,1)	1
Reinfarto, n (%)	1 (1,2)	20 (3,2)	0,496
Angina recurrente, n (%)	1 (1,2)	20 (3,2)	0,496
Angioplastia no programada, n (%)	0	9 (1,4)	0,609
ACV/AIT, n (%)	0	6 (1)	1
Muerte/infarto/ACV, n (%)	1 (1,2)	49 (7,9)	0,021
Sangrado BARC 2 o más, n (%)	0	26 (4,2)	0,061
Estadía hospitalaria en días, mediana (RIC)	3 (2-4)	4 (2-7)	<0,001
Muerte, n (%)	0	32 (5,2)	0,024

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; ARM: asistencia respiratoria mecánica; FV: fibrilación ventricular; MINOCA: infarto de miocardio sin obstrucciones coronarias significativas RIC: rango intercuartilo; TV: taquicardia ventricular.

Tabla 5. Medicación al ingreso y al egreso hospitalario

Medicación	Al ingreso	Al alta	p
Aspirina, n (%)	25 (29,4)	62 (72,9)	<0,001
Cualquier iP2Y12, n (%)	5 (5,9)	23 (27,1)	<0,001
Clopidogrel	5 (5,9)	22 (25,9)	
Prasugrel	–	1 (1,2)	
Ticagrelor	–	–	
Anticoagulantes orales, n (%)	8 (9,4)	12 (14,1)	0,476
IECA/ARAI/ARNI, n (%)	40 (47,1)	49 (57,6)	0,219
Beta-bloqueantes, n (%)	26 (30,6)	57 (67,1)	<0,001
Bloqueantes cálcicos, n (%)	10 (11,8)	19 (22,4)	0,101
Nitritos, n (%)	2 (2,4)	7 (8,2)	0,637
Trimetazidina, n (%)	2 (2,4)	10 (11,8)	0,032
Estatinas, n (%)	33 (38,8)	75 (88,2)	<0,001

ARAI: antagonista del receptor de angiotensina II; ARNI: inhibidor dual del receptor de angiotensina II y neprilisina; IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; iP2Y12: inhibidores del receptor plaquetario P2Y12.

Segundo, la mitad de los pacientes con MINOCA de este registro son mujeres. Esta proporción es similar en otros registros y se diferencia claramente de los registros de infarto de miocardio con lesiones epicárdicas significativas, donde la proporción de mujeres es menor. (6,15,16). La edad hallada es similar a la de los pacientes con infarto con lesiones significativas en nuestro registro, y difiere de lo descrito en otros registros donde la edad fue menor en los MINOCA

que en los pacientes con enfermedad coronaria significativa. (9,17)

Tercero, en cuanto a los factores de riesgo coronario clásicos, en nuestro registro se encuentra una prevalencia menor que en los infartos con enfermedad epicárdica. Se destaca especialmente menos prevalencia de diabetes, similar a lo descrito previamente por otros registros de MINOCA. (7,18) En este registro se recabaron además datos de los factores

de riesgo específicos de la mujer, como trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, y factores relacionados con la menopausia, y su prevalencia fue menor que lo descrito en otros registros como el VIRGO, un registro de síndromes coronarios en pacientes de menos de 55 años con especial foco en factores de riesgo no convencionales. (18) Podría existir un sesgo de recolección de datos, vinculado a la no habitualidad en interrogar factores de riesgo específicos de la mujer.

Cuarto, la mayoría de los pacientes con MINOCA se presentaron como SCA sin elevación del segmento ST, con elevación moderada de troponina al ingreso y clínicamente estables. Si bien el riesgo estimado por el *score* GRACE fue moderado, se registró una baja tasa de eventos intrahospitalarios y no se hubo muertes en la internación. Asimismo, no se ha podido corroborar en nuestro registro que la presencia de enfermedad coronaria se relacione con peor pronóstico en el período intrahospitalario como se ha descrito en algún registro, (19) y queda el interrogante del pronóstico en la evolución alejada que esperamos contestar cuando se complete el análisis del seguimiento al año.

Quinto, la mayoría de los pacientes con MINOCA no fueron sometidos a estudios adicionales para determinar su etiología durante la internación. Esto es especialmente llamativo para la resonancia cardíaca, que es considerada central en el diagnóstico del MINOCA y que se realizó en solo el 18,8 % de los pacientes. Se podría pensar que no se llevó a cabo en la internación por falta de disponibilidad en el centro, o incluso para no extender la internación a la espera del estudio en pacientes de bajo riesgo y es posible que se haya realizado luego del alta. Por otro lado, se puede hipotetizar que los estudios de diagnóstico intravascular o las pruebas de vasorreactividad intracoronaria no están extensamente disponibles en nuestro medio y que hay poco uso o desconocimiento de los métodos no invasivos para hacer diagnóstico de vasoespasmos coronarios o de disfunción microvascular, aunque también es cierto que el diagnóstico etiológico del MINOCA se inicia en la internación y muchas veces concluye en el ámbito ambulatorio. El Consenso Argentino de MINOCA, publicado recientemente, puede orientar en el manejo inicial y diagnóstico de estos pacientes. (4) Teniendo en cuenta la baja tasa de estudios realizados en la internación, la población que se describe en este registro podría corresponder más a la de un MINOCA con “diagnóstico en evolución”, que a un MINOCA confirmado.

No obstante, el principal diagnóstico etiológico adscrito por el investigador del centro fue la disfunción microvascular en el 62,1 % de los casos. Según varios estudios que profundizan en la etiología del MINOCA con una combinación del uso de la resonancia cardíaca e imágenes intravasculares, al menos la mitad de los MINOCA se deben a accidente de placa, seguido por el vasoespasmos coronario y luego casos de etiología indeterminada, y son menos frecuentes las diseccio-

nes coronarias espontáneas y las embolias. (19,20) Es posible que haya aún mucho desconocimiento en las causas posibles del MINOCA o confusión con la INOCA (isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva), patología en la que sí es muy frecuente la disfunción microvascular.

Sexto, existe poca evidencia de cuál debería ser el tratamiento óptimo para el MINOCA al alta de la internación índice. La doble antiagregación plaquetaria no ha mostrado reducir eventos y el uso de estatinas, antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y betabloqueantes podría tener un efecto protector. (21-24) En nuestro registro, el uso de doble antiagregación plaquetaria al alta fue significativamente mayor que al ingreso, pero alcanzó solo el 22,9 % de los pacientes, lo que se encuentra en relación con el diagnóstico etiológico asignado. La prevención secundaria con estatinas fue alta y junto con los betabloqueantes, se indicaron significativamente más que al ingreso.

Nuestro registro tiene como fortaleza, el hecho de haber sido diseñado para describir de forma prospectiva el MINOCA, por lo que aporta datos que son difíciles de obtener de análisis retrospectivos de registros ideados con otro objetivo inicial. El seguimiento post alta de los pacientes aportará datos del pronóstico alejado. Se espera que este estudio ayude a generar hipótesis de futuras investigaciones que aclaren el pronóstico y tratamiento óptimo de los pacientes con MINOCA.

LIMITACIONES

Debido a la necesidad de firma de consentimiento informado y el hecho de tratarse de un registro no se puede garantizar la consecutividad de los pacientes incluidos, por lo que la prevalencia encontrada en nuestro trabajo puede no ser una fiel expresión de la realidad. La participación de centros principalmente del área metropolitana de Buenos Aires hace que los datos puedan no ser representativos del resto de la República Argentina. Por otro lado, los estudios anatómicos coronarios fueron evaluados por los investigadores de cada centro y no por un grupo central. De todas maneras, creemos que el registro representa las características de los pacientes hospitalizados en la “vida real”.

CONCLUSIONES

En este registro, los pacientes con MINOCA representan una proporción significativa de aquellos con SCA. La tasa de complicaciones intrahospitalarias, incluida la mortalidad fueron bajas. Impresiona existir una fuerte oportunidad para profundizar los estudios para confirmar este diagnóstico, sus mecanismos fisiopatológicos y su tratamiento.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización del presente trabajo

BIBLIOGRAFÍA

1. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *J Intern Med*. 2013;273:182-5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02591.x>
2. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al; WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. 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>
3. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al; American Heart Association Interventional Cardiovascular Care Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. 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>
4. Charask A, Cohen Arazi H, Rivero M, Allin J, Álvarez J, Campisi R. Consenso de Minoca. Sociedad Argentina de Cardiología. Infarto Agudo de Miocardio sin Enfermedad Coronaria Obstructiva. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:1-34.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
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. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziejewicz A, Kleczyński P, et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47:462-6. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1794-z>
8. 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>
9. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, Hellkamp AS, Chiswell K, Gulati M, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003443. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443>
10. Baine KR, Welsh RC, Alemayehu W, Westerhout CM, Traboulsi D, Anderson T, Brass N, et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study. *Int J Cardiol*. 2018;264:12-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.004>
11. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al; REDCap Consortium. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>
12. Rivero M, Feder J, Procopio G, Gingins M, Souto JM, Villarreal R, y cols. Registro de síndromes coronarios agudos en centros de Argentina. *ReSCAR 2022. Rev Argent Cardiol* 2023;91:205-11. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i3.20631>.
13. Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, Neelon BH, Roe MT, Gibler WB, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: results from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) quality improvement initiative. *Am Heart J*. 2009;158:688-94. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.08.004>
14. Rossler C, Morbidoni J, Santillán ME, Sigal A, Ocampos R, Cattaneo JP, et al. Infarto de miocardio sin lesiones coronarias. Subanálisis del Registro CONAREC XVII [Myocardial infarction without coronary arteries lesions. Insights from the CONAREC XVII Registry]. *Medicina (B Aires)*. 2021;81:375-81.
15. Costabel JP, Zaidel E, Rivero M, Gómez I, Pérez GE, Garmendia C, et al. Registro multicéntrico prospectivo de pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST en centros de alta complejidad. Resultados intrahospitalarios y evolución a 6 meses (Buenos Aires I). *Rev Argent Cardiol* 2020;88:308-16. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i4.18501>
16. Gagliardi J, Charask A, Perna E, D'Imperio H, Bono J, Castillo Costa Y, et al. Encuesta nacional de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en la República Argentina (ARGEN-IAM-ST). *Rev Argent Cardiol* 2016;84:548-57. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i6.9508>
17. Montenegro Sá F, Ruivo C, Santos LG, Antunes A, Saraiva F, Soares F, et al. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: a single-center retrospective study. *Coron Artery Dis*. 2018;29:511-5. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000619>
18. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Sperlus 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>
19. Zeng M, Zhao C, Bao X, Liu M, He L, Xu Y, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of MINOCA Caused by Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Mechanisms Assessed by OCT. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16:521-32. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.023>
20. Reynolds NR, 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>
21. 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>
22. Abdu FA, Liu L, Mohammed AQ, Xu B, Yin G, Xu S, et al. Effect of Secondary Prevention Medication on the Prognosis in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76:678-83. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000918>
23. De Filippo O, Russo C, Manai R, Borzillo I, Savoca F, Gallone G, et al. Impact of secondary prevention medical therapies on outcomes of patients suffering from Myocardial Infarction with NonObstructive Coronary Artery disease (MINOCA): A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2022;368:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.08.034>
24. Bossard M, Gao P, Boden W, Steg G, Tanguay JF, Joyner C, et al. Antiplatelet therapy in patients with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease. *Heart*. 2021;107:1739-47. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-318045>

LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES E INVESTIGADORES, ORDENADOS ALFABÉTICAMENTE

CEMIC: Mirza Rivero, Mayra Meza, Sol Kersten, Carlos Boissonnet.

CEMEP: Gerardo Filippa.

Clínica Olivos: Fernando Guardiani, Sebastian Nani.

Fundación Favaloro: Ernesto Duronto, Gastón Procopio, Camila Marian Abud, Santiago Andrés Ahuad Calvelo.

Hospital Austral: Jorge Bilbao, Nicolás Torres.

Hospital Británico: Mauro Gingsins, Gisela Gomez, Federico Deveter.

Hospital de Clínicas: Sandra Swieszkowski, Martin Aladio, Maia Matsudo.

Hospital Durand: Valentín Roel.

Hospital Naval: Guillermo Perez.

ICBA: Juan P Costabel, Julian Feder, Alan Sigal.

Instituto Médico de la Ribera: Valerio Pessano, Juan Pablo Larralde

Sanatorio Anchorena San Martín: Leandro Rodriguez. Juan Manuel Souto.



Sanatorio Finochietto: Diego Crippa.

Sanatorio Güemes: Ricardo Villareal, Joaquín Perea, Agustina Saucedo, Elena Vargas.

Sanatorio Trinidad de Palermo: Federico Cardone.

Caracterización del tejido miocárdico a través de imágenes de densidad electrónica: relación con el sexo y factores de riesgo cardiovascular

Myocardial Tissue Characterization Using Electron Density Imaging: Relationship with Sex and Cardiovascular Risk Factors

GASTÓN A. RODRÍGUEZ-GRANILLO¹, MTSAC, , BIBIANA RUBILAR¹, MTSAC, LUCIA FONTANA¹, , NAHIR LUNA¹, SARAH GARRON-ARIAS¹, PEDRO LYLYK¹, , ROSANA POGGIO², 

RESUMEN

Introducción: Las imágenes de densidad electrónica (DE) podrían detectar diferencias miocárdicas tisulares no distinguibles mediante la tomografía computarizada (TC) convencional sin contraste.

Objetivos: Evaluar si existen diferencias de DE miocárdica asociadas al sexo, y de estar presentes, su relación con factores de riesgo cardiovascular o calcificación coronaria.

Material y métodos: Los pacientes pertenecían a un estudio prospectivo observacional de centro único que incluyó sujetos asintomáticos entre 50 y 75 años, derivados para realizar una TC de tórax de baja dosis. Todas las imágenes se obtuvieron mediante un equipo de TC espectral dual, y fueron evaluadas utilizando imágenes de TC convencional (120 kVp) y de DE.

Resultados: Se incluyó un total de 171 pacientes. La atenuación miocárdica no estuvo relacionada con el sexo o factores de riesgo coronarios (todos con $p > 0,05$), mientras que el porcentaje de densidad electrónica respecto del agua (%EDW, por su sigla en inglés) fue significativamente mayor en la población masculina ($p < 0,0001$), y en los pacientes con diabetes ($p = 0,007$), hipertensión ($p = 0,004$) y obesidad ($p = 0,004$). La extensión de la calcificación coronaria no estuvo relacionada ni con la atenuación ni con la DE miocárdicas. En el análisis univariado, el sexo masculino fue la única variable asociada a un %EDW elevado ($p = 0,011$), mientras que la edad, la diabetes, la obesidad, el tabaquismo, la hipertensión y el score CACSIS (score de calcificación de las arterias coronarias), no. Un modelo de regresión logística que incluyó sexo, obesidad, diabetes e hipertensión, identificó al sexo masculino como el único predictor independiente de %EDW elevado (OR 2,51, IC 95% 1,23-5,34, $p = 0,016$).

Conclusiones: En este estudio, las imágenes de DE identificaron diferencias en el tejido miocárdico que la TC convencional fue incapaz de discriminar, con un mayor %EDW en hombres y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. El sexo masculino fue el único predictor independiente de %EDW elevado.

Palabras clave: Tomografía computarizada - Energía dual - Espectral - Género - Calcificación coronaria.

ABSTRACT

Background: Electron density (ED) imaging might be able to detect myocardial tissue differences indistinguishable for conventional non-contrast computed tomography (CT).

Objectives: To evaluate whether there are differences in myocardial ED associated with sex, and if present, their relationship with cardiovascular risk factors or coronary calcification.

Methods: Patients were participants of a prospective single center observational study comprising asymptomatic subjects between 50 and 75 years old, referred for a low-dose chest CT. All images were obtained using a dual-layer detector spectral CT, and evaluated using conventional CT (120 kVp) and ED images.

Results: A total of 171 patients were included. Myocardial attenuation was not related to sex or coronary risk factors (all $p > 0.05$), whereas the percent electron density relative to water (%EDW) was significantly higher among males ($p < 0.0001$), and patients with diabetes ($p = 0.007$), hypertension ($p = 0.004$), and obesity ($p = 0.004$). The extent of coronary artery calcification was unrelated to neither the myocardial attenuation, nor the myocardial ED. At univariate analysis, male sex

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:119-125. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20752>

Recibido: 02/02/2024 - Aceptado: 14/03/2024

Dirección para correspondencia: Gastón A. Rodríguez-Granillo: Instituto Medico ENERI, Clínica La Sagrada Familia. Av. Libertador 6647 (C1428ARJ), Buenos Aires, Argentina. Telephone: +541140147000 - Email: grodriguezgranillo@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Instituto Medico ENERI, Clínica La Sagrada Familia, Buenos Aires

² MultiPLAI Health LTD, UK

was the only variable associated with a high %EDW ($p = 0.011$), whereas age, diabetes, obesity, smoking, hypertension, and CACSIS (coronary artery calcification segment involvement score), were not. Logistic regression analysis including sex, obesity, diabetes, and hypertension in the model, identified male sex as the only independent predictor of a high %EDW (OR 2.51, 95%CI 1.23-5.34, $p=0.016$).

Conclusions: In this study, ED imaging identified myocardial tissue differences that conventional CT was unable to discriminate, with a higher %EDW in men and in patients with cardiovascular risk factors. Male sex was the only independent predictor of a high %EDW

Key words: Computed tomography - Dual energy - Spectral - Gender - Coronary calcification

INTRODUCCIÓN

Después de décadas de baja representación femenina en la mayoría de los estudios clínicos, hay un interés creciente en la evaluación de los fenotipos cardiovasculares distintivos de hombres y mujeres. (1)

Además de un perfil de riesgo y presentación clínica diferentes, y mayor susceptibilidad a daño miocárdico asociado a estrés psicológico, las mujeres tienen menos calcificación coronaria, mayor tasa de enfermedad microvascular, y un perfil de hipercoagulabilidad más elevado, indicando en ellas el rol de la enfermedad no obstructiva. (2-4) Además, independientemente de arterias coronarias epicárdicas más pequeñas (ajustado por superficie corporal), las mujeres poseen una perfusión miocárdica en reposo y un volumen de sangre miocárdica más alto en comparación con los hombres. (5) De hecho, la diferencia entre géneros persiste aún entre las personas ancianas, donde los hombres presentan mayor calcificación coronaria y carga total de placa coronaria, a pesar de, interesantemente, mostrar una extensión similar de calcificación extra coronaria. (6,7)

Actualmente, la caracterización del tejido miocárdico utilizando tomografía computarizada (TC) requiere contraste yodado. No obstante, la densidad electrónica (DE) de los átomos que componen los tejidos, normalizados a agua pura, puede ser estimada directamente utilizando una tomografía espectral de capa dual, sin modificar los protocolos de adquisición. (8) Estudios previos han sugerido un valor incremental de imágenes de DE sin contraste por encima de la evaluación con contraste yodado para la caracterización de tejidos, aunque de acuerdo con nuestro conocimiento, no se han explorados datos sobre DE miocárdica. (9-11) Por lo tanto, formulamos la hipótesis de que las imágenes de DE podrían detectar diferencias desapercibidas por la TC sin contraste convencional. Para confirmarlo, se evaluaron diferencias en la DE miocárdica asociadas con el sexo, y de estar presentes, su relación con factores de riesgo cardiovascular o calcificación coronaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población del estudio

Los pacientes pertenecían a un estudio prospectivo observacional de centro único que exploró la capacidad de una prueba de *screening* de transcriptoma de sangre entera asistido por *deep learning* para detectar calcio coronario, cuyo análisis principal (transcriptoma) será informado

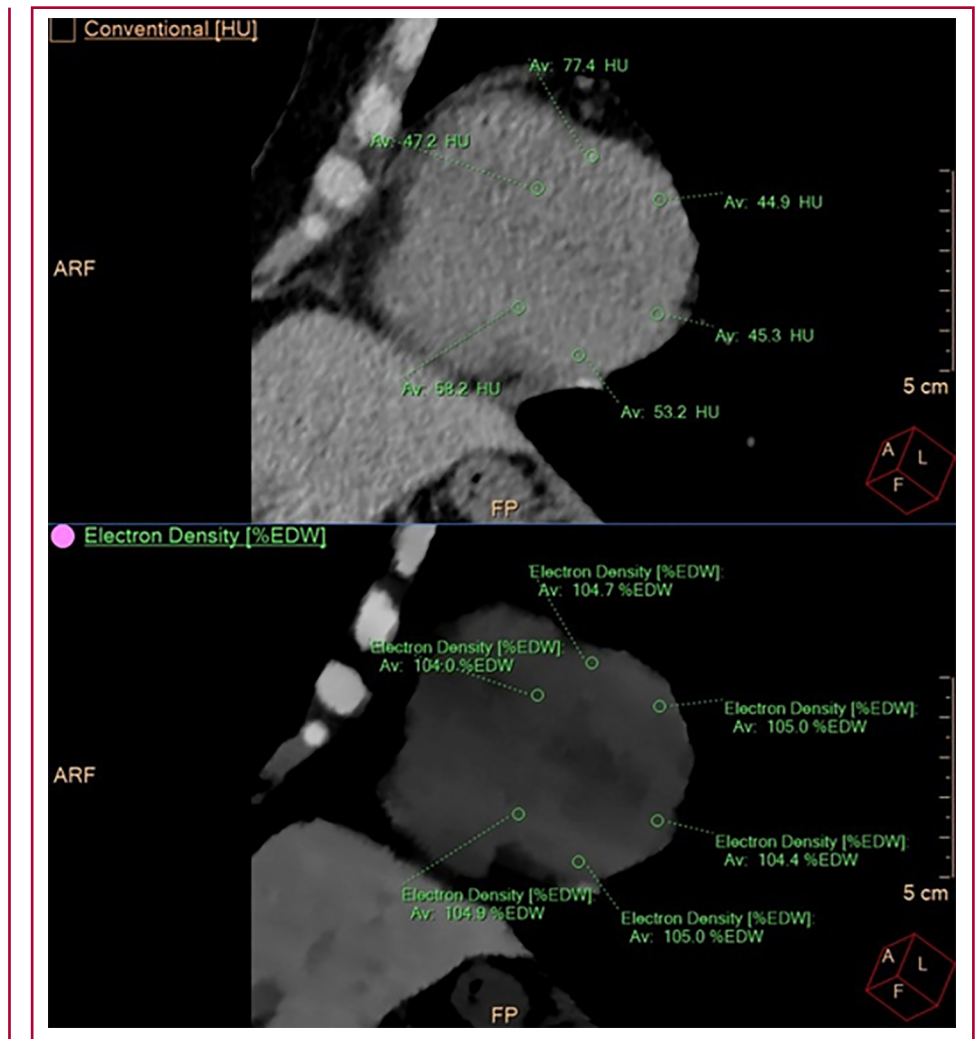
independientemente. La población del estudio comprendió 200 voluntarios asintomáticos (hombres entre 40 y 75 años, y mujeres entre 50 y 75 años), o pacientes derivados para la realización de una TC de tórax de baja dosis por tabaquismo. Los principales criterios de exclusión fueron antecedentes de insuficiencia cardíaca, renal o hepática, infarto de miocardio previo, revascularización coronaria previa o enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar activa, tratamiento de inmunosupresión o enfermedad maligna en tratamiento actual, e infección por COVID-19 en los últimos tres meses. Para evitar diferencias de edad, los hombres menores de 50 años también fueron excluidos de la presente investigación.

Adquisición de imágenes y análisis

Todas las imágenes se obtuvieron con un equipo de TC dual (IQon Spectral CT, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) empleando los siguientes parámetros: colimación $64 \times 0,625$ mm; voltaje del tubo 120 kV; corriente 70-140 mA basada en el tamaño del paciente; tiempo de rotación 270 ms; y espesor de corte 2 mm. En todos los casos se utilizaron modulación de la dosis (Modulación 3D) y reconstrucción iterativa híbrida (iDose 5). El tomógrafo permitió la extracción de datos espectrales utilizando detectores de doble capa, la capa interna a base de itrio de baja densidad para la detección de bajas energías, y la capa externa un centellador de oxisulfuro de gadolinio de alta densidad para detectar energías más altas. La estimación de la DE con este equipo está basada en un modelo de 2 bases que comprende la combinación de los efectos Compton y fotoeléctrico, con predominio del componente del efecto Compton. Las imágenes fueron evaluadas utilizando vista multiparamétrica lado a lado de TC convencional (120 kVp) y de imágenes de DE, y fueron analizadas offline por un experto en imágenes cardíacas ciego a todos los datos demográficos y clínicos. Todas las imágenes fueron evaluadas usando reconstrucciones multiplanares promediadas de vistas de eje corto (asistidas por marcadores adyacentes que incluían el surco interventricular anterior y posterior, y las venas y arterias coronarias) ajustando el ancho y nivel de la ventana de acuerdo con el criterio del observador. Mediante el uso del modelo de 16 segmentos de la American Heart Association, se ubicaron regiones de interés (RDI) en los dieciséis segmentos miocárdicos (Figura 1), comenzando con aquellos que involucraban las paredes lateral, anterior e inferior, y finalmente la pared septal. Se puso cuidado en evitar áreas con artefactos de tipo de banda uniforme. Luego, se calcularon la media de las unidades Hounsfield (UH) y la media del porcentaje de DE respecto del agua (%EDW, por su sigla en inglés). Es de notar que las RDI fueron automáticamente colocadas, e idénticas en tamaño y ubicación en ambas configuraciones (convencional y DE, Figura 1).

Asimismo, se evaluó la relación entre la DE miocárdica y la extensión de la calcificación coronaria. Para ello, se examinó la presencia de cualquier calcificación y se obtuvo un *score* para cada paciente de acuerdo con el número de vasos y segmentos comprometidos (CACSIS). (12)

Fig. 1. Vista de eje corto lado a lado de tomografía computada convencional (panel superior) e imagen de densidad electrónica (DE) (panel inferior). Media de unidades Hounsfield (UH) y porcentaje de DE respecto del agua (%EDW) calculada utilizando regiones de interés (RDI) ubicadas en los dieciséis segmentos ventriculares. Se puede apreciar la colocación exacta y el tamaño de cada RDI.



Consideraciones éticas

El protocolo del estudio estuvo de acuerdo con la declaración de Helsinki y enmiendas posteriores. El mismo fue aprobado por el comité de ética (código de registro 4230 de CEI FLENI) y todos los pacientes dieron por escrito su consentimiento informado.

Análisis estadístico

Las variables discretas se expresan como cuentas y porcentajes, y las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar o mediana (rango intercuartílico, RIC) para distribuciones no uniformes. Las comparaciones entre grupos de variables continuas se realizaron utilizando la prueba de t para muestras independientes, análisis de la varianza de una vía (ANOVA), o la prueba de Mann-Whitney U, mientras que las comparaciones de variables categóricas se realizaron empleando la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi-cuadrado (grupos múltiples). Se desarrolló un modelo de regresión logística múltiple para identificar predictores independientes de un %EDW aumentado, utilizando el percentil 75 de %EDW como variable dependiente. Un cardiólogo independiente reevaluó los segmentos miocárdicos en un conjunto de 20 casos (320 segmentos) seleccionados al azar, y el acuerdo entre observadores se analizó empleando coefi-

cientes de correlación intraclass (CCI; acuerdo absoluto de un modelo de efecto aleatorio de 2 vías, y medición promedio) con intervalos de confianza de 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS, versión 22.0 (Chicago, Illinois, USA). Un valor de p a dos colas menor que 0,05 indicó significación estadística.

RESULTADOS

Se enrolaron 200 pacientes en el estudio principal entre junio y octubre de 2021, de los cuales se excluyeron 29 hombres menores de 50 años para lograr una comparación etaria balanceada, lo que llevó a un total de 171 pacientes (77 hombres y 94 mujeres) analizados. La edad media fue de $63,2 \pm 6,8$ años, sin diferencias entre los grupos (hombres $60,4 \pm 6,9$ años vs. mujeres $60,0 \pm 6,8$ años, $p = 0,714$). No se identificaron diferencias significativas entre grupos respecto de las tasas de diabetes ($p = 0,282$), tabaquismo ($p = 0,334$), e hipercolesterolemia ($p = 0,076$), mientras que los hombres mostraron una mayor prevalencia de hipertensión (53 % vs. 34 %, $p = 0,012$) y obesidad (48 %

vs. 31 %, $p = 0,034$). En comparación con las mujeres, los hombres tuvieron una mayor extensión de calcificación coronaria (score CACSIS: hombres: $2,34 \pm 2,9$ vs. mujeres $1,38 \pm 2,3$, $p = 0,016$).

Relación entre atenuación miocárdica y %EDW, y factores de riesgo

Los niveles de atenuación miocárdica (UH) no estuvieron relacionados con el sexo o con los factores de riesgo coronarios (Tabla 1), mientras que el %EDW fue significativamente mayor entre los hombres ($104,5 \pm 0,2$ %EDW vs. $104,3 \pm 0,2$ %EDW, $p < 0,0001$). A pesar de las estrechas diferencias, no hubo superposición entre las barras de error calculadas en los intervalos de confianza del 95 % de la media poblacional (Figura 2).

El %EDW también fue mayor en pacientes con diabetes ($104,5 \pm 0,2$ %EDW vs. $104,4 \pm 0,2$ %EDW, $p = 0,007$), hipertensión ($104,5 \pm 0,2$ %EDW, vs. $104,4 \pm 0,2$ %EDW, $p = 0,001$), y obesidad ($104,5 \pm 0,2$ %EDW, vs. $104,4 \pm 0,2$ %EDW, $p = 0,004$). La hipercolesterolemia ($p = 0,722$), los antecedentes de tabaquismo ($p = 0,503$), y el tratamiento con estatinas ($p = 0,184$) no estuvieron relacionados con la DE miocárdica. Luego de discriminar por categorías de índice de masa corporal (IMC < 25 kg/m²; $25-29,9$ kg/m²; ≥ 30 kg/m²), los niveles de atenuación miocárdica no estuvieron relacionados al sexo entre los pacientes con peso normal ($p = 0,242$), sobrepeso ($p = 0,913$), u obesidad ($p = 0,445$); mientras que la DE fue significativamente más alta entre los hombres independientemente del IMC (peso normal: $104,5 \pm 0,2$ %EDW vs. $104,3 \pm 0,2$ %EDW, $p = 0,046$;

	UH miocárdicas	%EDW miocárdico
Sexo		
Hombres (n = 77)	46,2 ± 2,2	104,5 ± 0,2
Mujeres (n = 94)	45,7 ± 2,6	104,3 ± 0,2
Valor de p	0,182	<0,0001
Diabetes		
Sí (n = 25)	46,4 ± 2,6	104,5 ± 0,2
No (n = 146)	45,9 ± 2,4	104,4 ± 0,2
Valor de p	0,343	0,007
Hipercolesterolemia		
Sí (n = 54)	45,6 ± 2,4	104,4 ± 0,2
No (n = 116)	46,1 ± 2,5	104,4 ± 0,2
Valor de p	0,220	0,722
Hipertensión		
Sí (n = 73)	45,9 ± 2,3	104,5 ± 0,2
No (n = 98)	46,0 ± 2,5	104,4 ± 0,2
Valor de p	0,653	0,001
Obesidad		
Sí (n = 66)	45,9 ± 2,7	104,5 ± 0,2
No (n = 105)	46,0 ± 2,3	104,4 ± 0,2
Valor de p	0,796	0,004
Tabaquismo		
Sí (n = 33)	45,6 ± 2,1	104,4 ± 0,2
No (n = 138)	46,0 ± 2,5	104,4 ± 0,2
Valor de p	0,323	0,503
Calcificación coronaria		
CACSIS 0 (n = 82)	46,1 ± 2,3	104,4 ± 0,2
CACSIS 1-3 (n = 51)	45,6 ± 2,8	104,5 ± 0,3
CACSIS ≥ 4 (n = 38)	46,1 ± 2,2	104,4 ± 0,2
Valor de p	0,556	0,382

Tabla 1. Niveles de atenuación miocárdica (unidades Hounsfield, UH) y porcentaje de densidad electrónica respecto del agua (%EDW) de acuerdo con el sexo, factores de riesgo y calcificación coronaria

CACSIS: score de calcificación de las arterias coronarias

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar

sobrepeso: $104,5 \pm 0,2$ %EDW vs. $104,4 \pm 0,2$ %EDW, $p = 0,002$; y obesidad: $104,6 \pm 0,3$ %EDW vs. $104,4 \pm 0,2$ %EDW, $p = 0,006$). La extensión de la calcificación coronaria no estuvo relacionada ni a la atenuación miocárdica ($p = 0,554$), ni a la DE miocárdica ($p = 0,382$). Cuando se discriminó en terciles (Tabla 2), se identificó una

relación significativa entre %EDW y sexo ($p < 0,0001$), diabetes ($p = 0,038$), e hipertensión ($p = 0,049$).

Respecto de la reproducibilidad, la fiabilidad interobservador fue modesta al evaluar por niveles de atenuación miocárdica (CCI 0,58, IC95% -0,07-0,83) y buena al considerar %EDW (CCI 0,86, IC 95% 0,64-0,94).

Fig. 2. Porcentaje de densidad electrónica miocárdica respecto del agua (%EDW) discriminada por sexo.

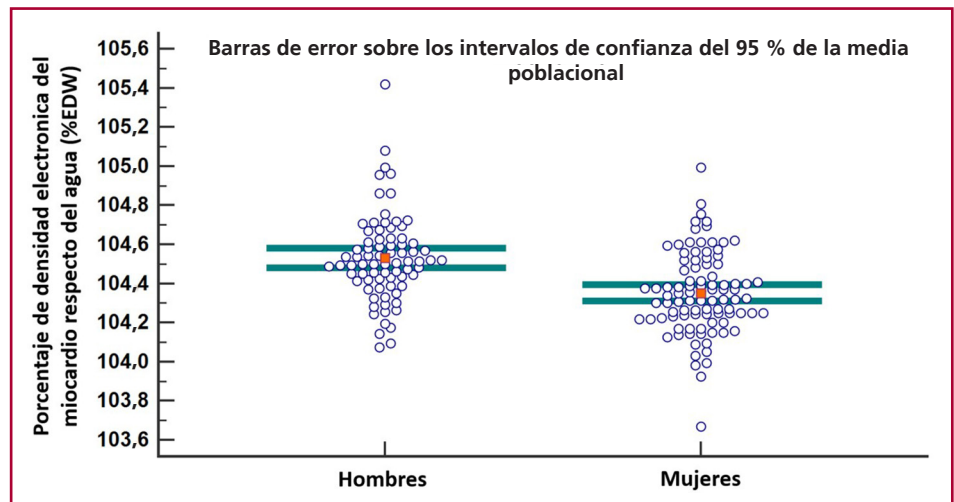


Tabla 2. Frecuencia de distribución de sexo, factor de riesgo y calcificación coronaria de acuerdo con terciles de densidad electrónica miocárdica (%EDW)

	Tercilo inferior %EDW	Tercilo medio %EDW	Tercilo superior %EDW	Valor de p
Sexo				<0,0001
Hombres (n = 77)	11 (14 %)	31 (40 %)	35 (46 %)	
Mujeres (n = 94)	46 (49 %)	28 (30 %)	20 (21 %)	
Diabetes				0,038
Si (n = 25)	3 (12 %)	10 (40 %)	12 (48 %)	
No (n = 146)	54 (37 %)	49 (34 %)	43 (30 %)	
Hipercolesterolemia				0,674
Si (n = 54)	18 (33 %)	21 (39 %)	15 (28 %)	
No (n = 116)	39 (40 %)	38 (33 %)	39 (34 %)	
Hipertensión				0,049
Si (n = 73)	18 (25 %)	25 (34 %)	30 (41 %)	
No (n = 98)	39 (40 %)	34 (35 %)	25 (26 %)	
Obesidad				0,072
Si (n = 66)	18 (27 %)	20 (30 %)	28 (42 %)	
No (n = 105)	39 (37 %)	39 (37 %)	27 (26 %)	
Tabaquismo				0,464
Si (n = 33)	11 (33 %)	14 (42 %)	8 (24 %)	
No (n = 138)	46 (33 %)	45 (33 %)	47 (34 %)	
Calcificación coronaria				0,485
CACSIS 0 (n = 82)	32 (39 %)	26 (32 %)	24 (29 %)	
CACSIS 1-3 (n = 51)	14 (28 %)	17 (33 %)	20 (39 %)	
CACSIS ≥ 4 (n = 38)	11 (29 %)	16 (42 %)	11 (29 %)	

CACSIS: score de calcificación de las arterias coronarias

Predictores de densidad electrónica miocárdica elevada

En el análisis univariado, el sexo fue la única variable asociada con un %EDW alto ($p = 0,011$), mientras que la edad ($p = 0,702$), la diabetes ($p = 0,154$), la obesidad ($p = 0,073$), el tabaquismo ($p = 0,454$), la hipertensión ($p = 0,421$), y CACSIS ($p = 0,842$), no. En el análisis de regresión logística que incluyó sexo, obesidad, diabetes e hipertensión en el modelo, el sexo masculino fue identificado como el único predictor independiente de un %EDW elevado (OR 2,51, IC95% 1,23-5,34, $p = 0,016$), mientras que la obesidad (OR 1,97, IC95% 0,91-4,14, $p = 0,0823$), la diabetes (OR 1,89, IC95% 0,76-5,02, $p = 0,206$), y la hipertensión (OR 1,53, IC95% 0,74-3,46, $p = 0,284$) se mantuvieron fuera del modelo.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro estudio fue la identificación de diferencias significativas asociadas al sexo en la DE miocárdica, habiéndose encontrado que el sexo masculino es el único predictor independiente de %EDW elevado. Asimismo, la DE miocárdica fue significativamente más alta en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, indicativo de un proceso fisiopatológico común. Es interesante notar que los niveles de atenuación estimados utilizando TC convencional fueron incapaces de detectar dichas asociaciones.

El corazón de las mujeres no es un corazón como el del hombre, pero más pequeño. Como se mencionó anteriormente, diversos estudios han identificado diferencias fenotípicas sustanciales entre hombres y mujeres que exceden los aspectos estructurales y funcionales más comunes, incluyendo la estructura microestructural aún a nivel celular, metabólico y eléctrico. (13-16)

Nuestros hallazgos están en línea con los resultados de una extensa cohorte de participantes sanos proveniente de un banco de datos, entre los cuales se evaluó el perfil radiómico de resonancia magnética cardiovascular. En ese estudio, tanto el sexo masculino como los factores de riesgo cardiovascular se asociaron con un miocardio más atenuado y menos complejo texturalmente. Notablemente, en concordancia con nuestros hallazgos, Raisi-Estabragh y cols. identificaron a la diabetes y la hipertensión como los factores de riesgo con las asociaciones más estrechas con características específicas de la estructura del ventrículo izquierdo, no así el tabaquismo. (17) Notablemente, no encontramos una relación entre la extensión de la calcificación coronaria y la DE miocárdica, aunque nuestros hallazgos no abordaron el efecto en la DE miocárdica de lesiones que limitan el flujo.

La configuración de doble capa de tomógrafos de fuente única como el utilizado en el presente estudio permite obtener simultáneamente datos espectrales y una reducción significativa del ruido de la imagen (reflejado en este estudio por una desviación estándar

extremadamente baja) sin afectar el flujo de trabajo de rutina del equipo de TC y lo hace compatible para reconstrucción retrospectiva. (18, 19) Durante décadas, el principal propósito de las imágenes de DE fue la planificación de la terapia de radiación, aunque la TC de energía única requiere curvas de calibración específicas para el cálculo de dosis realizado por físicos-médicos expertos. (20) A su vez, la TC de energía dual permite el cálculo directo de la DE a nivel de los vóxeles. En un estudio de fantasmas que usó el mismo equipo de TC espectral de doble capa, Hua y cols. demostraron mediciones de DE muy exactas comparadas con los valores espectrales, con una mediana de desviación para todos los insertos de tejido de entre 0,1% y 1,1%. En concordancia con nuestros hallazgos, este error despreciable podría explicar en algún grado el valor incremental de la DE sobre la TC convencional para detectar cambios sutiles entre tejidos que solo podrían obtenerse utilizando imágenes incrementadas por contraste. Es de destacar que en el estudio de Hua y cols. todos los tejidos cerca de la DE del agua (adiposo, cerebro, mama e hígado) se separaron muy bien, y los resultados no fueron sensibles a parámetros de adquisición o reconstrucción. (21)

Este efecto aparentemente sincrónico del sexo masculino y los factores de riesgo cardiovascular podría potencialmente estar relacionado con un proceso fisiopatológico compartido como la fibrosis, o al contenido de agua o grasa, aunque la interpretación de nuestros resultados en este respecto debería ser cauta ya que no ofrece explicaciones acerca de los mecanismos fisiopatológicos relacionados con las diferencias observadas. (8) Frente a esto, a pesar de las diferencias significativas entre sexos y la relación con factores de riesgo, se debe admitir que la relevancia clínica de nuestros resultados es incierta. No obstante, de ser confirmados, nuestros resultados sugieren que la DE podría convertirse en el futuro en una herramienta no sofisticada valiosa para la caracterización del tejido miocárdico a través de la TC sin contraste.

Se debe enfatizar que no resulta claro si la discriminación mejorada comparada con las imágenes convencionales estuvo relacionada con el valor intrínseco de las imágenes de DE, o a la casi total falta de ruido de la imagen y error mínimo asociados a dicho enfoque. (8) En cuanto a esto, un estudio previo ha mostrado que en comparación con otros parámetros espectrales tales como el número Z efectivo, las imágenes de DE tienen la desviación más baja (dentro del 1%) de los insertos de fantasmas. (21) También se debe reconocer que nuestros resultados podrían estar influenciados por la desafiante reconstrucción multiplanar y la ubicación de RDI en las imágenes sin contraste. Finalmente, a pesar de que el efecto de artefactos de movimiento para imágenes no coronarias es leve, son necesarios estudios futuros para confirmar nuestros hallazgos utilizando imágenes de DE gatilladas por ECG. (22,23)

En conclusión, las imágenes de DE fueron capaces de identificar diferencias del tejido miocárdico que

la TC convencional no consiguió discriminar, con un %EDW más elevado en hombres y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Declaración de conflictos de interés

El Dr. Gastón A. Rodríguez-Granillo declara honorarios de consultor de MultiplAI Health, Caristo Diagnostics, Fundación INICIAR, y RDCOM. La Dra. Rosana Poggio es empleada de MultiplAI Health. Ninguno de los otros autores tiene conflictos de interés relacionados al contenido de este manuscrito.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web)

Financiamiento

MultiplAI Health.

BIBLIOGRAFÍA

- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Mar 3;141:e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.
- Reynolds HR, Picard MH, Spertus JA, Peteiro J, Lopez Sendon JL, Senior R, et al. Natural History of Patients With Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: The CIAO-ISCHEMIA Study. *Circulation*. 2021;144:1008-23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046791>.
- Kott KA, Morel-Kopp MC, Vernon ST, Takagi Y, Di Bartolo BA, Peter K, Y et al. Association of Global Coagulation Profiles With Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis: A Sex Disaggregated Analysis From the BioHEART-CT Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020604. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020604>.
- Vaccarino V, Wilmot K, Al Mheid I, Ramadan R, Pimple P, Shah AJ, et al. Sex Differences in Mental Stress-Induced Myocardial Ischemia in Patients With Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003630. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003630>.
- Nickander J, Themudo R, Sigfridsson A, Xue H, Kellman P, Ugander M. Females have higher myocardial perfusion, blood volume and extracellular volume compared to males - an adenosine stress cardiovascular magnetic resonance study. *Sci Rep*. 2020;10:10380. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67196-y>.
- Lee SE, Sung JM, Andreini D, Al-Mallah MH, Budoff MJ, Cademartiri F, et al. Sex Differences in Compositional Plaque Volume Progression in Patients With Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:2386-96. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.06.034>.
- Rodríguez-Granillo GA, Campisi R, Reynoso E, Capunay C, Carrasosa P. Atherosclerotic plaque burden evaluated from neck to groin: effect of gender and cardiovascular risk factors. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35:907-15. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1512-0>.
- Mei K, Ehn S, Oechsner M, Kopp FK, Pfeiffer D, Fingerle AA, et al. Dual-layer spectral computed tomography: measuring relative electron density. *Eur Radiol Exp*. 2018;2:20. <https://doi.org/10.1186/s41747-018-0051-8>.
- Nagano H, Takumi K, Nakajo M, Fukukura Y, Kumagai Y, Jinguji M, et al. Dual-Energy CT-Derived Electron Density for Diagnosing Metastatic Mediastinal Lymph Nodes in Non-Small Cell Lung Cancer: Comparison With Conventional CT and FDG PET/CT Findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;218:66-74. <https://doi.org/10.2214/AJR.21.26208>.
- Kaichi Y, Tatsugami F, Nakamura Y, Baba Y, Iida M, Higaki T, et al. Improved differentiation between high- and low-grade gliomas by combining dual-energy CT analysis and perfusion CT. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11670. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011670>.
- Onishi S, Fujioka C, Kaichi Y, Amatya VJ, Ishifuro M, Takeshima Y, et al. Utility of dual-energy CT for predicting the vascularity of meningiomas. *Eur J Radiol*. 2020;123:108790. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.108790>.
- Ferencik M, Pencina KM, Liu T, Ghemigian K, Baltrusaitis K, Massaro JM, et al. Coronary Artery Calcium Distribution Is an Independent Predictor of Incident Major Coronary Heart Disease Events: Results From the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e006592. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.006592>.
- Peirlinck M, Sahli Costabal F, Kuhl E. Sex Differences in Drug-Induced Arrhythmogenesis. *Front Physiol* 2021;12:708435. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.708435>
- Wittnich C, Tan L, Wallen J, Belanger M. Sex differences in myocardial metabolism and cardiac function: an emerging concept. *Eur J Physiol* 2013;465:719-29. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1232-1>
- Parks RJ, Howlett SE. Sex differences in mechanisms of cardiac excitation-contraction coupling. *Pflugers Archiv*. *Eur J Physiol* 2013;465:747-63. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1233-0>
- Walker CJ, Schroeder ME, Aguado BA, Anseth KS, Leinwand LA. Matters of the heart: Cellular sex differences. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;160:42-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.04.010>
- Raisi-Estabragh Z, Jaggi A, Gkontra P, McCracken C, Aung N, Munroe PB, et al. Cardiac Magnetic Resonance Radiomics Reveal Differential Impact of Sex, Age, and Vascular Risk Factors on Cardiac Structure and Myocardial Tissue. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:763361. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.763361>.
- Abdullayev N, Große Hokamp N, Lennartz S, Holz JA, Roman Z, Pahn G, et al. Improvements of diagnostic accuracy and visualization of vertebral metastasis using multi-level virtual non-calcium reconstructions from dual-layer spectral detector computed tomography. *Eur Radiol* 2019;29:5941-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06233-5>
- Ehn S, Sellerer T, Muenzel D, Fingerle AA, Kopp F, Duda M, et al. Assessment of quantification accuracy and image quality of a full-body dual-layer spectral CT system. *J Appl Clin Med Phys*. 2018;19:204-17. <https://doi.org/10.1002/acm2.12243>.
- Guan H, Yin FF, Kim JH. Accuracy of inhomogeneity correction in photon radiotherapy from CT scans with different settings. *Phys Med Biol* 2002;47:N223-31. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/17/402>
- Hua CH, Shapira N, Merchant TE, Klahr P, Yagil Y. Accuracy of electron density, effective atomic number, and iodine concentration determination with a dual-layer dual-energy computed tomography system. *Med Phys* 2018;45:2486-97. <https://doi.org/10.1002/mp.12903>. <https://doi.org/10.1148/ryct.2019190008>
- Nuffer Z, Baran TM, Krishnamoorthy V, Kaproth-Joslin K, Chaturvedi A. Accuracy of Non-Electrocardiographically Gated Thoracic CT Angiography for Right Atrial and Right Ventricular Enlargement. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2019;1:e190008.
- Rodríguez-Granillo GA, Colla J, Fontana L, Diluca P, Cirio J, Lylyk P. Non-Contrast Electron Density Detection of Pulmonary Thromboembolism and Myocardial Infarction. *Rev Argent Cardiol* 2024;92:79-81. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.v92.i1.20733>

Diferencia en las distintas funciones de las lipoproteínas de alta densidad en respuesta a la infección por SARS-CoV-2

Differential Functions of High-density Lipoproteins in Response to SARS-CoV-2 Infection

BELÉN DAVICO¹, MAXIMILIANO MARTÍN¹, EZEQUIEL LOZANO CHIAPPE¹, RODRIGO ESPARZA IRAOLA², MTSAC,
MARINA MARCHESINI², MTSAC; MARÍA PÉREZ², LEONARDO GÓMEZ ROSSO¹, LAURA BOERO¹, GUSTAVO GIUNTA², MTSAC,
FERNANDO BRITES¹.

RESUMEN

Introducción: El síndrome post COVID (SPC), que se caracteriza por síntomas que se extienden superando las 4 semanas post-infección, podría desencadenar aumento en el riesgo cardiovascular. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) presentan funciones antiaterogénicas, como su capacidad para promover el transporte inverso del colesterol (TIC) y su actividad antioxidante, en la que es clave la enzima paraoxonasa 1 (PON 1).

Objetivo: Evaluar funcionalidad de HDL en pacientes con SPC comparados con pacientes asintomáticos (PA) y controles.

Material y métodos: Se incluyeron 9 individuos con SPC, 18 PA y 10 controles. Se midieron el hemograma, el perfil lipoproteico básico, las apolipoproteínas A-I y B, y marcadores inflamatorios por métodos automatizados. La actividad de PON 1 se evaluó empleando un método espectrofotométrico y los 3 pasos del TIC, eflujo de colesterol (ECC), y actividades de lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT) y proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP), por métodos radiométricos.

Resultados: No se observaron diferencias en sexo, edad, ni parámetros generales. El grupo PA presentó mayor actividad PON que los controles (94 ± 76 vs. 183 ± 111 vs. 148 ± 58 nmol/mL.min, en controles, PA y SPC, respectivamente; $p=0,049$). No se observaron diferencias en el TIC. El ECC ($r=-0,45$; $p=0,049$) y CETP ($r=-0,38$; $p=0,028$) correlacionaron negativamente con el índice neutrófilos/linfocitos. LCAT correlacionó inversamente con la ferritina ($r=-0,34$; $p=0,046$).

Conclusiones: El incremento de PON 1 en el grupo PA representaría un mecanismo de defensa frente al estrés oxidativo post-infección. Todos los pasos del TIC mostraron una correlación negativa con marcadores inflamatorios. Nuestros resultados podrían explicar, en parte, el vínculo entre COVID y aterosclerosis.

Palabras clave: Síndrome post COVID - HDL - Lipoproteínas - Estrés oxidativo

ABSTRACT

Background: Post-COVID syndrome (PCS), characterized by symptoms that persist for more than 4 weeks after initial infection, could increase cardiovascular risk. High-density lipoproteins (HDL) have antiatherogenic functions, such as the ability to promote reverse cholesterol transport (RCT) and antioxidant activity. In this regard, paraoxonase 1 (PON 1) plays a key role.

Objective: The aim of this study was to evaluate HDL functions in patients with PCS and compare them with asymptomatic patients (AP) and controls.

Methods: The study included 9 patients with PCS, 18 AP and 10 controls. Complete blood count, basic lipoprotein profile, apolipoproteins A-I and B, and inflammatory markers were measured using automated methods. PON 1 activity was evaluated by a spectrophotometric assay, and the 3 steps of RCT, cellular cholesterol (efflux CCE), lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) activity and cholesteryl ester transfer protein (CETP) activity were evaluated by radiometric assays.

Results: There were no differences in sex, age, or general parameters. The AP group had higher PON activity than the control group (94 ± 76 vs. 183 ± 111 vs. 148 ± 58 nmol/mL.min, in controls, AP and PCS, respectively; $p=0.049$). There were no differences in RCT. Cellular cholesterol efflux ($r=-0.45$; $p=0.049$) and CETP ($r=-0.38$; $p=0.028$) had a negative correlation with neutrophil-to-lymphocyte ratio. LCAT had an inverse correlation with ferritin ($r=-0.34$; $p=0.046$).

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:126-132. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20754>

Recibido: 06/11/2023 - Aceptado: 27/02/2024

Dirección para correspondencia: Belén Davico. Correo electrónico: belendavico@hotmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Cardiología Clínica, Fundación Favaloro. Buenos Aires, Argentina.

Conclusions: Increased antioxidant activity of PON 1 would represent a defensive mechanism against oxidative stress after infection. All the RCT steps had a negative correlation with inflammatory markers. Our findings may explain, at least in part, the link between COVID-19 and atherosclerosis.

Key words: Post COVID Syndrome - Cholesterol HDL - Lipoproteins - Oxidative stress

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) produce la enfermedad *Coronavirus Disease*, descrita en diciembre de 2019 (COVID-19). (1) El síndrome post COVID (SPC) es una enfermedad multisistémica, que se caracteriza por signos y síntomas que se inician durante la infección aguda o posterior a esta y se extienden más allá de las 4 semanas desde el inicio del cuadro infeccioso. (2) Las manifestaciones más frecuentes son fatiga, disnea, dolor torácico, tos, dolor articular, mialgias, cefalea, y palpitaciones. (3) El SPC puede llevar a un deterioro importante en la calidad de vida de las personas que lo padecen. (4) Se estima que al menos un 10% de las infecciones provocan el síndrome y que actualmente no menos de 65 millones de personas lo padecen en el mundo. (5)

El ingreso del virus SARS-CoV-2 al huésped depende de la interacción de la proteína *spike* del virus con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que actúa como receptor. (6) Consecuentemente, la ECA2 se encuentra menos disponible para catalizar la conversión de angiotensina II a angiotensina 1-7 y, por lo tanto, aumentan los niveles de angiotensina II. Esta última deberá unirse alternativamente al receptor de angiotensina II tipo 1 (RAT1), lo cual estimula la actividad de las nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasas. Estas catalizan la reducción de oxígeno a anión superóxido, iniciando la producción de otras especies reactivas del oxígeno (ROS). (7,8). Este es el principal mecanismo que provoca el aumento de estrés oxidativo en pacientes con COVID-19.

A su vez, dicho aumento se ve favorecido por el contexto proinflamatorio, ya que cuando el virus es reconocido, se liberan citoquinas que actúan reclutando macrófagos y neutrófilos. Estos son responsables de la producción de ROS y otros compuestos oxidantes, además de contribuir a la síntesis de citoquinas. La liberación de citoquinas es prolongada y desmedida, por lo cual se la conoce como tormenta de citoquinas y se encuentra estrechamente relacionada con la gravedad de la enfermedad. (9,10) La misma puede ocasionar daño tisular y síntomas que se extienden más allá del cuadro agudo de la infección y pueden perdurar en el tiempo, siendo responsables, al menos en parte, del desarrollo del SPC. El aumento del estrés oxidativo trae como consecuencia la alteración de funciones mitocondriales, además de afectar la proliferación celular, el remodelamiento de la matriz extracelular y los mecanismos de defensa a nivel pulmonar. (11) En este contexto, cobra relevancia el rol de los antio-

xidantes, que incluso se han propuesto como terapia para el SPC. (12,13)

Algunos pacientes, mientras cursaban la enfermedad COVID-19 mostraron menores niveles de colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), única fracción lipoproteica con propiedades antiaterogénicas. Este descenso se encontró relacionado con la gravedad de la enfermedad y una tormenta de citoquinas más exacerbada. (14,15) Además, los niveles del colesterol transportado por las HDL (C-HDL) se asociaron significativamente con una eliminación del virus más prolongada. (16,17) Esto destaca el potencial rol antiviral de las HDL que, además de promover el transporte inverso del colesterol, cumplen funciones antitrombóticas, antiapoptóticas, antiinflamatorias y antioxidantes. Esta última se le atribuye debido a su capacidad para inhibir la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y es ejercida principalmente por la enzima paraoxonasa (PON) 1, unida a las HDL. (18) Por lo antes mencionado, la evaluación de la funcionalidad de las HDL cobra relevancia en un contexto de elevado estrés oxidativo y de inflamación con alto riesgo de enfermedad cardiovascular como el SPC.

El objetivo del presente estudio fue evaluar las principales funciones cardioprotectoras de las HDL, que incluyen su actividad antioxidante y su capacidad para promover el transporte inverso del colesterol conformado por tres pasos: a) el eflujo de colesterol celular, b) la esterificación del colesterol libre por la enzima lecitina:colesterol aciltransferasa (LCAT), y c) el intercambio de colesterol esterificado por triglicéridos entre las HDL y las lipoproteínas que contienen apoproteína B por la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP), de importancia terapéutica. (19) El deterioro en algunas de las funciones de las HDL podría estar relacionado con una eliminación enlentecida del virus SARS-CoV-2 del organismo y la evolución de la infección hacia el SPC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y sujetos

Estudio observacional de corte transversal realizado en forma colaborativa entre el Hospital Universitario Fundación Favaloro y el Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, entre junio de 2021 y febrero de 2022. Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: hombres y mujeres entre 20 y 60 años, que hubieran padecido infección por COVID-19 confirmada por proteína C reactiva (PCR) entre 4 y 12 semanas previas a la inclusión, que aceptasen la firma del consentimiento informado. Este período de tiempo corresponde al denominado COVID persistente sintomático definido por las Guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)

2020. (2) Según la presencia de síntomas persistentes, se definió un grupo portador de SPC (SPC, $n = 9$) que se comparó con un grupo de pacientes que habían padecido la enfermedad y evolucionaron asintomáticos (PA, $n = 18$). Además, se incorporó un grupo control sin diagnóstico de COVID-19 en el último año (Control, $n = 10$). Se excluyeron los pacientes que presentaron síntomas previos a la infección por COVID-19, índice de masa corporal (IMC) mayor de 35 kg/m², presencia de comorbilidades (enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, hepatopatías crónicas, enfermedades inflamatorias crónicas, cardiopatías estructurales o funcionales, neumopatías), aquellos que estuvieran bajo tratamiento con inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, estatinas o corticoides, y mujeres embarazadas. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Fundación Favalaro de acuerdo con la declaración de Helsinki y posteriores enmiendas a la misma.

Evaluación de las características clínicas y antropométricas

Se efectuó una anamnesis exhaustiva y un examen clínico a todos los individuos seleccionados. Se evaluó el peso y la talla para luego calcular el IMC. También, se midió la presión arterial (PA) en 3 oportunidades con un esfigmomanómetro certificado (Welch-Allyn, EEUU). Se consideró válido el promedio de las dos últimas determinaciones. Para objetivar la persistencia de síntomas y evaluar la capacidad funcional, se realizó una prueba de marcha de 6 minutos y se estableció el grado de esfuerzo por la escala de Borg. (20,21)

Muestras

Se extrajo sangre de la vena antecubital luego de 12 horas de ayuno. Las muestras se recogieron en tubos con gel acelerador de la coagulación y en tubos con Na₂EDTA, los cuales se centrifugaron a 1500 rpm, durante 15 minutos. Se separó el suero y/o plasma, según correspondiese, y se almacenaron alícuotas a 4° y -70° C.

Determinación de parámetros bioquímicos generales y específicos

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina, así como el hemograma completo por métodos estandarizados.

Caracterización del estado inflamatorio general

Se determinó la concentración de PCR ultrasensible (PCR_s) y de ferritina por ensayos inmunoturbidimétricos en un autoanalizador COBAS C 501 (Roche S.A.Q. e I., Suiza). Además, se realizó el cálculo del cociente neutrófilos/linfocitos como indicador del estado inflamatorio. (22)

Determinación del perfil de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas

Los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol total y C-HDL se determinaron por métodos estandarizados. Se calculó el nivel de C-LDL empleando las fórmulas de Friedewald o de Sampson según los niveles plasmáticos de triglicéridos. Se realizó el dosaje de apo B y apo A-I por inmunoturbidimetría en un autoanalizador COBAS C 501 (Roche, Basilea, Suiza).

Medición de la actividad de la paraoxonasa 1

La actividad de la enzima PON 1 fue evaluada a través de un ensayo cinético espectrofotométrico desarrollado empleando dos sustratos: paraoxón (actividad paraoxonasa propiamente dicha, PON) y fenilacetato (actividad arilésterasa, ARE). Ambas actividades se midieron siguiendo un método previamente descrito con mínimas modificaciones.

(23) Los fenotipos para la variante genética Q192R del gen de PON 1 se estimaron mediante el método del doble sustrato. (24)

Evaluación de la capacidad de las HDL para promover el eflujo de colesterol celular

Se aislaron las HDL con reactivo precipitante polietilenglicol 6000 al 45% y buffer Tris-HCl 0,2 M (pH=8,2). La capacidad de las HDL aisladas para promover el eflujo de colesterol celular fue determinada empleando la línea celular de monocitos humanos THP-1. (25)

Medición de la actividad de la lecitina:colesterol aciltransferasa

La determinación de la actividad de la enzima LCAT se llevó a cabo mediante un método radiométrico desarrollado siguiendo una versión modificada del protocolo de Aguilar-Espinoza y cols. (26)

Medición de la actividad de la proteína transportadora de colesterol esterificado

Se determinó la actividad de la CETP siguiendo un método radiométrico desarrollado previamente descrito con pequeñas modificaciones. (27)

Análisis estadístico

El cálculo muestral se llevó a cabo considerando poder del 80% y un error α de 0,05 utilizando el software Open Epi (MIT, EEUU). Se escogió como variable dependiente a la actividad de la PON y se utilizaron datos previos no publicados del grupo en poblaciones similares. Se estimó un número mínimo de 8 individuos por grupo. Se presentaron las variables cuantitativas como media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3) según la distribución observada. Se evaluó el supuesto de normalidad de la distribución poblacional de cada variable de manera descriptiva (comparación de medias y medianas), gráfica (histograma y gráfico cuantil - cuantil) y con test de bondad de ajuste (test de Kolmogorov - Smirnov y test de Shapiro - Wilk). Para comparar las variables continuas se utilizó ANOVA o prueba de Kruskal Wallis según la distribución de los datos. La correlación se analizó mediante los coeficientes de Pearson (variables paramétricas) o Spearman (variables no paramétricas). Las diferencias en variables categóricas fueron evaluadas mediante el test de Chi cuadrado (χ^2). Se utilizaron los programas estadísticos Infostat (Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina) y SPSS, versión 26.0 (Chicago, Illinois, EEUU.). Se consideraron estadísticamente significativas las probabilidades menores a 0,05 para tests de dos colas.

RESULTADOS

En los 3 grupos evaluados en el presente estudio, la distribución de géneros, la edad, la talla, el peso, el IMC, y la PA fueron similares (Tabla 1). Los pacientes del grupo SPC presentaron como síntomas principales disnea (69%), palpitaciones (54%) y astenia (46%). Coincidentemente, en el grupo SPC se observó un incremento de la escala de Borg en el test de marcha de 6 minutos (1,6±1,0 vs. 1,2±1,0 vs. 3,5±1,9; control, PA y SPC, respectivamente; $p = 0,017$). No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros bioquímicos generales medidos, ni en los parámetros del hemograma analizados. (Tabla 1)

En relación con el perfil lipoproteico, no se observaron diferencias significativas en los niveles plasmá-

ticos de colesterol total, C-LDL, C-HDL, triglicéridos, ni tampoco de apo A-I o B. (Tabla 2) A su vez, ninguno de los indicadores de inflamación analizados (PCRus, ferritina y cociente neutrófilos/linfocitos) mostró diferencias significativas entre los tres grupos. (Tabla 3)

Al analizar los tres pasos del transporte inverso de colesterol, ninguno de ellos mostró diferencias significativas (Figura 1), pero los tres presentaron asociación con otros parámetros: el eflujo de colesterol celular correlacionó negativamente con el índice neutrófilos/linfocitos ($r = -0,45$; $p=0,049$), la actividad LCAT inversamente con el reactante de fase aguda ferritina ($r = -0,34$; $p=0,046$), y la actividad CETP positivamente con los niveles de triglicéridos $r=0,47$; $p=0,006$ y negativamente con el índice neutrófilos/linfocitos ($r = -0,38$; $p=0,028$).

El grupo PA presentó mayor actividad PON que los controles (94 ± 76 vs. 183 ± 111 vs. 148 ± 58 nmol/

mL.min, en controles, PA y SPC, respectivamente; $p=0,049$) sin observarse diferencias significativas en la actividad ARE entre los tres grupos (Figura 2). Además, todos los grupos presentaron una distribución fenotípica similar de la variante genética Q192R de la PON 1, lo que permitió la comparación entre grupos.

DISCUSIÓN

Los resultados expuestos muestran que el SPC no se asocia a modificaciones del transporte inverso del colesterol en los grupos analizados. Sin embargo, se observa un cambio en la función antioxidante de las HDL representada por una mayor actividad PON en pacientes que resolvieron la sintomatología en comparación con controles sanos. Cabe destacar la importancia de esta función durante las infecciones virales, ya que tanto el desempeño como la supervivencia de las células

Tabla 1. Parámetros antropométricos y bioquímicos generales

Parámetro	Controles	PA	SPC
Sexo (F/M)	7/3	9/9	7/2
Edad (años)	31 ± 10	36 ± 13	41 ± 11
IMC (kg/m ²)	22,2 (20,5-22,5)	22,9 (20,6-30,4)	24,4 (23,4-30,9)
Urea (mg/dL)	36 ± 5	33 ± 8	30 ± 10
Creatinina (mg/dL)	0,90 (0,80-0,90)	0,85 (0,80-1,00)	0,80 (0,70-0,90)
Hematocrito (%)	41 ± 3	41 ± 4	40 ± 3
Hemoglobina (g/dL)	13,6 ± 1,3	13,9 ± 1,2	13,6 ± 1,2
Leucocitos (x10 ³ /mm ³)	5,4 ± 1,1	6,7 ± 1,6	6,5 ± 1,3
Neutrófilos (%)	52 ± 10	57 ± 8	54 ± 8
Linfocitos (%)	38 ± 10	34 ± 11	34 ± 8
Eosinófilos (%)	2 (2-3)	3 (2-4)	4 (2-5)

F: femenino; IMC: índice de masa corporal; M: masculino; PA: pacientes asintomáticos; SPC: pacientes con síndrome post COVID.

Las variables se expresan como media ± DE o mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3) según su distribución

Tabla 2. Perfil de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas

Parámetro	Controles	PA	SPC
CT (mg/dL)	187 ± 21	183 ± 45	194 ± 31
C-LDL (mg/dL)	106 ± 19	110 ± 35	122 ± 27
C-HDL (mg/dL)	61 ± 13	54 ± 15	56 ± 13
TG (mg/dL)	79 (73 - 93)	80 (52-118)	81 (64-85)
Apo B (mg/dL)	82 ± 22	84 ± 35	91 ± 13
Apo A-I (mg/dL)	184 (162-228)	157 (140-171)	160 (149-171)
Apo B / Apo A-I	0,45 ± 0,14	0,57 ± 0,27	0,57 ± 0,12
C-no-HDL (mg/dL)	125 ± 21	129 ± 42	138 ± 27
CT / C-HDL	3,2 (2,8 - 3,4)	3,4 (2,9 - 4,0)	3,5 (3,3-3,9)
C-LDL / C-HDL	1,8 ± 0,6	2,2 ± 1,0	2,3 ± 0,7
TG / C-HDL	1,3 (1,1-1,7)	1,6 (0,9-2,4)	1,6 (1,1-1,8)

Apo: apolipoproteína; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; PA: pacientes asintomáticos; SPC: pacientes con síndrome post COVID; TG: triglicéridos. Las variables se expresan como media ± DE o mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3) según su distribución

Parámetro	Controles	PA	SPC
Índice Neutrófilos / Linfocitos	1,56 (0,91-2,18)	1,86 (1,26-2,21)	1,64 (1,41-1,93)
PCRus (mg/dL)	0,20 (0,19-0,20)	0,20 (0,19-0,20)	0,19 (0,19-0,20)
Ferritina (ng/mL)	51 (29-171)	140 (56-249)	78 (57-165)

PA: pacientes asintomáticos; PCRus: proteína C reactiva ultrasensible; SPC: pacientes con síndrome post COVID. Las variables se expresan como mediana y rango intercuartílico (Q1-Q3) según su distribución

Tabla 3. Indicadores de inflamación

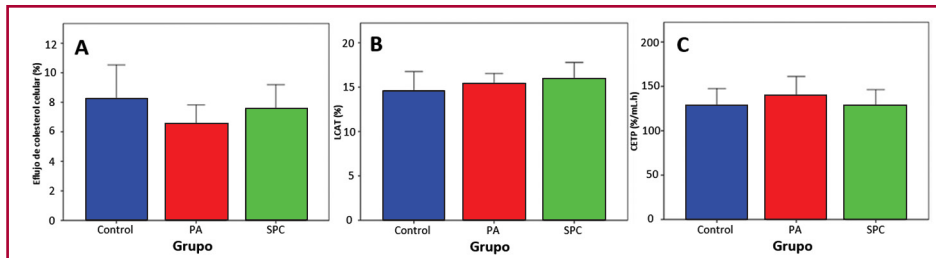


Fig. 1. Evaluación de los tres pasos del transporte inverso del colesterol. Panel A: Eflujo de colesterol celular. Panel B: Actividad LCAT. Panel C: Actividad CETP.

CETP: proteína transportadora de colesterol esterificado; LCAT: lecitina: colesterol aciltransferasa; PA: pacientes asintomáticos; SPC: pacientes con síndrome post COVID.

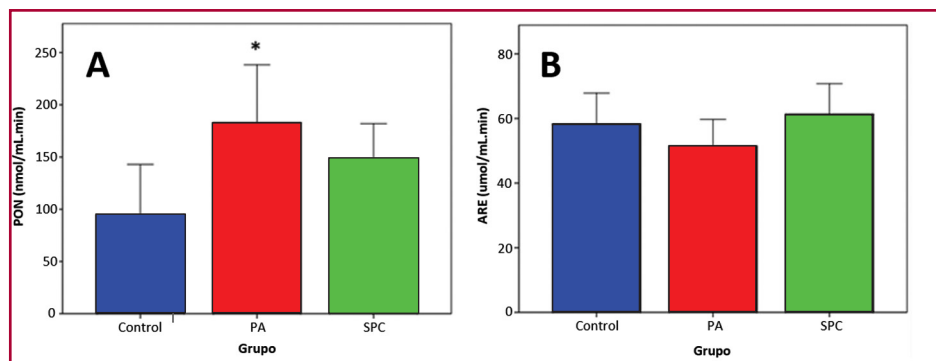


Fig. 2. Actividades de la enzima paraoxonasa 1. Panel A: actividad PON. Panel B: actividad ARE.

ARE: arilesterasa; PA: pacientes asintomáticos; PON: paraoxonasa; SPC: pacientes con síndrome post COVID. * p = 0,049 entre PA y Controles

del sistema inmune depende del control del sistema oxidativo, particularmente de los niveles de ROS, (28) los cuales se ven aumentados en el SPC. Por ello el aumento en la actividad PON se podría explicar como un mecanismo de defensa frente al aumento del estrés oxidativo. De hecho, este aumento como mecanismo de defensa ya ha sido descrito en otras condiciones asociadas a la presencia de estrés oxidativo como el ejercicio físico. (29,30)

Además de la actividad PON, también se analizó la actividad ARE, la cual no es afectada por variantes genéticas, siendo considerada marcador de la concentración de PON 1. (24) Por tal motivo, el hallazgo de un aumento de la actividad PON, junto con una actividad ARE conservada, estaría sugiriendo un incremento específico de la actividad intrínseca de la enzima sin modificaciones de su concentración. Esta respuesta, que se observa en pacientes con sintomatología resuelta y no en pacientes con SPC, podría explicar, al menos en parte, la persistencia de sintomatología en este último grupo. De hecho, en

trabajos previos se le ha atribuido un rol antiviral a las HDL, particularmente en COVID-19. (17) Más aún, la actividad antioxidante de las HDL, atribuible a la enzima PON 1, así como la capacidad antiaterogénica general de estas lipoproteínas, tendría influencia en la supresión de la replicación de este virus. (17) En concordancia, en un estudio previo, se mostró que la variante alélica de mayor actividad para Q192R de la PON 1 se asociaba a menor gravedad de la enfermedad COVID-19. (31)

Es importante destacar que no se observó un incremento de los marcadores inflamatorios medidos en nuestra población. Sin embargo, existe una correlación negativa de cada uno de los pasos del transporte inverso del colesterol con alguno de estos marcadores. Esto confirmaría el impacto previamente reportado que puede tener la inflamación persistente en la funcionalidad de las HDL y en el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (32,33) De hecho, en un trabajo previo, mostramos la asociación negativa que existe entre

la presencia de inflamación específica vascular y el transporte inverso de colesterol en niños y adolescentes con obesidad. (34).

Por otro lado, la persistencia de síntomas en el grupo SPC se asoció a un incremento en la escala de Borg reportada para la prueba de marcha de 6 minutos. Esta prueba se ha utilizado extensamente para medir la capacidad funcional ante el ejercicio, (35) que se ha encontrado alterada en los pacientes luego de la infección aguda por COVID-19. (36) La disociación entre la clínica y los marcadores inflamatorios podría explicarse por la heterogeneidad que estos últimos muestran en diversos estudios. Como se explicó anteriormente, la inflamación persistente podría jugar un rol importante en el desarrollo de SPC. (9,10) Sin embargo, la evidencia al respecto no es conclusiva. En un estudio reciente, se observó que la inflamación persistente estaba presente en aproximadamente un 60% de los pacientes con SPC. (37) Más aún, diversos factores como la severidad de la infección aguda, la edad, o el IMC serían determinantes sobre la persistencia de inflamación. (37) Por otra parte, en un metaanálisis que analizó 113 marcadores inflamatorios en SPC, se reportó que marcadores como la PCRus o la ferritina no se encontraban elevados aún en presencia de inflamación persistente. (38) El estatus inflamatorio de los pacientes con SPC estaría definido por marcadores de inflamación de bajo grado como los interferones. (37,38) De esta manera, la diversidad presente en los pacientes con SPC podría explicar la falta de diferencias en los marcadores inflamatorios presentes en nuestro estudio. Sin embargo, tampoco puede descartarse la presencia de inflamación de bajo grado, lo cual podría explicar en parte la asociación negativa entre los parámetros inflamatorios y la funcionalidad de HDL observada en los pacientes afectados.

CONCLUSIÓN

El incremento de la actividad antioxidante de PON 1 representaría un mecanismo de defensa frente al estrés oxidativo que solo alcanza significancia estadística en el grupo PA. A su vez, la asociación negativa entre los marcadores de inflamación y cada uno de los pasos del transporte inverso del colesterol sugiere la presencia de un efecto perjudicial de bajo grado del proceso inflamatorio sobre esta función crucial de las HDL. Nuestros resultados podrían explicar, al menos en parte, el vínculo entre SPC y la aterosclerosis.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

Proyecto PIP N° 11220200102363 y proyecto UBACyT N° 20020190100075BA.

BIBLIOGRAFÍA

- <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline-covid-19>
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18.
- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64:66-74. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
- Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21:133-46. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel EB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40:905-19. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04138-6>
- Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J.* 2020;39:644-56. <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09935-8>
- Contreras-Briceño F, Espinosa-Ramírez M, Rozenberg D, Reid WD. Eccentric Training in Pulmonary Rehabilitation of Post-COVID-19 Patients: An Alternative for Improving the Functional Capacity, Inflammation, and Oxidative Stress. *Biology (Basel).* 2022;11:1446. <https://doi.org/10.3390/biology11101446>
- Sorokin AV, Karathanasis SK, Yang ZH, Freeman L, Kotani K, Remaley AT. COVID-19-Associated dyslipidemia: Implications for mechanism of impaired resolution and novel therapeutic approaches. *FASEB J.* 2020;34:9843-53. <https://doi.org/10.1096/fj.202001451>
- Tang L, Yin Z, Hu Y, Mei H. Controlling Cytokine Storm Is Vital in COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:570993. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.570993>
- Siekacz K, Kumor-Kisielewska A, Miłkowska-Dymanowska J, Pietrusińska M, Bartczak K, Majewski S, et al. Oxidative Biomarkers Associated with the Pulmonary Manifestation of Post-COVID-19 Complications. *J Clin Med.* 2023;12:4253. <https://doi.org/10.3390/jcm12134253>
- Vollbracht C, Kraft K. Oxidative Stress and Hyper-Inflammation as Major Drivers of Severe COVID-19 and Long COVID: Implications for the Benefit of High-Dose Intravenous Vitamin C. *Front Pharmacol.* 2022;13:899198. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.899198>
- Jarrott B, Head R, Pringle KG, Lumbers ER, Martin JH. "LONG COVID"-A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10:e00911. <https://doi.org/10.1002/prp2.911>
- Hu X, Chen D, Wu L, He G, Ye W. Declined serum high density lipoprotein cholesterol is associated with the severity of COVID-19 infection. *Clin Chim Acta.* 2020;510:105-10. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.015>
- Wang G, Zhang Q, Zhao X, Dong H, Wu C, Wu F, et al. Low high-density lipoprotein level is correlated with the severity of COVID-19 patients: an observational study. *Lipids Health Dis.* 2020;19:204. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01382-9>
- Ding X, Zhang J, Liu L, Yuan X, Zang X, Lu F, et al. High-density lipoprotein cholesterol as a factor affecting virus clearance in covid-19 patients. *Respir Med.* 2020;175:106218. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106218>
- Cho KH, Kim JR, Lee IC, Kwon HJ. Native High-Density Lipoproteins (HDL) with Higher Paraoxonase Exerts a Potent Antiviral Effect against SARS-CoV-2 (COVID-19), While Glycated HDL Lost the Antiviral Activity. *Antioxidants (Basel).* 2021;10:209. <https://doi.org/10.3390/antiox10020209>

18. Brites F, Martin M, Guillas I, Kontush A. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin.* 2017;8:66-77. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2017.07.002>
19. Nurmohamed NS, Ditmarsch M, Kastelein JJP. Cholesteryl ester transfer protein inhibitors: from high-density lipoprotein cholesterol to low-density lipoprotein cholesterol lowering agents? *Cardiovasc Res.* 2022;118:2919-31. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab350>.
20. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003;48:783-5.
21. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-81.
22. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23:3636. <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
23. Furlong CE, Richter RJ, Seidel SL, Costa LG, Motulsky AG. Spectrophotometric assays for the enzymatic hydrolysis of the active metabolites of chlorpyrifos and parathion by plasma paraoxonase/arylesterase. *Anal Biochem.* 1989;180:242-7. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(89\)90424-7](https://doi.org/10.1016/0003-2697(89)90424-7)
24. Nevin DN, Zambon A, Furlong CE, Richter RJ, Humbert R, Hokanson JE, et al. Paraoxonase genotypes, lipoprotein lipase activity, and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1243-9. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.10.1243>
25. Martin M, Condori AI, Davico B, Gómez Rosso L, Gaete L, Tetzlaff W, et al. Impaired Reverse Cholesterol Transport is Associated with Changes in Fatty Acid Profile in Children and Adolescents with Abdominal Obesity. *J Nutr.* 2024;154:12-25. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.08.037>
26. Aguilar-Espinosa SL, Mendoza-Espinosa P, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) activity in the presence of Apo-AI-derived peptides exposed to disorder-order conformational transitions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;441:469-75.
27. Lagrost L, Gandjini H, Athias A, Guyard-Dangremont V, Lallemant C, Gambert P. Influence of plasma cholesteryl ester transfer activity on the LDL and HDL distribution profiles in normolipidemic subjects. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:815-25. <https://doi.org/10.1161/01.atv.13.6.815>
28. Morris G, Gevezova M, Sarafian V, Maes M. Redox regulation of the immune response. *Cell Mol Immunol.* 2022;19:1079-101. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00902-0>
29. Otocka-Kmiecik A, Orłowska-Majdak M, Stawski R, Szkudlarek U, Kosielski P, Padula G, et al. Repetitions of Strenuous Exercise Consistently Increase Paraoxonase 1 Concentration and Activity in Plasma of Average-Trained Men. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:2775025. <https://doi.org/10.1155/2021/2775025>
30. Brites F, Zago V, Verona J, Muzzio ML, Wikinski R, Schreier L. HDL capacity to inhibit LDL oxidation in well-trained triathletes. *Life Sci.* 2006;78:3074-81. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.12.015>
31. Ghoreishi ZA, Abbasi-Jorjandi M, Asadikaram G, Sharif-Zak M, Seyedi F, Khaksari Haddad M, et al. Paraoxonase 1 rs662 polymorphism, its related variables, and COVID-19 intensity: Considering gender and post-COVID complications. *Exp Biol Med (Maywood).* 2023;248:2351-62. <https://doi.org/10.1177/15353702221128563>
32. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:104-16. <https://doi.org/10.1038/nri3793>
33. McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, Joshi MR, Chiquoine EH, Billheimer JT, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation.* 2009;119:1135-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.810721>
34. Martin M, Gaete L, Tetzlaff W, Ferraro F, Lozano Chiappe E, Botta EE, Osta V, et al. Vascular inflammation and impaired reverse cholesterol transport and lipid metabolism in obese children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32:258-68. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.09.025>
35. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
36. Qorolli M, Beqaj S, Ibrahim-Kaçuri D, Murtezani A, Krasniqi V, Maćak Hadžomerović A. Functional status and quality of life in post-COVID-19 patients two to three weeks after hospitalization: A cross-sectional study. *Health Sci Rep.* 2023;6:e1510. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1510>
37. Talla A, Vasaikar SV, Szeto GL, Lemos MP, Czartoski JL, MacMillan H, et al. Persistent serum protein signatures define an inflammatory subcategory of long COVID. *Nat Commun.* 2023;14:3417. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38682-4>
38. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, Lee TA, Kuo CT, Bello D. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1085988. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988>.

Participación de los canales de cloruro en la salud cardiovascular y renal. Efectos de dietas altas en cloro sobre la presión arterial en un modelo experimental de sobrecarga salina

Participation of Chloride Channels in Cardiovascular and Kidney Health. Effects of High Chloride Diets on Blood Pressure in an Experimental Model of Saline Overload

MARÍA J. RUDI¹; NICOLÁS M. KOUYOUMDZIAN^{1,2}, MELANIE KIM¹; NATALIA L. RUKAVINA MIKUSIC^{1,2}, HYUN J. LEE¹; MÓNICA GALLEANO^{3,4}, BELISARIO FERNÁNDEZ⁵; ANA PUYÓ¹, MARCELO R. CHOI^{1,2,5}

RESUMEN

Introducción: El consumo excesivo de sal (cloruro de sodio, NaCl) en la dieta conduce al desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y daño de órgano blanco. Se sabe que los canales ClC-K1 y ClC-5 son reguladores esenciales del anión cloruro (Cl⁻), pero la contribución de este anión a los efectos deletéreos de la sal es aún desconocida.

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue evaluar la participación del Cl⁻ en la respuesta inflamatoria y oxidativa renal y en el desarrollo de HTA.

Material y métodos: Ratas Wistar macho se dividieron en cuatro grupos (n=8/grupo) y se alimentaron con diferentes dietas durante 3 semanas: control (grupo C); NaCl 8 % (grupo NaCl); dieta alta en Na⁺: citrato de sodio (Na₃C₆H₅O₇) 11,8 % (grupo Na); dieta alta en Cl⁻: cloruro de calcio (CaCl₂) 3,80 %, cloruro de potasio (KCl) 3,06 % y cloruro de magnesio (MgCl₂) 1,30 % (grupo Cl). Se determinó la presión arterial sistólica (PAS), función renal, marcadores de estrés oxidativo y de inflamación en corteza renal, y la expresión renal de los canales de cloruro ClC-K1 y ClC-5.

Resultados: Se observó un aumento de la PAS, actividad de glutatión peroxidasa (GPx) y expresión renal de factor nuclear kappa B (NFκB) y receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1R) en los grupos NaCl y Cl⁻ (p<0,05). La producción de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) aumentó en los grupos experimentales con respecto a C. La expresión de la proteína de Parkinson 7 (PARK7) disminuyó en el grupo Cl en comparación con C (p< 0,05). Los grupos NaCl y Cl⁻ mostraron una mayor expresión de ClC-K1, mientras que ClC-5 se redujo en el grupo NaCl en comparación con C (p<0,05).

Conclusión: El Cl⁻ sería corresponsable, junto con el Na⁺, de desencadenar daño oxidativo e inflamatorio renal y aumentar la presión arterial; por ello se deduce la importancia de reducir la ingesta de ambos iones como medida preventiva no farmacológica para la prevención y control de la HTA. El rol de los canales ClC-K1 y ClC-5 como mediadores de este proceso queda aún por confirmarse.

Palabras clave: Anión cloruro - Catión sodio - Cloruro de sodio - Hipertensión arterial - Canales de cloruro

ABSTRACT

Background: Excessive consumption of salt (sodium chloride, NaCl) in the diet leads to the development of hypertension (HTN) and target organ damage. It is known that the ClC-K1 and ClC-5 channels are essential regulators of the chloride (Cl⁻) anion, but the contribution of this anion to salt-harmful effects remains unknown.

Objective: The aim of this study was to evaluate the participation of Cl⁻ in the renal inflammatory and oxidative response and in the development of HTN.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:133-141. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20753>

Recibido: 05/12/2023 - Aceptado: 12/02/2024

Dirección para correspondencia: Julieta Rudi. E-mail: mjulieta.rudi94@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Universidad de Buenos Aires (UBA). Facultad de Farmacia y Bioquímica (FFyB). Departamento de Ciencias Biológicas, Cátedra de Anatomía e Histología. Buenos Aires, Argentina.

² CONICET-UBA, Instituto Alberto C. Taquini de Investigaciones en Medicina Traslacional (IATIMET). Buenos Aires, Argentina.

³ CONICET-UBA, Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL). Buenos Aires, Argentina.

⁴ UBA. FFyB. Departamento de Química Analítica y Físicoquímica, Cátedra de Físicoquímica. Buenos Aires, Argentina.

⁵ Fundación H.A. Barceló, Instituto Universitario de Ciencias de Salud. CABA, Argentina.

Methods: Male Wistar rats were divided into four groups (n=8/group) and fed with different diets for 3 weeks: control (C group); NaCl 8% (NaCl group); high Na⁺ diet: sodium citrate (Na₃C₆H₅O₇) 11.8% (Na group); high Cl⁻ diet: calcium chloride (CaCl₂) 3.80%, potassium chloride (KCl) 3.06% and magnesium chloride (MgCl₂) 1.30% (Cl group). Systolic blood pressure (SBP), renal function, oxidative stress and inflammation markers in the renal cortex, and renal expression of the chloride CIC-K1 and CIC-5 channels were assessed.

Results: An increase in SBP, glutathione peroxidase (GPx) activity, and renal expression of nuclear factor kappa B (NFκB) and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) were observed in the NaCl and Cl groups (p<0.05). The production of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) increased in the experimental groups compared with C. The expression of Parkinson disease protein 7 (PARK7) decreased in the Cl group compared with C (p<0.05). The NaCl and Cl groups showed increased expression of CIC-K1, while CIC-5 was reduced in the NaCl group compared with C (p<0.05)

Conclusion: Cl⁻ would be co-responsible together with Na⁺ in triggering oxidative and inflammatory kidney damage and increasing blood pressure. This indicates the importance of reducing the intake of both ions as a non-pharmacological preventive measure for the prevention and control of HTN. The role of CIC-K1 and CIC-5 channels as mediators of this process remains to be confirmed.

Key words: Chloride Anion - Sodium Cation - Sodium Chloride - Arterial Hypertension - Chloride Channels

INTRODUCCIÓN

El consumo excesivo de cloruro de sodio (NaCl) en la dieta es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y daño de órgano blanco. En el riñón, la sobrecarga salina induce estrés oxidativo e inflamación, independientemente del valor de la presión arterial. Los estudios clínicos sugieren que la presión arterial no se incrementa por una dieta alta en Na⁺ en ausencia del anión cloruro (Cl⁻), (1-3) dado que el bicarbonato de sodio no tiene el mismo efecto presor que el NaCl en personas hipertensas. (2,4) Los estudios más recientes sugieren que el cloruro puede tener un rol más específico en la hipertensión arterial “sal sensible”, independiente del efecto hipertensógeno del sodio. (5-7)

Por otra parte, se sabe que los canales de cloruro regulan estrechamente las concentraciones de este anión tanto en el compartimento intracelular como en el extracelular, y se clasifican en cuatro grupos: familia de canales de cloruro (CICs), canales de cloruro activados por calcio (CaCCs), canales transmembrana reguladores de la fibrosis quística (CFTR) y receptores del ácido γ-aminobutírico tipo A (GABAA). Los CICs constituyen una gran familia de canales dependientes de voltaje y es la familia de canales de cloruro más involucrada en el desarrollo de la hipertensión arterial. (8-14) Incluyen nueve subtipos: CIC-1 a CIC-7, CIC-K1 y CIC-K2. (15) Se ha demostrado recientemente *in vitro* que altas concentraciones de NaCl disminuyen los niveles de expresión de CIC-5. (16) Por último, se sabe que altas concentraciones de NaCl se asocian a un incremento de la expresión renal del canal CIC-K1. (17) Pero se desconoce qué efectos tiene una dieta rica en cloruros sobre la expresión de estos canales.

El objetivo de este trabajo fue evaluar si el anión Cl⁻, además del catión Na⁺, estaría involucrado en la respuesta inflamatoria y oxidativa renal y en el desarrollo de HTA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y dietas

Se emplearon ratas Wistar macho de 7 semanas de edad y peso corporal (PC) promedio de 155-165 g al comienzo de la dieta. Se dividieron en un grupo control y tres grupos experimentales (n = 8/grupo), bebieron agua corriente *ad libitum* y consumieron diferentes dietas equimolares durante 3 semanas:

- 1) Control: dieta normosódica y normoclórica (Grupo C);
- 2) NaCl 8 % P/P: dieta hipersódica e hiperclórica (Grupo NaCl);
- 3) Alta en Na⁺: dieta hipersódica y normoclórica (citrate de sodio, Na₃C₆H₅O₇, 11,8 % P/P) (Grupo Na);
- 4) Alta en Cl⁻: dieta hiperclórica y normosódica (cloruro de calcio, CaCl₂, 3,80 %; cloruro de potasio, KCl, 3,06 % y cloruro de magnesio MgCl₂, 1,30 % P/P) (Grupo Cl).

Las dietas fueron elaboradas por la Cátedra de Nutrición de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

Determinación de la presión arterial sistólica (PAS)

La PAS se determinó a tiempo 0 (basal), 1, 2 y 3 semanas mediante el método pletismográfico en la cola de la rata.

Determinación de parámetros urinarios, plasmáticos y evaluación de la funcionalidad renal excretora

Al cabo de las 3 semanas de dieta, los animales se alojaron en jaulas metabólicas, durante dos días: uno de aclimatación y otro de recolección de orina de 24 horas para medir la diuresis, las concentraciones urinarias de Na⁺ y Cl⁻ (mEq/L) y creatinina (mg/dL).

El día del sacrificio, bajo anestesia, se extrajo sangre del seno retroocular. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de Na⁺, Cl⁻, creatinina, glucosa y urea, mediante un autoanализador. La osmolaridad plasmática (mOsm/kg) se estimó como: 2*натremia (mEq/L) + 1/18*glucemia (mg/dL) + 1/6*uremia (mg/dL).

Se calculó la depuración (*clearance*) de creatinina (ClCr) según:

$$\text{ClCr} = (\text{creatininuria/creatininemia}) * \text{diuresis/tiempo/PC}$$

La carga filtrada (CF) y los parámetros de funcionalidad renal excretora, excreción urinaria (EU) y fraccional (EF) de los diferentes iones, se calcularon a partir de las siguientes fórmulas estándar:

$$\begin{aligned} \text{CFNa} &= \text{ClCr} \cdot \text{natremia} \\ \text{EUNa} &= \text{diuresis} \cdot \text{natriuria} \\ \text{EFNa} &= (\text{EUNa}/\text{CFNa}) \cdot 100 \\ \text{CFCl} &= \text{ClCr} \cdot \text{cloremia} \\ \text{EUCl} &= \text{diuresis} \cdot \text{cloruria} \\ \text{EFCl} &= (\text{EUCl}/\text{CFCl}) \cdot 100 \end{aligned}$$

La diuresis, ClCr, CF y EU se normalizaron por el PC de cada rata y se expresan en mL/día/kg, mL/min/kg o mEq/día/kg, mientras que la EF se expresa en porcentaje (%).

Sacrificio, extracción de riñones y procesamiento de muestras

Bajo anestesia, se extrajeron ambos riñones. Se disecó la corteza renal, que se homogenizó en *buffer* fosfato salino (7,6 mM KH_2PO_4 , 42,4 mM K_2HPO_4 , 150 mM NaCl, pH: 7,40) y se centrifugó a 600 g durante 20 minutos a 4 °C. En los sobrenadantes, se determinaron las especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS), y la actividad y expresión de la enzima antioxidante glutatión peroxidasa (GPx). La expresión proteica se determinó mediante la técnica de Western Blot y el contenido proteico se midió por el método de Lowry. (18)

Determinación de TBARS y actividad enzimática

El contenido de TBARS se determinó fluorométricamente en homogeneizados de corteza renal. (19) Los resultados se expresan en nmol de TBARS de equivalentes de malondialdehído (MDA)/mg proteína.

La actividad de la GPx se midió por espectrofotometría siguiendo la oxidación enzimática de NADPH a 340 nm en presencia de 1 mm de glutatión (GSH), 1 mm de azida de sodio (NaN_3), 0,15 mm de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) y 0,25 unidades (U)/mL de glutatión reductasa. Los resultados se expresan en μmol NADPH oxidado/mg proteína/min, que equivalen a μmol de glutatión oxidado (GSSG)/mg proteína/min. (20)

Western Blot

Para determinar la expresión de las proteínas factor nuclear kappa B (NFkB), glutatión peroxidasa (GPx), receptores de la angiotensina II tipo 1 y 2 (AT1R, AT2R), proteína de Parkinson 7 (PARK7), ClC-5 y ClC-K1, se diluyeron 120 μg de proteínas en *buffer* de muestra y se separaron mediante electroforesis en geles de acrilamida en condiciones desnaturizantes (SDS 10 %). Luego, se electrotransfirieron a una membrana de nitrocelulosa. Posteriormente, las membranas se bloquearon durante 1 h a temperatura ambiente con leche en polvo descremada 3 % diluida en *buffer* tris salino (TBS)-Tween. Se incubaron durante toda la noche a 4°C con los anticuerpos primarios correspondientes, los cuales se diluyeron 1:1000 en *buffer* fosfato salino (PBS). Después de 1 h de incubación con los respectivos anticuerpos secundarios conjugados con peroxidasa de rabanita (1:2000) y 1 h de incubación con Estreptavidina-Peroxidasa (1:2000), las proteínas se revelaron utilizando un kit de quimioluminiscencia. Las bandas obtenidas fueron analizadas utilizando el programa ImageJ. Los resultados se normalizaron a los valores de β -actina, β -tubulina o gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH).

Histología renal

Los riñones se fijaron en formaldehído al 10% para seguir posteriormente con la técnica histológica convencional, inclusión en parafina, cortes de secciones del tejido de 7 μm de espesor con un micrótopo y coloración con hematoxilina-eosina (H-E). Luego, los preparados histológicos fueron analizados cualitativamente con un microscopio óptico de campo claro acoplado a una cámara digital (Nikon).

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como la media \pm error estándar de la media (EEM). Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) de dos vías y el test de Tukey, empleando el programa *InfoStat*. Las diferencias con un valor $p < 0,05$ fueron consideradas estadísticamente significativas.

Consideraciones éticas

El protocolo experimental fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (UBA) bajo la resolución N°1881/2019. Los procedimientos fueron realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio". (21)

RESULTADOS

Evolución temporal de la presión arterial sistólica

Las ratas control se mantuvieron normotensas durante las 3 semanas de tratamiento. La PAS aumentó en los tres grupos experimentales a partir de la segunda semana. Las diferencias fueron estadísticamente significativas con respecto a los valores basales y del grupo control para las dietas NaCl y Cl (Tabla 1).

El grupo NaCl alcanzó los valores más altos de PAS en la segunda y tercera semana, mientras que los incrementos de la PAS en los grupos Cl y Na fueron menores que los alcanzados en el grupo NaCl. Como se puede observar en la Tabla 1, la PAS en el grupo Na mostró una elevación menor con respecto a los otros dos grupos experimentales, pero sin alcanzar diferencias significativas en relación con C.

Parámetros plasmáticos y urinarios

Con respecto a los parámetros creatininemia, natremia, cloremia y osmolaridad plasmática (estimada a partir de la natremia, la glucemia y la uremia), no se observaron diferencias significativas en ninguno de los grupos. Respecto del grupo C, la creatininuria disminuyó en los otros tres grupos, y la natriuria se incrementó en los grupos con dieta alta en sodio (NaCl y Na) y se redujo en el grupo Cl. El índice natriuria/cloruria, que evalúa la equimolaridad urinaria entre los dos iones, aumentó significativamente en el grupo Na, y alcanzó valores muy cercanos a la equimolaridad en el grupo Cl (Tabla 2).

La diuresis aumentó en los tres grupos con respecto a C, mientras que el ClCr disminuyó en los grupos NaCl y Na. En los grupos NaCl y Na se incrementaron la EUNa, la EFNa, la EUCl y la EFCl respecto al grupo C (Tabla 2).

En comparación con el grupo NaCl, en el grupo Na se observó un incremento de la EUNa y disminución de la EUCl. Del mismo modo, en el grupo Na la EFCl fue menor que la EFNa.

El grupo Cl no mostró diferencias significativas con respecto al grupo C, pero sí en comparación con los otros dos grupos: respecto de los grupos NaCl y Na, presentó una menor excreción urinaria y fraccional de ambos iones (Tabla 1).

	Presión arterial sistólica (mm Hg)			
	Control	NaCl	Na	Cl
Semana 0	122 ± 3	127 ± 3	122 ± 3	114 ± 4
Semana 1	121 ± 5	142 ± 5	141 ± 8	146 ± 4
Semana 2	129 ± 5	168 ± 7* ^{&§}	141 ± 9 ^{§&}	151 ± 4* ^{&}
Semana 3	125 ± 9	164 ± 8* ^{&§}	133 ± 4 ^{§&}	152 ± 7* ^{&Δ}
Parámetros de funcionalidad renal excretora				
Diuresis (mL/día/kg)	10 ± 2	78 ± 14*	92 ± 15*	51 ± 21 ^Δ
ClCr (mL/min/kg)	3,55 ± 0,55	2,21 ± 0,29*	2,41 ± 0,19*	3,01 ± 0,53
EUNa (mEq/día/kg)	1,2 ± 0,3	22,9 ± 4,3*	34,4 ± 6,2* [§]	1,1 ± 0,3 ^Δ
EFNa (%)	0,15 ± 0,04	5,24 ± 1,74*	6,82 ± 0,97*	0,15 ± 0,03 ^Δ
EUCl (mEq/día/kg)	1,4 ± 0,3	26,5 ± 5,1*	7,8 ± 1,5* [§]	1,1 ± 0,3 ^Δ
EFCl (%)	0,27 ± 0,07	8,39 ± 2,70*	2,23 ± 0,33* ^{§@}	0,24 ± 0,04 ^Δ

Cl: cloruro; ClCr: clearance de creatinina; EF: excreción fraccional; EU: excreción urinaria; Na: sodio; NaCl: cloruro de sodio
 *p<0,05 vs control; [§]p<0,05 vs NaCl; [@]p<0,05 vs EFNa; ^Δp<0,05 vs Na; [&]p<0,05 vs t = 0; [§]p < 0,05 vs 1era semana.

Tabla 1. Evolución temporal de la presión arterial sistólica y parámetros de funcionalidad renal excretora

	Parámetros plasmáticos y urinarios			
	Control	NaCl	Na	Cl
Creatininemia (mg/dL)	0,56 ± 0,04	0,64 ± 0,04	0,62 ± 0,03	0,63 ± 0,04
Natremia (mEq/L)	151 ± 5	144 ± 2	147 ± 3	144 ± 2
Cloremia (mEq/L)	102 ± 2	100 ± 1	101 ± 3	99 ± 1
Uremia (mg/dL)	27 ± 1	38 ± 4*	49 ± 4* [§]	22 ± 2* ^Δ
Osmolaridad plasmática (mOsm/kg)	319 ± 9	311 ± 4	321 ± 7	306 ± 5
Creatininuria (mg/dL)	316 ± 42	52 ± 17*	22 ± 4*	71 ± 24* ^Δ
Natriuria (mEq/L)	117 ± 31	293 ± 41*	360 ± 43*	26 ± 11* ^Δ
Cloruria (mEq/L)	145 ± 37	345 ± 48*	83 ± 8* [§]	29 ± 12* ^Δ
Índice urinario Na+/Cl-	0,77 ± 0,09	0,84 ± 0,05	4,30 ± 0,23* [§]	0,99 ± 0,26 ^Δ

Cl: cloruro; Na: sodio; NaCl: cloruro de sodio
 *p<0,05 vs control; [§]p<0,05 vs NaCl; ^Δp<0,05 vs Na

Tabla 2. Parámetros plasmáticos y urinarios

Marcadores de estrés oxidativo e inflamación en corteza renal

La producción de TBARS aumentó en la corteza renal en los grupos experimentales respecto al grupo C (Figura 1A). Por otro lado, mientras que la expresión proteica de la GPx no se modificó en ningún grupo, la actividad de esta enzima se incrementó en los grupos NaCl y Cl con respecto a los grupos C y Na (Figura 1B). Se observó un aumento de la expresión renal de p50-NFκB y AT1R en los grupos de NaCl y Cl en comparación con los otros grupos (Figuras 1C y D, respectivamente). La expresión de AT2R se redujo significativamente en los grupos NaCl y Cl (Figura 1E). La expresión de PARK7 disminuyó en el grupo Cl en comparación con el grupo C (Figura 1F). Por último, mientras que ClC-5 se redujo significativamente en el grupo NaCl en comparación con el grupo C (Figura 2A), los grupos NaCl y Cl mostraron una mayor expresión de ClC-K1 (Figura 2B)

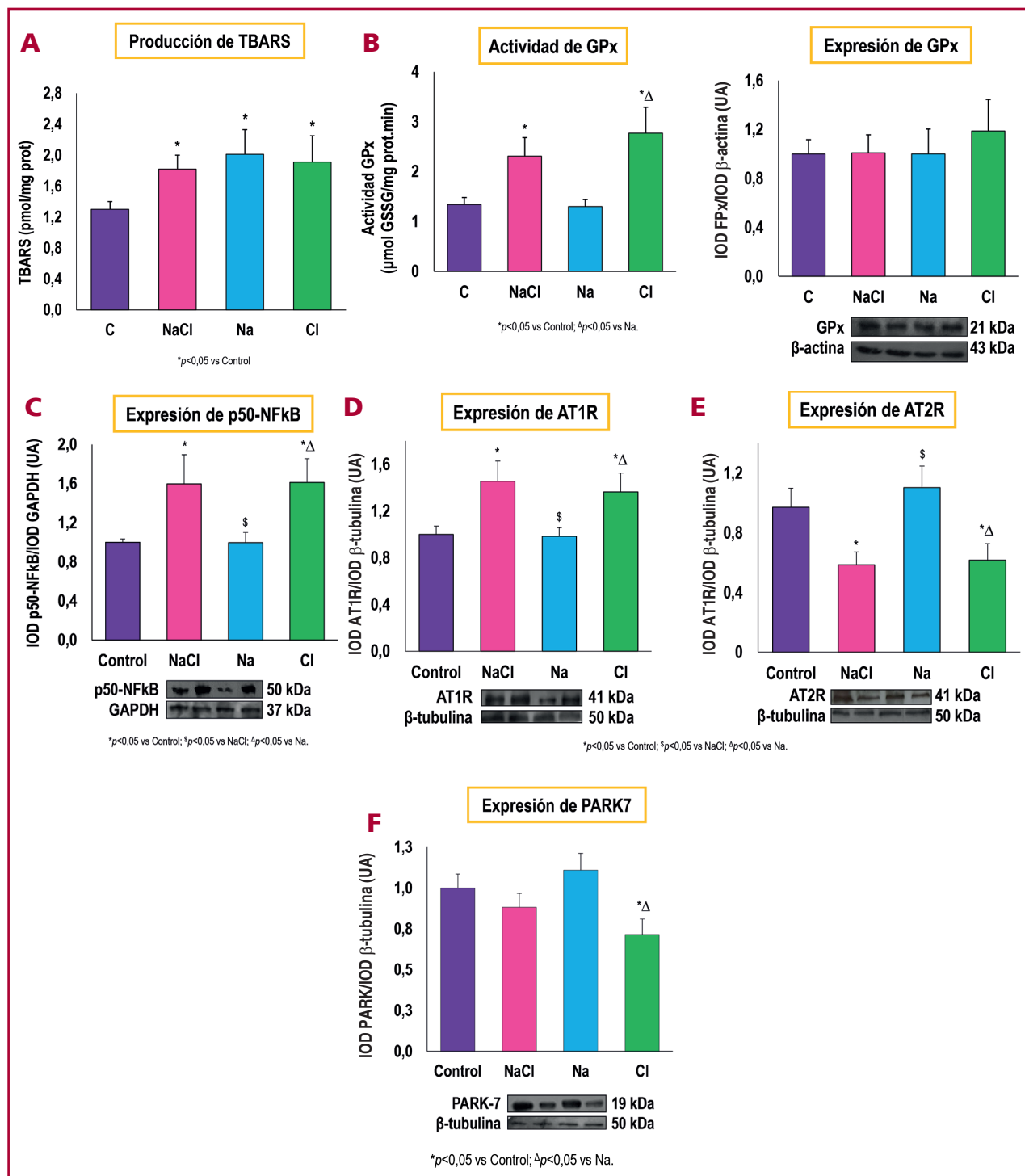
Características histológicas del parénquima renal

En la Figura 3, se muestran microfotografías representativas de las características histológicas del parénquima renal, con la técnica H-E, de los 4 grupos experimentales. En el análisis histológico cualitativo se destaca que los animales de los grupos NaCl y Cl mostraron modificaciones tubulointersticiales más pronunciadas caracterizadas por dilatación tubular en comparación con el grupo C. Además, en ambos grupos también se observó dilatación del espacio urinario respecto al grupo C. Por último, en el grupo Na se apreció la presencia de modificaciones menos pronunciadas con respecto a los otros grupos experimentales.

DISCUSIÓN

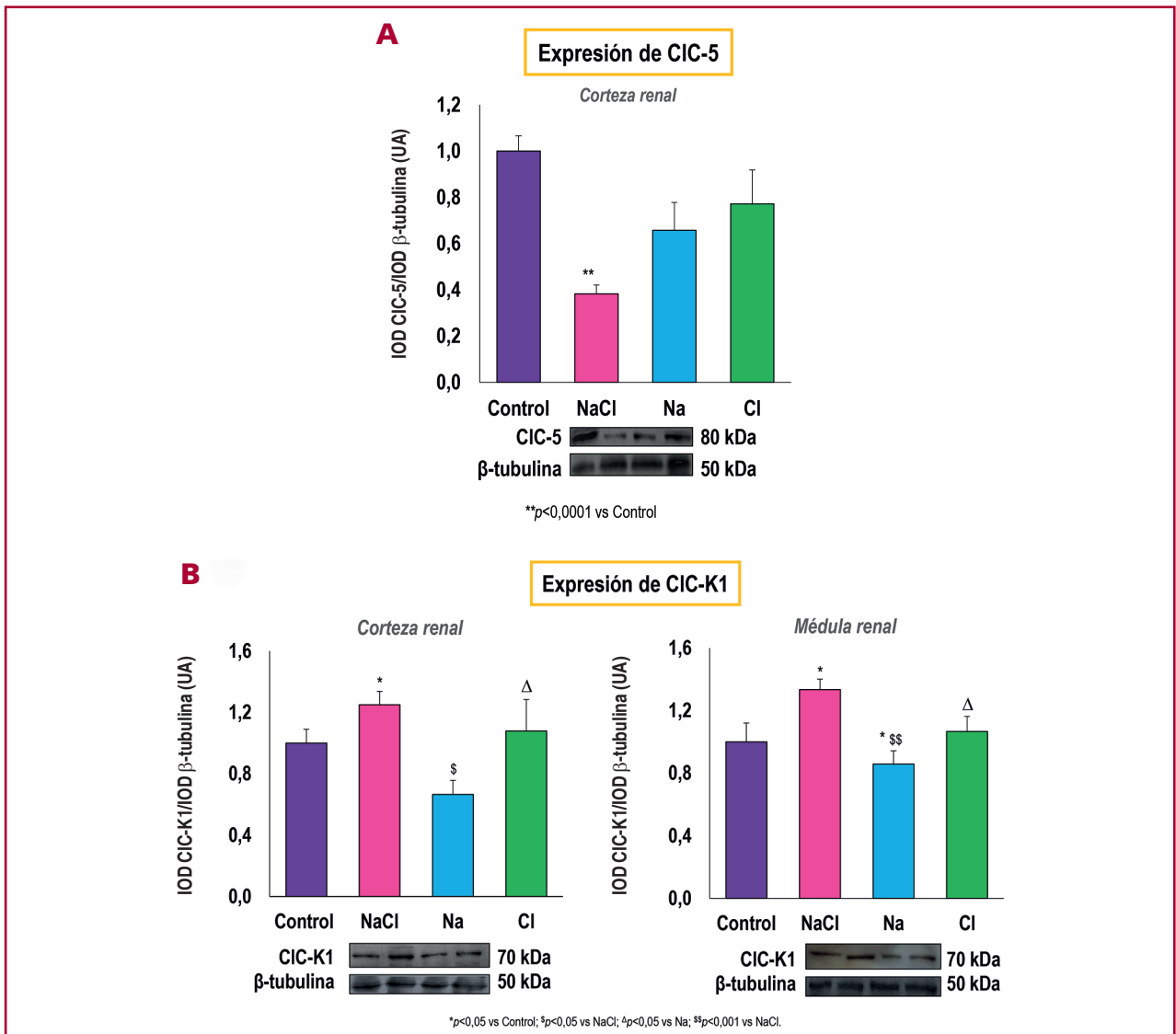
Evolución temporal de la presión arterial sistólica

En este trabajo, los resultados que se presentan sugieren que la sobrecarga de NaCl se asocia a la HTA.



Cl: cloruro; Na: sodio; NaCl: cloruro de sodio; UA: Unidades arbitrarias
 *p<0,05 vs Control; \$p<0,05 vs NaCl; Δp<0,05 vs Na

Fig. 1. Marcadores de estrés oxidativo e inflamación en corteza renal. A) TBARS: Sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico. B) GPx: Glutación peroxidasa. C) p50-NFkB: Factor nuclear kappa B. GAPDH: Gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa. D) AT1R: Receptor de angiotensina II tipo 1. E) AT2R: Receptor de angiotensina II tipo 2 (). F) PARK7: Proteína de Parkinson 7



Cl: cloruro; Na: sodio; NaCl: cloruro de sodio
 #p<0,0001 vs Control; *p<0,05 vs Control; §p<0,05 vs NaCl; Δp<0,05 vs Na; #p<0,001 vs NaCl.

Fig. 2. Expresión renal de canales de cloruro CIC-5 y CIC-K1

El aumento de la PAS está también relacionado con la sobrecarga de cloruros, dado que el grupo Cl⁻ alcanzó valores tensionales mayores a 140 mmHg, superiores a los del grupo Na. El anión Cl⁻ es un componente del NaCl que podría tener un rol más específico en la sal-sensibilidad y que podría ser, incluso, más determinante que el Na⁺.(14) Otros estudios efectuados en ratas *Dahl* “sal-sensibles” demostraron que, a lo largo de varias semanas, la hipertensión se desarrolló en los animales consumidores de NaCl, pero no en los alimentados con bicarbonato de sodio (NaHCO₃) u otras sales de Na⁺. (22-24)

Por otra parte, la sobreingesta de sales de cloruro “no sódicas”, que es acompañada por una excreción urinaria de Cl⁻ menor que la producida en presencia de Na⁺, podría estar relacionada con una acumulación

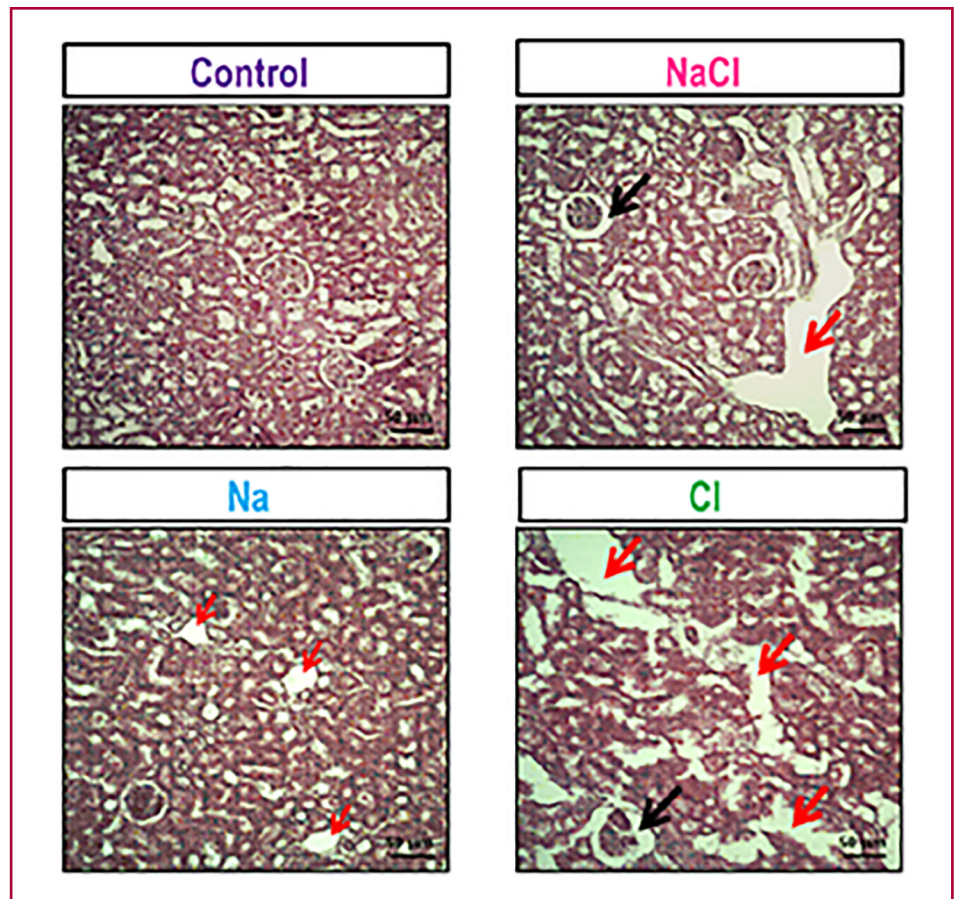
selectiva de Cl⁻ en el organismo, lo que conllevaría al desarrollo de HTA “sal-sensible”. (25-27)

Parámetros plasmáticos y urinarios

La ausencia de modificaciones en las concentraciones plasmáticas de sodio y cloruro y la osmolaridad son evidencias de la eficiencia biológica de los mecanismos fisiológicos para compensar una posible hipernatremia y/o hipercloremia y para conservar la osmolaridad plasmática.

En el grupo NaCl aumentaron la natriuria y la cloruria con respecto al grupo control; el índice urinario Na⁺/Cl⁻ fue similar en ambos grupos. En el grupo Na es posible que aumente la secreción y la excreción de bicarbonato, resultado consistente con el incremento del índice urinario Na⁺/Cl⁻ con respecto a los demás

Fig. 3. Imágenes histológicas representativas del parénquima renal teñidos con H-E. Barra de escala =50 μ m. Aumento total 100X. Las flechas en color rojo indican las modificaciones tubulointersticiales y las flechas en color negro la dilatación del espacio urinario.



Cl: cloruro; Na: sodio; NaCl: cloruro de sodio

grupos que se observaron; lo que sugiere que el Cl⁻ no es el principal contraíón del Na⁺ excretado. La secreción de HCO₃⁻ tiene por objetivo compensar una alcalosis metabólica en los animales que recibieron citrato de Na⁺ y, como consecuencia de ello, la reabsorción de Cl⁻ estaría incrementada y su excreción, disminuida, ya que el intercambiador Cl⁻/ HCO₃⁻, independiente del catión Na⁺, presentaría una mayor expresión en las membranas apicales de las células de los túbulos contorneado distal, colector cortical y conector. (14) Con respecto al grupo Cl, es llamativa la baja cloruria con respecto a las ratas control, lo que sugiere que, para su excreción, es necesario que se elimine también el Na⁺ como contraíón.

Estos resultados aluden a que el anión Cl⁻ se estaría acumulando en algún compartimento, como la piel, ya que en el plasma sus niveles continúan siendo normales. (26,27)

Marcadores de estrés oxidativo e inflamación en el riñón

La sobrecarga de Na⁺, Cl⁻ o ambos iones en la dieta, se asoció con un incremento en la peroxidación lipídica en la corteza renal, representado por el aumento en la producción de TBARS. El estado prooxidante en

estas células se caracteriza por un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). A pesar de que la expresión proteica de GPx no se vio afectada, se registró un aumento de su actividad. La regulación de la misma está relacionada con modificaciones postraduccionales que ocurren en el sitio activo de la enzima e independientemente de que varíe o no su expresión.(28)

La expresión de CIC-K1 aumenta en los grupos NaCl y Cl, por lo que esto estaría incrementando la reabsorción tubular del anión. Se ha demostrado que el Cl puede convertirse en ácido hipocloroso (HOCl) en presencia de peróxido de hidrógeno (H₂O₂), reacción catalizada por la enzima mieloperoxidasa (MPO). (29) Las reacciones de daño oxidativo de las biomoléculas se asocian predominantemente con especies reactivas de nitrógeno (RNS) secundarias, como peroxinitrito (ONOO⁻) y HOCl. También se sabe que la formación de HOCl se asocia con daño tisular. (30,31) Por otro lado, se sabe que las ROS contribuyen a la activación de vías de señalización proinflamatorias tales como NF-kB. (32) Para estudiar la participación del anión Cl⁻ en la respuesta inflamatoria renal, se evaluó la expresión de los marcadores de inflamación tales como p50-NFkB y AT1R. (33-35) En el presente estudio, se demostró

que los niveles de expresión de p50-NFκB y AT1R se incrementan significativamente en los grupos NaCl y Cl, lo que nos sugiere también un estado proinflamatorio a nivel renal en comparación con el exceso de sodio.

Por otro lado, se sabe que la PARK7, también llamada DJ-1 tiene actividad antioxidante eliminando H₂O₂ y regulando la expresión de varias enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD). (36,37) Era de esperar que los niveles de PARK7 se vieran incrementados. Sin embargo, hemos observado que su expresión disminuye en el grupo Cl en comparación con el grupo C. Se ha demostrado que AT1R interacciona con PARK7, lo que podría respaldar la hipótesis de que AT1R lo esté regulando negativamente. (38) No obstante, quedan hallazgos aún por dilucidar.

Canales de cloruro CIC-5 y CIC-K1

El canal de cloruro CIC-5 participa en la acidificación de los endosomas en tejidos de riñón, intestino e hígado. El CIC-5 se expresa principalmente en vesículas intracelulares tubulares proximales y desempeña un papel clave en la endocitosis. (10) La acidificación endosomal se logra principalmente mediante el transporte activo de H⁺ por una ATPasa H⁺ de tipo vacuolar. Debido a que el transporte activo de H⁺ es electrogénico, se requiere el movimiento concurrente de aniones cloruro hacia los compartimentos endosómicos. (39) Se ha demostrado recientemente *in vitro* que altas concentraciones de NaCl disminuye sus niveles de expresión. (16) Sin embargo, actualmente se desconoce qué mecanismos específicos están involucrados. Nuestros resultados confirman que CIC-5 reduce su expresión en la corteza renal ante un exceso de NaCl en comparación con el grupo C, pero no así en los grupos Cl ni Na, sugiriendo un papel importante en la reabsorción de ambos iones en el túbulo proximal renal. (40) Se desconoce hasta el momento el mecanismo por el cual Cl⁻ y Na⁺, en forma conjunta, reducen la expresión de CIC-5 en la corteza renal.

El canal CIC-K1 participa en el transporte epitelial de cloruro en riñón y en los mecanismos de concentración urinaria. (12) Se sabe que altas concentraciones de NaCl se asocian a un incremento de la expresión en el asa ascendente delgado de Henle de CIC-K1, (17) pero se desconoce qué efectos tiene una dieta rica en cloruros sobre la expresión de este canal. Nuestros resultados demuestran que los grupos NaCl y Cl⁻ presentan una mayor expresión renal de CIC-K1. Estos hallazgos sugieren que CIC-K1 tiene un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del anión cloruro y el agua al promover su excreción.

CONCLUSIÓN

En conjunto, estos resultados respaldan la hipótesis de que el anión Cl⁻ sería corresponsable, junto con el catión Na⁺, de desencadenar daño oxidativo renal y aumentar la presión arterial; por lo que, se necesitan más estudios para comprobar la importancia de reducir la ingesta de ambos iones como medida preventiva no

farmacológica para la prevención y control de la HTA. Nuestros resultados ponen en evidencia la participación de los canales CIC-K1 y CIC-5 como mediadores de este proceso.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

Parte del estudio fue financiado por fondos provenientes de los siguientes subsidios: PICT 2021-I-A-00607 y PIP CONICET 2022-2024.

BIBLIOGRAFÍA

- Kurtz, T. W., Al-Bander, H. A., & Morris Jr, R. C. (1987). Salt-sensitive essential hypertension in men. *New England Journal of Medicine*, 317(17), 1043-1048.
- Luft FC, Zemel MB, Sowers JA, Fineberg NS, Weinberger MH. Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. *J Hypertens*. 1990;8:663-70. <https://doi.org/10.1097/00004872-199007000-00010>
- Shore, A. C., Markandu, N. D., & MacGregor, G. A. (1988). A randomized crossover study to compare the blood pressure response to sodium loading with and without chloride in patients with essential hypertension. *Journal of hypertension*, 6(8), 613-617.
- Berghoff, R. S., & Geraci, A. S. The influence of sodium chloride on blood pressure. *IMJ*. 1929;56:395-7.
- Iqbal, S., Klammer, N., & Ekmekcioglu, C. (2019). The effect of electrolytes on blood pressure: a brief summary of meta-analyses. *Nutrients*, 11(6), 1362.
- van der Leeuw J, de Borst MH, Kieneker LM, Bakker SJL, Gansevoort RT, Rookmaaker MB. Separating the effects of 24-hour urinary chloride and sodium excretion on blood pressure and risk of hypertension: Results from PREVEND. *PLoS One*. 2020;15:e0228490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228490>
- Zanfirescu, A., Ungurianu, A., Tsatsakis, A. M., Niulescu, G. M., Kouretas, D., Veskokoukis, A., & Margină, D. (2019). A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 18(4), 1111-1134.
- Barlassina C, Dal Fiume C, Lanzani C, Manunta P, Guffanti G, Ruello A, et al. Common genetic variants and haplotypes in renal CLCNKA gene are associated to salt-sensitive hypertension. *Hum Mol Genet*. 2007;16:1630-8. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddm112>
- Berend K, van Hulsteijn LH, Gans RO. Chloride: the queen of electrolytes? *Eur J Intern Med*. 2012;23:203-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.11.013>
- Devuyst O, Guggino WB. Chloride channels in the kidney: lessons learned from knockout animals. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;283:F1176-91. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00184.2002>
- Duan DD. The CIC-3 chloride channels in cardiovascular disease. *Acta Pharmacol Sin*. 2011;32:675-84. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.30>
- Gerbino A, De Zio R, Russo D, Milella L, Milano S, Procino G, et al. Role of PKC in the Regulation of the Human Kidney Chloride Channel CIC-Ka. *Sci Rep*. 2020;10:10268. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67219-8>
- Kouyoumdzian, N. M., Kim, G., Rudi, M. J., Rukavina Mikusic, N. L., Fernández, B. E., & Choi, M. R. (2022). Clues and new evidence in arterial hypertension: unmasking the role of the chloride anion. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 474(1), 155-176.
- McCallum L, Lip S, Padmanabhan S. The hidden hand of chloride in hypertension. *Pflügers Arch*. 2015;467:595-603. <https://doi.org/10.1007/s00424-015-1690-8>

15. Jentsch, T. J., Stein, V., Weinreich, F., & Zdebek, A. A. (2002). Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiological reviews*, 82(2), 503-568.
16. Mo S, Cui Y, Sun K, Wang H, Peng X, Ou L, et al. High sodium chloride affects BMP-7 and 1α -hydroxylase levels through NCC and CLC-5 in NRK-52E cells. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;225:112762. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112762>
17. Bergler T, Stoelcker B, Jeblick R, Reinhold SW, Wolf K, Riegger GA, et al. High osmolality induces the kidney-specific chloride channel CLC-K1 by a serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 MAPK pathway. *Kidney Int*. 2008;74:1170-7. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.312>
18. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193:265-75.
19. Fraga CG, Leibovitz BE, Tappel AL. Halogenated compounds as inducers of lipid peroxidation in tissue slices. *Free Radic Biol Med*. 1987;3:119-23. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(87\)80006-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(87)80006-0)
20. Flohé L, Günzler WA. Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*. 1984;105:114-21. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(84\)05015-1](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(84)05015-1)
21. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 8th edition. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/>
22. Abboud HE, Luke RG, Galla JH, Kotchen TA. Stimulation of renin by acute selective chloride depletion in the rat. *Circ Res*. 1979;44:815-21. <https://doi.org/10.1161/01.res.44.6.815>
23. Kotchen TA, Galla JH, Luke RG. Failure of NaHCO₃ and KHCO₃ to inhibit renin in the rat. *Am J Physiol*. 1976;231:1050-6. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1976.231.4.1050>
24. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, Galla JH, Whitescarver S. Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. *Ann Intern Med*. 1983;98:817-22. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-98-5-817>
25. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Dahlmann A, Tammela T, Machura K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*. 2009;15:545-52. <https://doi.org/10.1038/nm.1960>
26. Machnik A, Dahlmann A, Kopp C, Goss J, Wagner H, van Rooijen N, et al. Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension*. 2010;55:755-61. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.143339>
27. Matsuda JJ, Filali MS, Moreland JG, Miller FJ, Lamb FS. Activation of swelling-activated chloride current by tumor necrosis factor- α requires ClC-3-dependent endosomal reactive oxygen production. *J Biol Chem*. 2010;285:22864-73. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.099838>
28. Cao C, Leng Y, Huang W, Liu X, Kufe D. Glutathione peroxidase 1 is regulated by the c-Abl and Arg tyrosine kinases. *J Biol Chem*. 2003;278:39609-14. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305770200>
29. Kato, Y. (2016). Neutrophil myeloperoxidase and its substrates: formation of specific markers and reactive compounds during inflammation. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 58(2), 99-104.
30. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging* 13:757-772. doi: 10.2147/CIA.S158513
31. Weidinger A, Kozlov AV (2015) Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. *Biomolecules* 5:472-484. doi: 10.3390/biom5020472
32. Miller Jr, F. J., Filali, M., Huss, G. J., Stanic, B., Chamseddine, A., Barna, T. J., & Lamb, F. S. (2007). Cytokine activation of nuclear factor κ B in vascular smooth muscle cells requires signaling endosomes containing Nox1 and ClC-3. *Circulation research*, 101(7), 663-671.
33. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin North Am*. 2009;93:569-82. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2009.02.014>
34. Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ramos AM, Moreno JA, Santamaria B, Ruiz-Ortega M, et al. NF- κ B in renal inflammation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1254-62. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010020218>
35. Zhang H, Sun SC. NF- κ B in inflammation and renal diseases. *Cell Biosci*. 2015;5:63. <https://doi.org/10.1186/s13578-015-0056-4>
36. Cuevas S, Zhang Y, Yang Y, Escano C, Asico L, Jones JE, et al. Role of renal DJ-1 in the pathogenesis of hypertension associated with increased reactive oxygen species production. *Hypertension*. 2012;59:446-52. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185744>
37. Cuevas S, Villar VA, Jose PA, Armando I. Renal dopamine receptors, oxidative stress, and hypertension. *Int J Mol Sci*. 2013;14:17553-72. <https://doi.org/10.3390/ijms140917553>
38. Lu Y, Zhang J, Han B, Yu Y, Zhao W, Wu T, et al. Extracellular vesicles DJ-1 derived from hypoxia-conditioned hMSCs alleviate cardiac hypertrophy by suppressing mitochondria dysfunction and preventing ATRAP degradation. *Pharmacol Res*. 2023;187:106607. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106607>
39. George AL Jr. Chloride channels and endocytosis: ClC-5 makes a dent. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:7843-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.14.7843>
40. Briet M, Vargas-Poussou R, Lourdel S, Houillier P, Blanchard A. How Bartter's and Gitelman's syndromes, and Dent's disease have provided important insights into the function of three renal chloride channels: ClC-Ka/b and ClC-5. *Nephron Physiol*. 2006;103:p7-13. <https://doi.org/10.1159/000090218>

Utilidad de diversos parámetros hemodinámicos como marcadores pronósticos en la hipertensión pulmonar

Prognostic Value of Various Hemodynamic Parameters in Pulmonary Hypertension

PABLO ALCÁNTARA COSTAS MARTINGANO^{1,2}, TOMÁS VANEGAS^{1,2}, PAUL VARGAS MIELES^{1,2}, NICOLÁS SILVA CROOME¹, EZEQUIEL BESMALINOVICH^{1,2}, GUILLERMINA SORASIO^{2,3}, NICOLÁS CARUSO^{2,3}, ADRIÁN LESCANO¹⁻⁵

RESUMEN

Introducción: La hipertensión pulmonar (HP) se asocia con elevada morbimortalidad y su pronóstico está determinado por la función del ventrículo derecho y el acople ventrículo-arterial pulmonar. Diversos parámetros hemodinámicos han sido propuestos para caracterizar el riesgo de evolución adversa.

Objetivos: Determinar la capacidad de predicción de eventos graves, de diversos parámetros hemodinámicos medidos por cateterismo derecho.

Material y métodos: Estudio multicéntrico, descriptivo, de cohorte retrospectiva de pacientes con HP. Se dividió a los datos hemodinámicos en alto o bajo riesgo según lo definido por las recomendaciones europeas de 2022, o según media o mediana de nuestra población.

Resultados: Fueron incluidos 324 pacientes con HP, con edad media 61,5 años y 69% de sexo femenino; 62,1 % de los pacientes del Grupo 1 y 19,2 % del Grupo 3. La tasa de eventos (muerte o internaciones) en un seguimiento mediano de 23 (RIC 14-44) meses fue 60 % y la mortalidad global 24,5 %. Los valores de corte para definir riesgo de las diferentes variables fueron: índice cardíaco (IC) 2,72 L/min/m², índice de volumen sistólico (IVS) 33,1 mL/lat./m², resistencia vascular pulmonar (RVP) 6 unidades Wood (UW), índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar (IPAP) 3,76, índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho (ITSVD) 11,6 g.m/m², *compliance* vascular pulmonar 1,84 mL/mmHg. La RVP elevada se asoció a mayor frecuencia de eventos combinados, mientras que valores de alto riesgo de IC, IVS, RVP y *compliance* presentaron asociación con mayor mortalidad en el seguimiento.

Conclusiones: Si bien el IC y el IVS presentaron una adecuada predicción de riesgo, variables como la RVP y la *compliance* mostraron similar, e incluso mejor predicción de eventos graves en HP. Se necesitan nuevos estudios que validen estos parámetros en el seguimiento.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar - Pronóstico - Hemodinamia - Resistencia pulmonar

ABSTRACT

Background: Pulmonary hypertension (PH) is associated with high morbidity and mortality and its prognosis is determined by the right ventricular function and right ventricular-pulmonary artery coupling. Several hemodynamic parameters have been proposed to better characterize the risk for adverse disease progression.

Objective: The aim of this study was to determine the predictive ability of various hemodynamic parameters that can be calculated during RHC to predict serious events.

Methods: In this retrospective multicenter and descriptive cohort study of patients with PH, hemodynamic variables values were divided as high or low risk based on the 2022 European guidelines, or mean or median values in our population.

Results: A total of 324 patients with PH were included; mean age was 61.5 years and 69% were women; 62.1% of the patients were in Group 1 and 19.2% in Group 3. In a median (IQR) follow-up of 23(14-44) months, the event rate (death or hospitalization for heart failure) was 60.6% and all-cause mortality was 24.5%. The cut-off values associated with risk for the different hemodynamic variables were: cardiac index (CI) 2.72 L/min/m², systolic volume index (SVI) 33.1 ml/m², pulmonary

Rev Argent Cardiol 2024;92:142-146. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20745>

Recibido: 01/10/2023 - Aceptado: 07/12/2023

Dirección para correspondencia: Nicolás Caruso. E-mail: niccaruso@hotmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología. Sanatorio de la Trinidad Quilmes. Buenos Aires.

² Servicio de Cardiología. Centro Gallego de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

³ Equipo de Hipertensión Pulmonar. Sanatorio de la Trinidad Ramos Mejía. Buenos Aires.

⁴ Equipo de Hipertensión Pulmonar. Sanatorio Dupuytren. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

⁵ Equipo de Hipertensión Pulmonar. Sanatorio Mater Dei. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

vascular resistance (PVR) 6 Wood units (WU), pulmonary artery pulsatility index (PAPI) 3.76, right ventricle systolic work index (RVSWI) 11.6 g.m/m², and pulmonary arterial compliance 1.84 mL/mm Hg. Elevated PVR was associated with a higher rate of composite events, while high-risk CI, SVI, PVR, and compliance were associated with higher mortality at follow-up.

Conclusions: While CI and SVI are adequate predictors of risk, PVR and compliance demonstrate similar or even better risk prediction in patients with PH. Additional research is necessary to validate these parameters during follow-up.

Key words: Pulmonary hypertension - Prognosis - Hemodynamics - Pulmonary vascular resistance

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una entidad multifactorial debida a múltiples causas, y se define como una condición hemodinámica compleja, caracterizada por el incremento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) por encima de 20 mmHg. Independientemente del agente causal (enfermedad cardíaca izquierda, patologías respiratorias, enfermedad vascular pulmonar), en todos los casos se encuentra asociada con elevada morbimortalidad y su aparición siempre empeora la evolución clínica de los pacientes.

Su pronóstico se encuentra determinado por la capacidad del ventrículo derecho de adaptarse a las cargas progresivamente incrementales de la circulación pulmonar (“acople ventrículo-arterial pulmonar”). En este sentido, diversos parámetros hemodinámicos han sido propuestos para caracterizar mejor esta cuestión. Las recomendaciones europeas de 2022 para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar caracterizan a la presión en aurícula derecha (PAD), el índice cardíaco (IC), la saturación venosa central de oxígeno (SVO₂) y el índice de volumen sistólico (IVS), como marcadores pronósticos hemodinámicos, en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. (1,2) Estos parámetros han sido validados durante el seguimiento evolutivo, en especial el IC y la SVO₂. (3,4)

Existen otros parámetros hemodinámicos de la función ventricular derecha y el acople ventrículo-arterial que pueden medirse durante el cateterismo cardíaco derecho (CCD), como la resistencia vascular pulmonar (RVP), la *compliance* vascular pulmonar, el índice de trabajo sistólico del VD (ITSVD), (5,6) o el índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar (IPAP). (7,8) Si bien la RVP es utilizada ampliamente como un parámetro hemodinámico de relevancia en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y hasta como un punto final clínico en la mayoría de los ensayos clínicos actuales, las recomendaciones europeas recientes no la jerarquizan como un marcador pronóstico, mientras que el registro REVEAL utiliza solamente el valor de corte de 5 unidades Wood (UW), con poca jerarquía dentro del *score* derivado de las características basales. (9) Esto quizás se deba a que ciertos estudios fallaron en demostrar su valor pronóstico. (10,11)

Sin embargo, carecemos de información del peso pronóstico de las diferentes mediciones de función del ventrículo derecho y de la circulación pulmonar, que se pueden realizar en el laboratorio de hemodinamia.

En este contexto, nos propusimos determinar la capacidad de predicción de eventos graves, es decir muerte o internaciones por empeoramiento de la hipertensión pulmonar, de los diversos parámetros hemodinámicos que se pueden calcular durante la realización del CCD.

MATERIAL Y MÉTODOS

El Grupo de Trabajo en Hipertensión Pulmonar comprende un equipo multidisciplinario que se desarrolla en 5 centros de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Gran Buenos Aires (Sanatorio de la Trinidad Quilmes, Centro Gallego de Buenos Aires, Sanatorio Dupuytren, Sanatorio Trinidad Ramos Mejía y Sanatorio Mater Dei). Presentamos un análisis de cohorte retrospectiva de nuestro registro, que incluyó a pacientes consecutivos de dichos centros incorporados a la base de datos, a los que se le realizó CCD, entre enero de 2011 y mayo de 2023. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado, tanto para la realización del CCD, como para la utilización anónima de la información obtenida de los mismos, con fines científicos. Todos los pacientes portadores de HP, definida como una PAPm > 20 mmHg medida en reposo, fueron incluidos en el análisis. Se clasificó a los pacientes dentro de los grupos 1 a 5 de HP según recomendaciones internacionales. A los pacientes del Grupo 1, de hipertensión arterial pulmonar (HAP), se los subdividió en HAP idiopática, asociada a enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o drogas, y portopulmonar, también según las mismas recomendaciones.

Para el cálculo del IC se utilizó la siguiente fórmula:

$$IC = VM / SC$$

siendo IC: índice cardíaco, VM: volumen minuto, SC: superficie corporal

El cálculo del IVS se realizó de la siguiente manera:

$$IVS = IC / FC$$

siendo IVS: índice de volumen sistólico, IC: índice cardíaco, FC: frecuencia cardíaca

Se calculó la RVP mediante la siguiente fórmula:

$$RVP = (PAPm - PCP) / VM$$

siendo RVP: resistencia vascular pulmonar, PAPm: presión arterial pulmonar media, PCP: presión capilar pulmonar, VM: volumen minuto

El IPAP se calculó de la siguiente manera:

$$IPAP = (PAPs - PAPd) / PAD$$

siendo IPAP: índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar, PAPs: presión arterial pulmonar sistólica, PAPd: presión

arterial pulmonar diastólica, PAD: presión de aurícula derecha

El cálculo de la *compliance* vascular pulmonar se realizó según la siguiente fórmula:

$$C = VS / (PAPs - PAPd)$$

Siendo C: compliance, VS: volumen sistólico, PAPs: presión arterial pulmonar sistólica, PAPd: presión arterial pulmonar diastólica

Finalmente, para calcular el ITSVD se utilizó la fórmula:

$$ITSVD = (PAPm - PAD) * IVS * 0,0136$$

siendo ITSVD: índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho, PAPm: presión arterial pulmonar media, PAD: presión de aurícula derecha, IVS: índice de volumen sistólico

Se dividió a los valores de las variables hemodinámicas como de alto o bajo riesgo según lo definido por las recomendaciones de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología) de 2022. Así, se definió como de bajo riesgo a un IC mayor de 2,5 L/min/m² y a un IVS mayor de 38 mL/m². Para las variables no definidas por dichas recomendaciones, utilizamos la media o mediana de nuestra población, según su distribución. Las variables con distribución normal se expresan como media ± desviación estándar (DE) y aquellas con distribución no normal se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIC). Se valoró la frecuencia de eventos (muerte, internaciones por agravamiento de HP o requerimiento de incrementar dosis de terapia específica) y se comparó su incidencia en los grupos de alto y bajo riesgo para cada variable, con test de chi² y análisis de regresión logística con cálculo de odds ratio para riesgo de eventos.

RESULTADOS

Un total de 324 pacientes con HP confirmada por CCD fueron prospectivamente incorporados al registro. (Tabla 1) La edad media de la población fue 61,5 ± 17,6 años, y 69 % era de sexo femenino. La mediana (RIC) de seguimiento fue de 23 (14-44) meses. Los pacientes fueron caracterizados como 62,1 % del Grupo 1, 8,7 % del Grupo 2, 19,2 % del Grupo 3, 7,7 % del Grupo 4 y 2,1% del Grupo 5. Dentro del Grupo 1, las etiologías fueron: 57,1 % hipertensión arterial pulmonar idiopática, 26,1% asociada a enfermedades del tejido conectivo, 12,8 % asociada a cardiopatías congénitas, 1,9 % portopulmonar, 1,4 % asociada a virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y 0,4 % asociada a drogas. La tasa de eventos (muerte o internaciones por insuficiencia cardíaca) fue de 60,6 % y la mortalidad global de 24,5 %. Las medias ± DE o medianas (RIC) de las variables hemodinámicas de la muestra fueron: IC 2,72 ± 0,72 L/min/m², IVS 33,1 ± 12,4 mL/lat/m², RVP 6 (3,7-9,8) UW, IPAP 3,76 (2,5-5,8), ITSVD 11,6 (8,6-16,5) g.m/m², *compliance* vascular pulmonar 1,84 (1,09-3,03) mL/mmHg. Las Tablas 2 y 3 muestran la tasa de eventos en los grupos de bajo y alto riesgo de cada una de las variables hemodinámicas. El porcentaje de eventos combinados fue mayor en los pacientes de alto riesgo, aunque fue estadísticamente significativo solo en el caso de los pacientes con una RVP mayor de 6 UW con un odds ratio (OR) de 1,99, IC 95 % 1,17-3,38,

Tabla 1. Características basales

Edad (años)	61,5 ± 17,6
Sexo femenino (%)	67,6
Diagnóstico (%)	
Grupo 1	62,1
Idiopática	57,1
Asociado a enfermedades del tejido conectivo	26,1
Asociado a cardiopatías congénitas	12,8
Portopulmonar	1,9
Asociada a infección por VIH	1,4
Asociada a Drogas	0,4
Grupo 2	8,7
Grupo 3	19,2
Grupo 4	7,7
Grupo 5	2,1
CF NYHA (%)	
I / II	48,6
III / IV	51,4
PC6M (mts)	360 (210-440)
Parámetros hemodinámicos	
PAD (mmHg)	9 (6-13)
PAPm (mmHg)	42,5 ± 14,9
PCP (mmHg)	12 ± 4,3
GC (L/min)	4,81 ± 1,32
IC (L/min/m ²)	2,72 ± 0,72
RVP (UW)	6 (3,7-9,8)
Tratamiento médico específico (%)	
Inhibidores PDE5	81,8
Antagonistas receptor endotelinas	51,8
Prostanoides	29,6
Terapia combinada	62,7

CF NYHA: clase funcional New York Heart Association; GC: gasto cardíaco; IC: índice cardíaco; PAD: presión aurícula derecha; PAPm: presión arterial pulmonar media; PC6M: prueba de caminata de 6 minutos; PCP: presión capilar pulmonar; PDE 5: fosfodiesterasa 5; RVP: resistencia vascular pulmonar. Las variables cuantitativas se presentan como media ± DE o como mediana (RIC) según su distribución

p = 0,006. Por otro lado, la mortalidad también fue mayor en los grupos definidos como de alto riesgo; observamos significancia estadística para las variables IC (OR 1,8, IC 95% 1,38-3,31, p = 0,038), IVS (OR 3,46, IC 95% 1,51-8,92, p = 0,001), RVP (OR 2,75, IC 95% 1,45-5,34, p < 0,001) y *compliance* (OR 5,95, IC 95% 2,17-18,86, p < 0,001).

DISCUSIÓN

El presente trabajo, representa el estudio de variables hemodinámicas con mayor cantidad de pacientes, realizado por un grupo de HP en nuestro país. El

Tabla 2. Tasa de eventos según riesgo de las variables hemodinámicas

Variable hemodinámica (valor de corte utilizado)	Eventos en bajo riesgo (%)	Eventos en alto riesgo (%)	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
Índice cardíaco (2,5 L/min/m ²)	59,8	62,0	1,09 (0,59-1,70)	0,726
IVS (33,1 ml/lat/m ²)	50,7	63,1	1,66 (0,92-3,01)	0,066
RVP (6 UW)	51,2	67,6	1,99 (1,17-3,38)	0,006
IPAP (3,76)	55,8	65,2	1,48 (0,88-2,47)	0,110
Compliance (1,84 mL/mmHg)	53,5	67,4	1,79 (0,91-3,54)	0,067
ITSVD (11,6 g,m/m ²)	56,2	62,8	1,31 (0,77-2,23)	0,274

IPAP: índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar; ITSVD: índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho; IVS: índice de volumen sistólico, RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood

Tabla 3. Mortalidad según riesgo de las variables hemodinámicas

Variable hemodinámica (valor de corte utilizado)	Mortalidad en bajo riesgo (%)	Mortalidad en alto riesgo (%)	Odds ratio (IC 95%)	Valor de p
Índice cardíaco (2,5 L/min/m ²)	20,5	31,7	1,80 (1,01-3,31)	0,038
IVS (33,1 ml/lat/m ²)	11,2	30,5	3,46 (1,51-8,92)	0,001
RVP (6 UW)	15,2	33,1	2,75 (1,45-5,34)	< 0,001
IPAP (3,76)	23,5	25,5	1,11 (0,62-2,01)	0,698
Compliance (1,84 mL/mmHg)	7,1	31,3	5,95 (2,17-18,86)	< 0,001
ITSVD (11,6 g,m/m ²)	21,4	28,5	1,46 (0,79-2,69)	0,189

IPAP: índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar; ITSVD: índice de trabajo sistólico del ventrículo derecho; IVS: índice de volumen sistólico, RVP: resistencia vascular pulmonar; UW: unidades Wood

mismo corrobora la importancia de la realización de mediciones y cálculos hemodinámicos para determinar el pronóstico de los pacientes. Decidimos incluir las variables hemodinámicas que mejor correlacionan con el acople ventrículo-arterial y la capacidad de trabajo del ventrículo derecho, como son el IC y el IVS, dado que la SVO₂ es un subrogante del IC y la PAD puede verse también influida por la sobrecarga de volumen, que suelen tener estos pacientes. Este estudio confirma que las estimaciones del IC y volumen sistólico indexado a la superficie corporal presentan buena asociación con la mortalidad en el seguimiento, lo cual avala el concepto de que la función del ventrículo derecho y su acoplamiento con la circulación pulmonar marcan claramente la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, nuestro análisis cuestiona la necesidad de incorporar otras variables a la hora de determinar el pronóstico. Más allá de la conocida asociación del IVS con el pronóstico, la RVP y la *compliance* vascular pulmonar demostraron tener excelente asociación con la tasa de eventos, incluso mayor que las variables sugeridas por las recomendaciones internacionales. Si bien no está establecida la causa de este hallazgo, una hipótesis probable puede ser que ambas variables, *compliance* y RVP, van empeorando en forma constante desde el inicio de la enfermedad hasta las fases más tardías, (12,13) a diferencia de las variables de gasto y volumen sistólico que se sostienen normales, a expensas de

mecanismos compensatorios, para empeorar recién en etapas avanzadas de la HP. (14) En este sentido, la falta de asociación del IPAP y el ITSVD con la incidencia de eventos, puede justificarse porque ambas variables no sólo no disminuyen en etapas iniciales, sino que suelen aumentar durante las mismas, para verse reducidas recién en etapas terminales de la HP, lo que hace su comportamiento impredecible y poco relacionado con la gravedad de la enfermedad. (15)

Estos parámetros pueden ser de suma utilidad para valorar el pronóstico de la HP en otras entidades, diferentes de la del Grupo 1. Esta aseveración la confirman las recomendaciones europeas, que establecen dar tratamiento médico específico para HAP a pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda o enfermedades del parénquima pulmonar (Grupos 2 y 3), siempre que tengan más de 5 UW de RVP. Este hecho sugiere que implícitamente se reconoce la asociación de la RVP elevada con la gravedad de la enfermedad. Adicionalmente, en los últimos años, múltiples ensayos clínicos en HAP incorporaron a la RVP como punto final fisiopatológico para establecer la presencia o no de beneficios clínicos con el tratamiento, sin tener en cuenta a las otras variables hemodinámicas para este fin. (16-18) Ambas situaciones, sumadas a los resultados de, no solo nuestro estudio, sino otros que sugieren conclusiones similares, remarcan el valor pronóstico de la RVP y la *compliance* como marcadores hemodinámicos y

explica su utilidad, tanto en el diagnóstico como para el seguimiento de los pacientes. De hecho, un análisis del registro REVEAL demuestra una sobrevida mayor de 70 % a los 5 años, en pacientes con menos de 5 UW, mientras que aquellos con mayores niveles de RVP, la sobrevida cae por debajo del 60 %. (19)

Nuestro trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, está caracterizado por un predominio de pacientes idiopáticos y asociados a enfermedades del tejido conectivo, con escasos pacientes asociados a cardiopatías congénitas, menor que en los registros, quienes suelen presentarse con parámetros hemodinámicos diferentes de la población general de HAP. Por otro lado, las variables hemodinámicas utilizadas como parámetros de riesgo, se encuentran recomendadas para pacientes con hipertensión pulmonar del grupo 1, mientras que nuestro registro incluyó pacientes de todos los grupos. Esto lo realizamos ya que, la mayoría de estos parámetros de riesgo fueron definidos en base a recomendaciones de expertos, con pocos estudios científicos que los avalen y son sugeridos fundamentalmente para pacientes con HAP idiopática, heredo-familiar y asociada a drogas. Adicionalmente, se suelen utilizar para todos los grupos, en la práctica clínica a nivel mundial, dado que los grupos 2 a 5 no cuentan con parámetros de riesgo propios.

Finalmente, no se analizó si la mejoría o empeoramiento de los parámetros hemodinámicos en el seguimiento impactan en la tasa de eventos, como se demostró con las variables de riesgo avaladas por las guías. Se requerirá mayor tiempo de seguimiento de los pacientes para demostrar esta cuestión.

CONCLUSIONES

En nuestro registro observamos una adecuada predicción de riesgo de eventos de las variables hemodinámicas utilizadas en la práctica habitual, en pacientes con HP. Si bien el ITSVD y el IPAP no presentaron una buena asociación con eventos, parámetros como la RVP y *compliance* demostraron similar, incluso mejor, predicción en el riesgo en el seguimiento que las variables utilizadas en la práctica. Se necesitan nuevos estudios que contribuyan a definir el valor pronóstico de las diversas variables hemodinámicas para su utilización en el seguimiento.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

- Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43:3618-731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
- Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, Jaïs X, et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018;137:693-704. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029254>
- Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Tian L, Archer SL, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010;35:1079-87. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072709>
- Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoepfer M. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589-96. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092311>
- Clapham K, Highland K, Rao Y, Fares W. Reduced RVSWI is associated with increased mortality in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:77. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00077>
- Ibe T, Wada H, Sakakura K, Ito M, Ugata Y, Yamamoto K, et al. Right ventricular stroke work index as a prognostic indicator for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int Heart J* 2018;59: 1047-51. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-576>
- Baran DA, Grines C, Bailey S, Burkhoff D, Hall S, Henry T, Hollenberg SM, Kapur N, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:29-37. <https://doi.org/10.1002/ccd.28329>
- Morine K, Kiernan M, Thinh Pham D, Paruchuri V, Denofrio D, Kapur NK. The Pulmonary Artery Pulsatility Index is Associated with Right Ventricular Failure Following Left Ventricular Assist Device Surgery. *J Card Fail* 2016;22:110-6. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.10.019>
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott G, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST* 2019; 156:323-37. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004>
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation*. 2010; 122:156-63. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818>
- Sitbon O, Benza RL, Badesch D, Barst RJ, Elliott G, Gressin V, Lemarié JC, et al. Validation of two predictive models for survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46:152-64. <https://doi.org/10.1183/09031936.00004414>
- Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Gan CT, Marques KM, Boonstra A, et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008;29:1688-95. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn103>
- Galié N, Rubin L J, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLYstudy): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-200. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60919-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60919-8)
- D'Alonzo G E, Barst R J, Ayres S M, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-115-5-343>
- Von Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:236-43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.047>
- Chin K, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs S, Grünig E, et al. Three- versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1393-403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.057>
- Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE). *Lancet Respir Med* 2022;10:961-71. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00214-4)
- Hoepfer M, Badesch D, Ghofrani HA, Gibbs S, Gomberg-Maitland M, McLaughlin V, et al. Phase 3 Trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2023;338:1478-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213558>
- Farber H, Miller D, Poms A, Badesch D, Frost A, Muros-Le Rouzic E, et al. Five-year outcomes of patients enrolled in the REVEAL Registry. *Chest* 2015;148:1043-54. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0300>

Datos preliminares del registro de miocardiopatía hipertrófica en centros no especializados en Argentina. Explorando detrás de los velos de la práctica cotidiana

Hypertrophic Cardiomyopathy Registry in Nonspecialized Centers of Argentina. Exploring Behind the Veils of Common Practice

LEONARDO CACERES¹,^{MTSAC}, RODRIGO CANO¹, CAMILA CORREA SADOUET¹, ADRIAN MAHL¹, GISELA STREINTENBERGER¹, GUILLERMO MAZO¹, MARIBEL KANCHI¹, HERALDO D'IMPERIO¹

RESUMEN

Introducción: La miocardiopatía hipertrófica (MCH), es la enfermedad genética cardiovascular más común, causada por mutaciones en proteínas del sarcómero cardíaco, con una prevalencia considerable y clínica variable, desde asintomática hasta insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Existen pacientes seguidos en centros no especializados, y es necesario conocer datos que puedan mostrar la realidad de su diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Objetivo: Conocer las características clínicas, estrategias diagnósticas y terapéuticas al abordar la MCH en centros no especializados en la patología.

Material y métodos: Estudio de corte transversal, multicéntrico, de alcance nacional, con análisis cuantitativo, de pacientes con MCH confirmada o altamente probable.

Resultados: Se registraron 95 pacientes, mayormente hombres con hipertensión arterial (40 %) y dislipidemia (22 %) como principales factores de riesgo. Se observó baja proporción de comorbilidades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (6 %), infarto de miocardio previo (5 %), accidente cerebro vascular previo (1 %) e insuficiencia renal crónica (1 %). Los síntomas principales fueron la disnea (47 %) y el ángor (27 %), y los métodos diagnósticos más usados fueron el ecocardiograma (97 %) y la resonancia cardíaca (71 %). La localización más frecuente fue septal, con 37 % de tipo obstructivo.

El test genético, realizado en un 33 %, fue positivo en más de la mitad de los pacientes. No se realizó en dos tercios de los casos principalmente por falta de cobertura.

Conclusiones: Los hallazgos son concordantes con los de registros internacionales. Con base a nuestros hallazgos, se resalta la necesidad de mejorar el acceso a estudios diagnósticos más complejos y optimizar recursos en un sistema de salud fragmentado.

Palabras clave: Miocardiopatía hipertrófica - Registro - Centros no especializados - Práctica clínica

ABSTRACT

Background: Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is the most common genetic disease caused by cardiac sarcomere protein mutations, with considerable prevalence and different clinical presentation, varying from asymptomatic to heart failure and sudden death. Some patients are followed-up in nonspecialized centers, and it is necessary to know data that show the reality of their diagnosis, treatment, and prognosis.

Objective: The aim of this study was to know the clinical characteristics, and diagnostic and therapeutic strategies when HCM is managed in centers not specialized in this disease.

Methods: This was a national, cross-sectional, multicenter study, with quantitative analysis of patients with confirmed or highly probable HCM.

Results: A total of 95 patients were recruited, mostly men, with hypertension (40%) and dyslipidemia (22%) as main risk factors. A low proportion of comorbidities was observed: chronic obstructive pulmonary disease (6%), prior myocardial infarction

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:147-153. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20751>

Recibido: 20/12/2023 - Aceptado: 05/02/2024

Dirección para correspondencia: Leonardo Caceres. Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología. E-mail: leo_1208_caceres@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

(5%), prior stroke (1%) and chronic kidney failure (1%). The main symptoms were dyspnea (47% and angina (27%), and the most used diagnostic methods were echocardiogram (97%) and cardiac magnetic resonance imaging (71%). The most frequent localization was septal, with 37% of hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

The genetic test, performed in 33% of patients, was positive in more than half of cases. It was not performed in the rest of the patients, mainly due to lack of health coverage.

Conclusions: These findings are in agreement with international registries. Based on our findings, emphasis should be placed in improving the access to more complex diagnostic studies and optimizing the resources in a fragmented health system.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy - Registry - Nonspecialized centers - Clinical practice

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es la enfermedad genética con afectación cardiovascular más frecuente, con una prevalencia aproximada de 1 en 200/500. (1,2) Su etiología radica en la mutación de una serie de genes que codifican proteínas para el sarcómero cardíaco, con el desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), desorden miofibrilar y fibrosis miocárdica. (3,4). Las manifestaciones clínicas son variables, y van desde asintomáticas a insuficiencia cardíaca y la muerte súbita. (5,6)

Esta entidad es un verdadero desafío diagnóstico debido a que existen miocardiopatías infiltrativas que se comportan como fenocopias. (5,7)

Actualmente se recomiendan tratamientos farmacológicos, implante de dispositivos y cirugías que han mejorado la sobrevida y calidad de vida. (8-10)

Existe un número importante de pacientes con sospecha de MCH que son seguidos en centros no especializados en la patología. Consideramos que los datos derivados de estos pacientes pueden contribuir a reflejar en forma más abarcativa la realidad de la enfermedad.

Presentamos un primer reporte del Registro de Miocardiopatía Hipertrófica en centros no especializados, actualmente en curso, en Argentina.

OBJETIVOS

Conocer las características clínicas de los pacientes y las estrategias diagnósticas y terapéuticas que aplican los cardiólogos clínicos en centros no especializados ante los cuadros altamente compatibles con MCH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de alcance nacional, en pacientes con MCH confirmada o altamente probable. Participan cardiólogos clínicos que prestan atención en consultorios ambulatorios de centros no especializados.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado o altamente compatible con MCH establecido por estudios de imágenes o laboratorio (ecocardiografía Doppler, resonancia cardíaca con gadolinio y/o test genético), a juicio de los cardiólogos clínicos que los tenían en seguimiento. Se excluyeron pacientes con patologías o situaciones que ge-

neran secundariamente hipertrofia ventricular: hipertensión arterial (HTA), valvulopatías, miocardiopatías infiltrativas, deportistas, etc.; y pacientes con MCH en seguimiento en centros especializados. Se definió como centro especializado a centros monovalentes de cardiología, y/o consultorios específicos de miocardiopatías.

La recolección de datos se realizó a través de la plataforma REDCap de la Sociedad Argentina de Cardiología y se realizó un corte desde el 1 de junio al 30 de septiembre de 2023.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes. Para la descripción de las variables cuantitativas, se utilizó la media \pm la desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIC 25-75), según su distribución. El análisis de las variables discretas se realizó mediante el test de chi cuadrado o el de Fisher, según correspondiera, y el de las variables continuas con el test de t o el de Mann Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ a dos colas. El análisis se realizó con el software estadístico R.

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité en investigación del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. No se tomó consentimiento informado por tratarse de un estudio con datos anonimizados sin datos personales.

RESULTADOS

Se incluyeron 95 pacientes distribuidos en 8 provincias. La edad media fue de 50 años con predominio del sexo masculino (58 %). La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue: HTA 40 %, dislipidemia 22 %, obesidad 15 % y diabetes 14 %. Se observó baja proporción de comorbilidades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica 6 %, infarto de miocardio previo 5 %, accidente cerebro vascular previo 1 % e insuficiencia renal crónica 1 % (Tabla 1).

Un tercio de los pacientes consultó por primera vez con diagnóstico presuntivo o confirmado de MCH, el 37 % lo hizo por algún síntoma y el 27 % por un control de rutina. Como se observa en la Figura 1, la disnea y el ángor fueron los síntomas más frecuentes, seguido de las palpitaciones y el síncope. El 41 % de los pacientes con disnea se encontraba en clase funcional III-IV, que representa el 9,5 % del total de pacientes.

En cuanto a los estudios diagnósticos, el 96 % de los pacientes tenía electrocardiograma (90 % ritmo sinusal, 91 % signos de hipertrofia ventricular izquier-

da), 96 % de los pacientes ecocardiograma, 71 % resonancia magnética cardíaca (RMC), 66 % ECG Holter de 24 horas. Se realizó test genético en el 33 % de los pacientes, cinecoronariografía en el 22 %, eco estrés con ejercicio en el 13 % y angiotomografía coronaria en el 7 % (Figura 2).

La localización de HVI, tanto en el ecocardiograma como en la RMC, se evidenció más frecuentemente en el septum interventricular (67 y 51 % respectivamente) y apical (9 y 13 % respectivamente). Se observó una diferencia significativa en la cuantificación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiografía en comparación con la RMC, con

mediana (RIC 25-75) de 61 % (55-67 %) vs. 67 % (65-74 %) respectivamente, $p < 0,001$. Se observó gradiente obstructivo (> 30 mmHg) del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) en reposo en 35 pacientes (37 %) con una media de 43 ± 26 mmHg en reposo y 62 ± 39 mmHg en Valsalva ($p < 0,001$).

El test genético fue positivo en aproximadamente la mitad de los casos realizados (52 %); al momento de recabarse los datos de este registro, en uno de cada 3 pacientes estaba pendiente el resultado. Las alteraciones genéticas más frecuentemente identificadas fueron TNNT2 (5 pacientes), MYH7 (5 pacientes) y MYBPC3 (4 pacientes). Se interrogó acerca de los motivos por los que no se solicitó test genético y se reportó que en 19 casos no había cobertura por parte del plan de salud, en 16 casos no se disponía del test en su medio, en 12 casos los médicos nunca lo piden, 4 casos fueron rechazados por el paciente y 12 casos por otros motivos.

Se estudió a los familiares en el 44 % de los casos, mediante ecocardiograma (41 casos), RMC (15 casos), y test genético (14 casos).

Con respecto a la medicación, la mayoría usaron betabloqueantes (91 %), bloqueantes cálcicos (41 %), inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina (IECA/ARAII 47 %), y estatinas (37 %). En la Figura 3 se describe la medicación que tenían los pacientes previamente a la consulta, y la agregada durante su seguimiento.

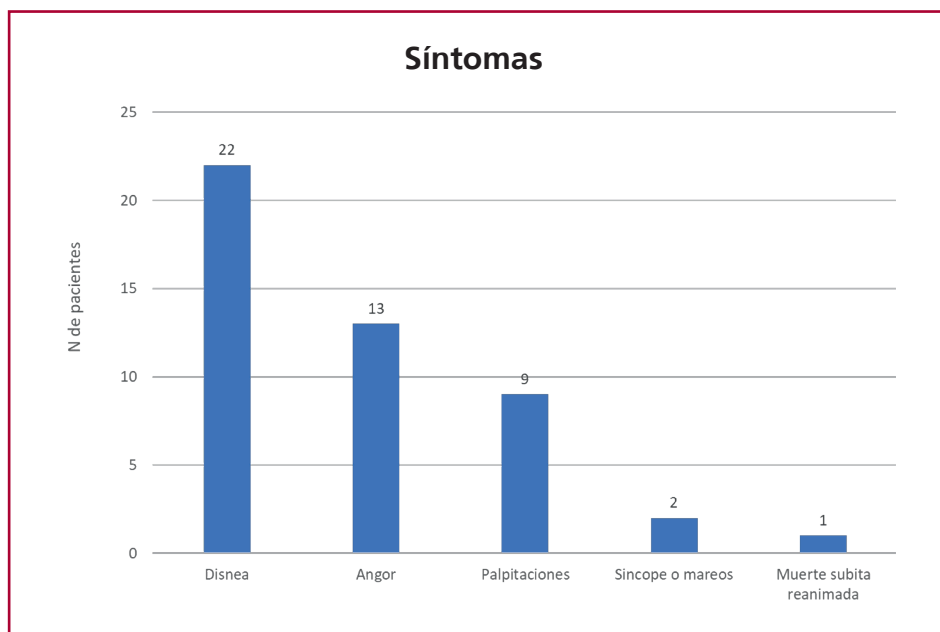
Si analizamos los tratamientos invasivos, de los 22 pacientes que consultaron con diagnóstico confirmado de MCH o para segunda opinión, el 45 % tenían algún tratamiento invasivo previo: cardiodesfibrilador (CDI) 23 %, miomectomía 18 %, marcapasos 4 % y ablación con alcohol 4 %. Durante el seguimiento 22 pacientes requirieron tratamientos invasivos nuevos, CDI 18 %, marcapasos 3 %, resincronizador 1 % y miotomía septal 4 %.

Tabla 1. Datos basales

Característica (n = 95)	%
Edad, años, media (DE)	50 (15)
Sexo masculino	58
Factores de riesgo cardiovascular	
HTA	40
DLP	22
TBQ	8
DBT	14
Obesidad	15
Antecedentes de ACV	1
Antecedentes de IAM	5
EPOC	6
IRC	1

ACV: ataque cerebrovascular; DBT: diabetes mellitus; DE: desviación estándar; DLP: dislipidemia; EPOC: enfermedad obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IRC: insuficiencia renal crónica; TBQ: tabaquismo

Fig. 1. Síntomas de consulta (n = 95).



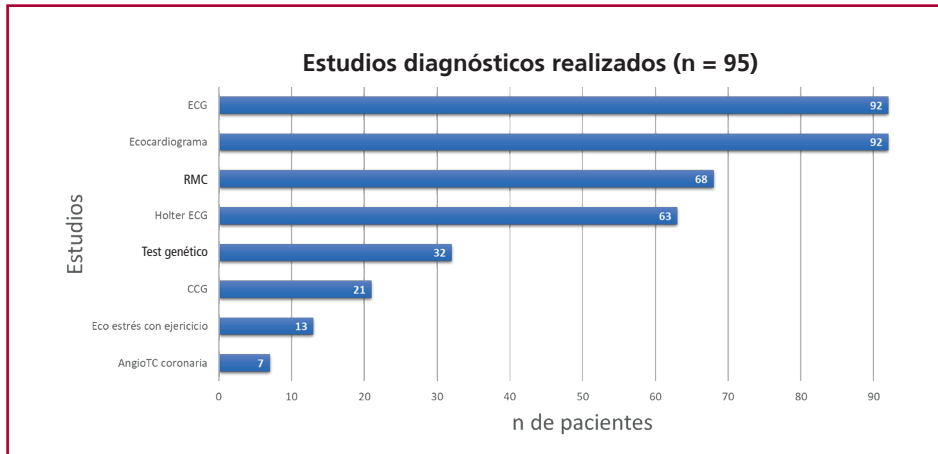


Fig. 2. Estudios realizados.

Angio TC: angiogramografía; CCG: cinecoronariografía; ECG: electrocardiograma; RMC: resonancia magnética cardíaca

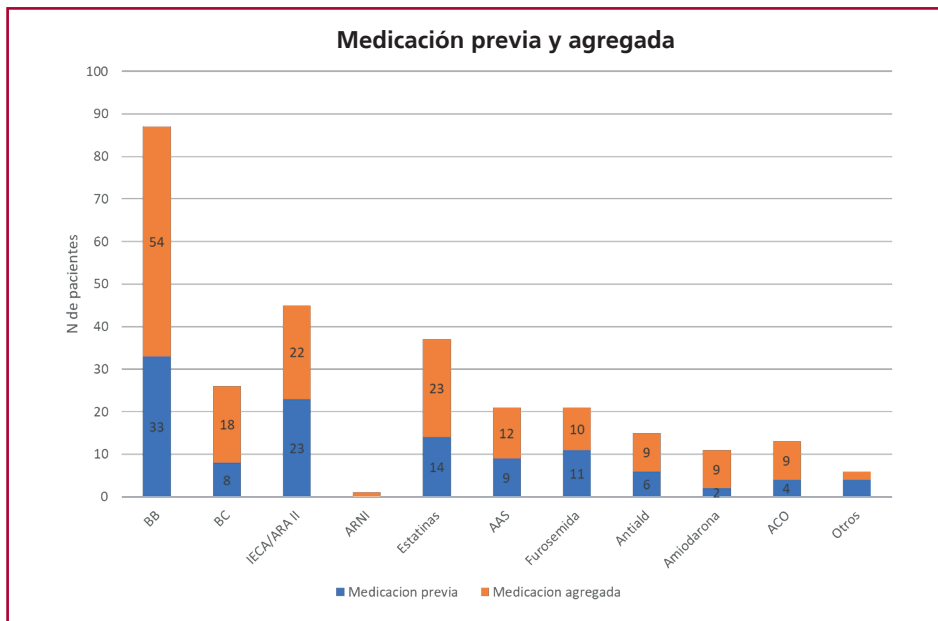


Fig. 3. Medicación previa y agregada.

AAS; ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; Antidiad: antialdosterónicos; ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARNI: inhibidores de neprilisina y receptores de angiotensina; BB: betabloqueantes; BC: bloqueantes cálcicos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

DISCUSIÓN

El presente estudio representa el primer acercamiento a la atención de pacientes con MCH en centros médicos no especializados en Argentina. Si bien la gran mayoría de cardiólogos que realizan el seguimiento de estos pacientes se concentra en Buenos Aires y CABA, existe representación de otras provincias: Santa Fe, Formosa, Catamarca, Tucumán, Río Negro, Mendoza y Chubut (ver apéndice)

En el campo de la MCH se han logrado avances, tanto en diagnóstico por imágenes como en tratamientos, que permiten a los pacientes una expectativa de vida similar a la población general. (11) Conocer los datos del mundo real en este tipo de patologías poco frecuentes, es importante para conocer el impacto de estas nuevas estrategias. Un ejemplo destacable es el

Hypertrophic Cardiomyopathy Registry (HCMR), el mayor estudio prospectivo y multicéntrico, con 2755 pacientes de 44 centros de 6 países que además de datos clínicos, incluyó características de RMC, genotipificación y biomarcadores. (12-14) En nuestro medio no hay precedentes con respecto al registro de estos pacientes con foco en centros no especializados.

Dentro de los hallazgos más importantes de nuestro registro, se encontró que los pacientes se diagnosticaron a una edad similar a la observada en el HCMR, con una proporción similar de hipertensos, aunque con una mayor proporción de diabéticos. (12)

La disnea fue el síntoma predominante y un poco más de la cuarta parte de los pacientes fueron diagnosticados luego de una consulta rutinaria, por lo que se destaca el alto nivel de sospecha que se debe tener para el diagnóstico de esta patología ya

que muchos se presentan asintomáticos u oligosintomáticos.

Una de las contribuciones más importantes que podemos mencionar del presente registro, es el referido a los estudios solicitados. El ECG y ecocardiograma son los más frecuentes, en probable relación con su amplia disponibilidad en el territorio. El ECG Holter fue utilizado en el 66 % de los casos, similar a lo reportado por el HMCR (60 %). Sin embargo, el eco estrés con ejercicio fue escasamente solicitado, aproximadamente en 1 de cada 10 pacientes, lo cual contrasta la sugerencia de la guía ESC 2023 de manejo de miocardiopatías, que lo propone como una indicación IB al momento de evaluar el gradiente en el TSVI. (5, 15-17)

Si analizamos los datos ecocardiográficos, podemos observar que el porcentaje de pacientes con obstrucción del TSVI fue superior en nuestro registro en comparación con el HMCR (37 % vs. 18 %). Sin embargo, la media del gradiente en reposo fue menor en nuestro estudio (43 ± 26 mmHg vs. 69 ± 31 mmHg). Estas tendencias requieren una validación adicional mediante la inclusión de un mayor número de pacientes. Con respecto a la RMC, se puede resaltar que un porcentaje no menor de pacientes con diagnóstico altamente probable de MCH carece de dicho estudio (3 de cada 10). Este es otro dato que se contraponen con el HCMR en el cual 9 de cada 10 pacientes tienen el estudio realizado. (12,18)

No obstante, los hallazgos en la RMC son similares, siendo la localización septal y apical las localizaciones más frecuentes y las medias de FEVI con valores semejantes (67 vs. 64 %). (12, 13) Un aspecto interesante es la variabilidad en la cuantificación de la FEVI y la masa cardíaca por ecocardiografía y RMC, en probable relación con la resolución espacial de esta última. En lo que refiere al test genético, 2 de cada 3 pacientes no lo tienen realizado. El motivo más frecuente por el que el médico de seguimiento no lo solicita es la falta de medios o cobertura. (19)

En relación con el tratamiento farmacológico en nuestro registro el uso de betabloqueantes y bloqueantes cálcicos fue mayor con respecto al HCMR (91 vs. 57 % y 27 vs. 18,7 % respectivamente), lo cual podría deberse a la diferencia de pacientes con obstrucción del TSVI y en clase funcional III/IV (37 % vs. 18 % y 9,5 % vs. 7,2 %). La misma tendencia se observa en el uso de IECA/ARA II y estatinas (47 % vs. 23,7 % y 37 % vs. 27 %). Cabe destacar que el 46 % de los pacientes no presentaba tratamiento farmacológico previo a la consulta con el cardiólogo de seguimiento. (12)

Los tratamientos invasivos en la MCH son parte de los pilares en el manejo de estos pacientes, sobre todo en los que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento farmacológico o tienen riesgo de muerte súbita. (5, 20) En nuestro trabajo, 1 de cada 10 pacientes ingresados, ya tenían algún tratamiento previo a la primera consulta con el médico tratante, destacándose el implante de CDI. Una cuarta parte de los pacientes requirió terapia invasiva en el seguimiento, siendo predominante el implante de dispositivos. Resulta destacada la baja

tasa de miomectomía y ablación con alcohol a pesar del porcentaje de pacientes de tipo obstructivo y disnea clase funcional III/IV.

En Argentina el sistema de salud se encuentra particularmente fragmentado, sumado a que existe inequidad de recursos entre las distintas provincias del territorio, lo cual podría explicar las diferencias que existen con otros países. Este punto nos podría ayudar a optimizar los recursos en este tipo de patología.

Como limitaciones podemos señalar que este registro cuenta con un tamaño muestral que no logra representatividad del territorio de la Argentina. Además, presenta debilidades inherentes a los registros retrospectivos y de participación voluntaria, que pueden generar sesgos de reporte.

CONCLUSIONES

El presente registro es el primer estudio de pacientes con MCH en Argentina que aporta datos del mundo real en cuanto a la atención de los centros no especializados. La disnea y el dolor precordial fueron los síntomas más frecuentes de presentación clínica. Se destacan al ECG y el ecocardiograma como los estudios pilares para la sospecha diagnóstica, hallándose en este sentido un espacio de mejora para el acceso a estudios más complejos. El tratamiento farmacológico es acorde a lo establecido en las guías internacionales.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFÍA

1. Zou Y, Song L, Wang Z, Ma A, Liu T, Gu H, et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults. *Am J Med.* 2004;116:14-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.05.009>
2. Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, Spirito P, Rakowski H, Towbin JA, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:372-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.002>
3. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, & Tomaselli GF. Braunwald. Tratado de cardiología: Texto de medicina cardiovascular. Elsevier Health Sciences (2019).
4. Baxi AJ, Restrepo CS, Vargas D, Marmol-Velez A, Ocazionez D, Murillo H. Hypertrophic Cardiomyopathy from A to Z: Genetics, Pathophysiology, Imaging, and Management. *RadioGraphics* 2016;36:335-54. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150137>
5. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J.* 2023;44:3503-626. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad194>
6. Maron BJ, Rowin EJ, Udelson JE, Maron MS. Clinical Spectrum and Management of Heart Failure in Hypertrophic Cardiomyopathy. *JACC: Heart Failure* 2018;6:353-63. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.09.011>
7. Rowin EJ, Maron BJ, Maron MS. The Hypertrophic Cardiomyopathy Phenotype Viewed Through the Prism of Multimodality Imaging: Clinical and Etiologic Implications. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:2002-16. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.09.020>

8. Fernández A, Acunzo RS, Avegliano G, Casabé JH, Dumont CA, Hita A, Ortiz M, Pérez de Arenaza D, y cols. Consenso Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Miocardiopatía Hipertrofica 2016. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2017;85(Suplemento 2):1-78.
9. Kotkar KD, Said SM, Dearani JA, Schaff HV. "Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: the Mayo Clinic experience." *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2017;6:329-36. <https://doi.org/10.21037/2Facs.2017.07.03>
10. Hodges K, Rivas CG, Aguilera J, Borden R, Alashi A, Blackstone EH, et al. "Surgical management of left ventricular outflow tract obstruction in a specialized hypertrophic obstructive cardiomyopathy center." *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2019;157:2289-99. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.11.148>
11. Maron, B. J., Rowin, E. J., Casey, S. A., & Maron, M. S. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. *JAMA cardiology* 2016;1:98-105. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2015.0354>
12. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, Kwong RY, Desai MY, Dolman S, et al; HCMR Investigators. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2333-45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1057>
13. Wigle ED, Sasson Z, Henderson MA, Ruddy TD, Fulop J, Rakowski H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review. *Progress in Cardiovascular Diseases* .1985;28(1):1-83. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(85\)90024-6](https://doi.org/10.1016/0033-0620(85)90024-6)
14. Kramer CM, Appelbaum E, Desai MY, Desvigne-Nickens P, DiMarco JP, Friedrich MG, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy Registry: The rationale and design of an international, observational study of hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2015;170:223-30. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.05.013>
15. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:159-240. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.045>
16. Shah JS, Esteban MT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A, et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2008;94:1288-1294. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.126003>
17. Maron MS, Olivetto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT, et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation CIRCULATION*.106.644682
18. Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boye P, Zagrosek A, Dietz R, et al. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2009;53: 284-291. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.08.064>
19. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003;107:2227-2232. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000066323.15244.5419>. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, Haas TS, Formisano F, Link MS, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 2007;298:405-412. <https://doi.org/10.1001/jama.298.4.405>
20. Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111: 586-594. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(96\)70310-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(96)70310-0)

APÉNDICE**Investigadores participantes**

Streintenberger Gisela	Hospital El Cruce - Nestor Kirchner - Buenos Aires
Kanchi Maribel	Hospital Polo de Malvinas Argentinas - Buenos Aires
Mazo Guillermo	Sanatorio Pasteur - Catamarca
Alustiza Walter	Sanatorio Pasteur - Catamarca
Arbucci Rosina	Fundación Favaloro - CABA
Diaz Uberti Pedro	Hospital Churruca Visca - CABA
Galperin Jorge	Hospital Ramos Mejia - CABA
Gonzalez Pardo Fernando	CEDIC - Buenos Aires
Alvarenga Andrea	Hospital de Alta complejidad Pte. J.D. Perón - Formosa
Castillo Yanina	Clinica Bazterrica - Santa Isabel - CABA
Gargano Agustina	Hospital Aleman - CABA
Becerra Pedro	HZGA Dr. Isidoro G. Iriarte - Buenos Aires
Britez Barbara	Hospital Paroissien - Buenos Aires
Delfino Flavio	Clinica Santa Isabel - CABA
Estofan Mariano	Sanatorio 9 de Julio - Tucumán
Marino Monica	Sanatorio Britanico de Rosario - Santa Fe
Cuschie Melisa	Particular - CABA
Giunta Gustavo	Fundación Favaloro - CABA
Lamarque Nicolas Mauricio	Hospital Interzonal de Agudos Vicente López - Buenos Aires
Mejia Fernandez Erick	Sanatorio Otamendi - CABA
Piasentin Jorge	Hospital Lagomaggiore - Mendoza
Salvia Maria del Carmen	Hospital Provincial Rosario - Santa Fe
Sanchez Mariana	Clinica La Pequeña Familia - Buenos Aires
Soumoulou Juan Bautista	Centro de Diagnóstico y Tratamiento Los Pilares - Chubut
Tejada Juan	Sanatorio de la Trinidad Quilmes - Buenos Aires
Vera Yael	Hospital de Area El Bolson - Rio Negro

MULTISTARS AMI. ¿Una nueva constelación o solo polvo estelar?

MULTISTARS AMI. A New Constellation or Just Stardust?

CARLOS TAJER¹, MTSAC, , KAREN GRECCO¹, NORBERTO FIORINI¹, , MAXIMILIANO DE ABREU¹, MTSAC, , JAVIER MARIANI¹, MTSAC, 

En el Congreso 2023 de la Sociedad Europea de Cardiología, se presentó el estudio MULTISTARS AMI, publicado en forma simultánea en *New England Journal of Medicine*, (1) que evaluó con un diseño abierto y aleatorizado una estrategia de angioplastia coronaria multivaso de forma inmediata en comparación con una estrategia de angioplastia coronaria multivaso por etapas. Todos los pacientes cursaban un infarto con elevación del segmento ST (IAMCEST) y tenían enfermedad de múltiples vasos. La estrategia por etapas consistía en efectuar angioplastia de la lesión culpable en el procedimiento índice, y completar la angioplastia del resto de las lesiones entre 19 y 45 días después. Estudios previos de grandes dimensiones documentaron la utilidad de la revascularización completa en este contexto efectuada por etapas, (2,3) con reducción de la incidencia de infarto o muerte en la evolución alejada, y el estudio se diseñó para responder si la revascularización en forma inmediata resultaba en una alternativa no inferior o eventualmente superior.

Los autores concluyeron que en los pacientes hemodinámicamente estables con IAMCEST y enfermedad de múltiples vasos, *la angioplastia coronaria a multivaso inmediata fue no inferior a la propuesta por etapas* con respecto al punto final primario, es decir, el riesgo de una combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, revascularización por isquemia no planificada u hospitalización por insuficiencia cardíaca a 1 año.

Llamativamente, como se expresa en forma clara en la Figura 1, la reducción del evento principal combinado en el grupo inmediato fue a la mitad, con significación estadística tanto para no inferioridad como para superioridad.

¿Por qué no concluyeron que la angioplastia inmediata es superior a la estrategia por etapas y solo afirmaron no inferioridad?

Es una pregunta intrigante, dado que los resultados aparentan ser muy sólidos respecto de la ventaja de la angioplastia inmediata, y ningún investigador dejaría de afirmar superioridad salvo que existiera algún obstáculo o crítica, en este caso no explícita. En el diseño del protocolo estaba establecido que si el análisis del punto final principal a través del log Rank test era significativo para no inferioridad continuarían con un análisis similar de superioridad, (4) aspecto metodológico de uso habitual (Figura 1).

En la Tabla 1 se resumen los eventos

Creemos que una posible explicación de la decisión de los autores (o de los revisores) puede encontrarse en dos debilidades esenciales del diseño del ensayo, que no permite una respuesta sólida a la pregunta de investigación enunciada.

Estudio de no inferioridad *sui generis*

El estudio COMPLETE, (2) que demostró la ventaja de efectuar angioplastia a todos los vasos en lugar de restringirse al vaso culpable durante la fase aguda del infarto con elevación del segmento ST, tomó como eventos comparativos a largo plazo la evolución a muerte o infarto de miocardio en 4000 pacientes. El diseño lógico de un ensayo de no inferioridad es comparar un nuevo procedimiento o estrategia contra los validados en los estudios originales, para demostrar que no se pierde la ventaja adquirida en esos estudios, lo que hubiera requerido un ensayo de por lo menos las mismas dimensiones y mantener el punto final combinado de muerte/infarto. (5) El diseño de MULTISTARS AMI no tomó como eventos los demostrados en el estudio COMPLETE, sino que conformó un evento combinado incluyendo infarto, muerte, pero también necesidad de revascularización, accidente cerebrovascular, e internación por insuficiencia cardíaca, con la debilidad de que ese punto final combinado fue incluso modificado

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:154-158. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20749>

Recibido: 11/12/2023 - Aceptado: 04/01/2024

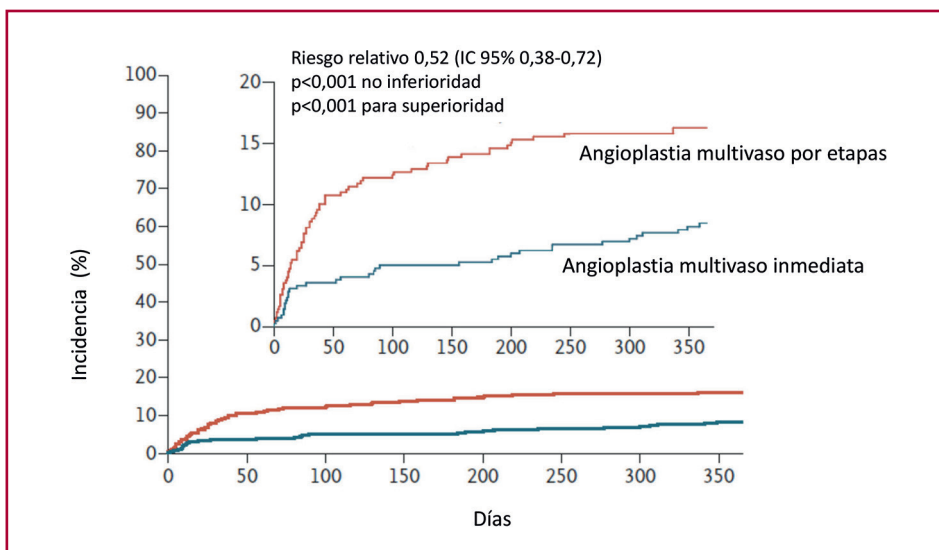
Dirección para correspondencia: Carlos Tajer. E-mail: ctajer@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

Fig. 1. Evolución de la incidencia acumulada del punto final combinado del estudio MULTISTARS AMI. Se observa que la gran diferencia entre los dos grupos ya está presente antes de los 50 días con poca modificación posterior.



Modificado de Stähli BE et al. N Engl J Med. 2023; 389:1368-1379.

Tabla 1.

Puntos finales primarios y secundarios	Grupo inmediato (n = 418)	Grupo por etapas (n = 422)	Riesgo relativo (IC 95%)
Punto final primario al año			
	n (%)	n (%)	
Muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, revascularización no planificada por isquemia u hospitalización por insuficiencia cardíaca –	35 (8,5)	68 (16,3)	0,52 (0,38-0,72)
Puntos finales secundarios al año			
	n (%)	n (%)	
Muerte por cualquier causa	12 (2,9)	11 (2,6)	1,10 (0,48-2,48)
Infarto de miocardio no fatal	8 (2,0)	22 (5,3)	0,36 (0,16-0,80)
Accidente cerebrovascular	5 (1,2)	7 (1,7)	0,72 (0,23-2,26)
Revascularización no planificada por isquemia	17 (4,1)	39 (9,3)	0,42 (0,24-0,74)
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	5 (1,2)	6 (1,4)	0,84 (0,26-2,74)

durante el curso del ensayo por las dificultades para incluir pacientes. Se trata entonces de un estudio de no inferioridad entre dos estrategias sobre eventos no evaluados previamente, un diseño *sui generis*, sobre solo 840 pacientes. Demostrar que la estrategia inmediata fue no inferior o superior a la de etapas sobre un punto final diseñado para este ensayo, no permite asumir si se mantuvo o no el beneficio sobre la mortalidad e infarto en el seguimiento, que es lo que había confirmado COMPLETE. Expresado en otros términos, este ensayo demuestra que la estrategia inmediata es no inferior e incluso superior a la planificada por etapas respecto a los eventos evaluados, pero ello no se proyecta a los eventos alejados del estudio original, dado el reducido número de casos, la baja tasa de eventos y el corto seguimiento.

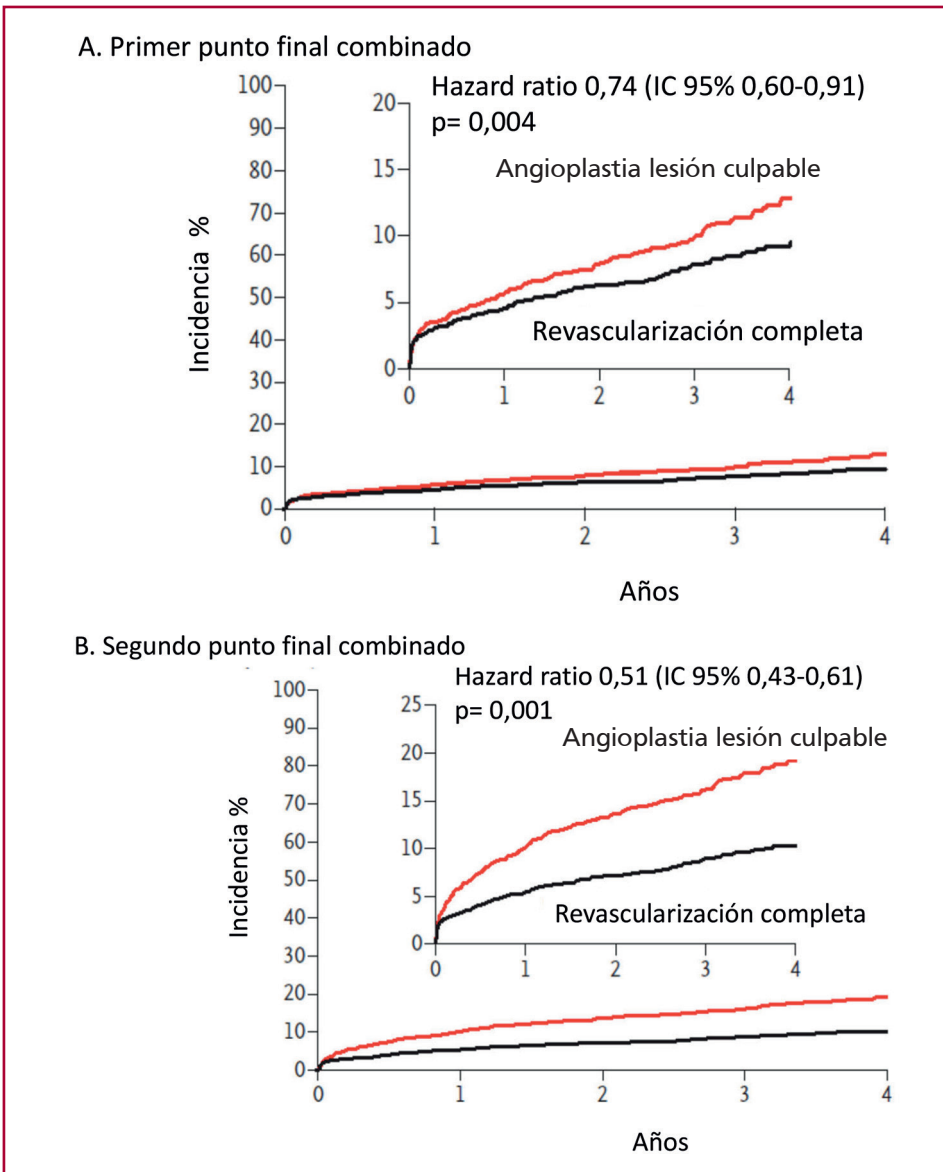
¿Qué es un evento relevante en un ensayo clínico?

El estudio COMPLETE consideró dos puntos finales combinados coprimarios. El primer punto final combinado consideró eventos a la asociación de muerte o infarto durante el seguimiento alejado. El segundo punto final combinado consideró la asociación de muerte, infarto o necesidad de revascularización alejada. (Figura 2)

En el estudio MULTISTARS AMI las curvas son muy diferentes: toda la ventaja se obtiene en las primeras semanas, y luego las curvas evolucionan paralelas, lo que tiene una explicación sencilla.

La mortalidad de este ensayo fue muy baja, y también lo fue la incidencia de infarto espontáneo inicial y durante la evolución, en ambos casos sin diferencias entre ambas estrategias. Los infartos de miocardio no

Fig. 2. Incidencia acumulada de eventos en el estudio COMPLETE



2A. Primer punto final coprimario combinado muerte cardiovascular o infarto. Se observa que la divergencia entre las curvas es muy lenta en términos de infarto/muerte, muy escasa incidencia en los primeros meses y creciente en la evolución.

2B. Segundo punto final coprimario combinado muerte cardiovascular, infarto o necesidad de revascularización alejada. Las curvas evolutivas muestran una separación que comienza en forma temprana y se incrementa en la evolución marcadamente.

Modificado de Mehta SR et al. N Engl J Med 2019; 381: 1411-21.

mortales excluyendo los periprocedimiento ocurrieron en 5 pacientes (1,2%) en el grupo inmediato y en 8 pacientes (1,9%) en el grupo por etapas (hazard ratio 0,62; IC 95% 0,20-1,89).

Toda la diferencia de eventos se basó en la tasa de infartos periprocedimiento y la indicación de revascularización.

Infartos periprocedimiento

Los autores informaron los infartos divididos en 4a, infartos en general pos-angioplastia, y 4b, vinculados

a trombosis del *stent*. La incidencia de trombosis del *stent* fue similar en ambos grupos (3 en el inmediato y 2 por etapas) pero el diagnóstico de infarto periprocedimiento fue 0 en el grupo inmediato y 12 en la rama por etapas. Los autores explican que resulta difícil diagnosticar una reelevación enzimática durante la fase aguda que permita precisar un infarto relacionado al procedimiento, mientras que cuando la angioplastia se hace con enzimas ya normalizadas, luego de varias semanas, cualquier elevación enzimática podría inducir la sospecha diagnóstica y corroborarse por datos me-

nores clínicos, en particular infartos sin nueva elevación del segmento ST. La incidencia de nuevo infarto con elevación del segmento ST fue de 3 en el grupo inmediato y 4 por etapas, mientras que la de infarto sin elevación del segmento ST fue de 5 y 17 respectivamente. El diagnóstico de infarto periprocedimiento ha sido uno de los puntos más polémicos y modificados de la propuesta de definición universal de infarto, (6) y la SCAI, Sociedad de Cardiología Intervencionista, (7) propone umbrales de elevación enzimática 7 veces superiores para afirmar ese diagnóstico. Estudios previos en síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST mostraron que los infartos espontáneos se asociaban, como era de esperar, a mayor mortalidad, riesgo relativo (RR) de 4,5 veces, mientras que, paradójicamente, los infartos periprocedimiento en los tres estudios clásicos (RITA 3, FRISC II e ICTUS) tuvieron un HR 0,66 (IC95% 0,36-1,20), con tendencia a menor mortalidad no significativa. (8)

Diferentes criterios para infarto periprocedimiento influyen en la tasa del evento reportada por los médicos tratantes en comparación con los comités de evaluación centrales del evento como se observó en los estudios PARAGON (9) y CHAMPION, (10) en este último caso triplicando la incidencia de infarto. En resumen, el infarto periprocedimiento, y en particular en este caso, donde en el grupo inmediato es difícil de diagnosticar y en el alejado por etapas se sobrediagnostica, no puede considerarse un evento adecuado para la comparación. Por otro lado, no existe ninguna hipótesis fisiopatológica que pudiera explicar que al hacer una angioplastia diferida se incremente la tasa de infarto periprocedimiento, lo que hace sospechar que se trata de un sobrediagnóstico sin relevancia clínica, como ha sido muy habitual en estudios de intervenciones en síndrome coronario agudo, como hemos comentado. (11)

No sabemos qué determinó las intervenciones no planificadas, “guiadas por isquemia”

Dado que se trata de un estudio abierto, hubiera sido de gran interés una descripción detallada de los motivos que llevaron a la decisión de una intervención no planificada guiada por isquemia. Podemos adelantar dos: recurrencia de angina o hallazgos de isquemia en las pruebas de esfuerzo. La tasa de revascularización fue de 17 (4,1%) en el grupo inmediato en comparación con 39 (9,3%) por etapas. Lamentablemente el trabajo no aporta ninguna información al respecto, ni en la población original ni en el apéndice. Si la indicación hubiera sido por recurrencia anginosa en reposo, podríamos considerarla un evento, pero si la mayoría hubiera sido indicada por hallazgos de isquemia inducida eso no implica un evento sino simplemente una consecuencia lógica e inevitable de postergar el procedimiento, sin ninguna implicancia de riesgo. Hallazgos similares sobre esta decisión fueron reportados por otro ensayo de no inferioridad con el mismo diseño. (12)

En resumen

El estudio original COMPLETE, que demostró beneficio con la revascularización completa en comparación con restringirse a solo el vaso culpable en el contexto del infarto con elevación del segmento ST, efectuó los procedimientos en forma diferida en dos momentos, al día siguiente del inicial y luego de varias semanas, con un beneficio similar para ambos tiempos sobre la evolución alejada de eventos graves, como el infarto espontáneo o la muerte. Este estudio, MULTISTARS AMI, no aporta información sobre si efectuar el procedimiento el primer día sea no inferior o superior a por etapas respecto a eventos relevantes como infarto espontáneo, muerte, o internaciones por insuficiencia cardíaca, por lo restringido del tamaño de la muestra, la baja tasa de eventos comparables con los estudios previos, por la diferente composición del punto final combinado y el corto seguimiento. Solo demuestra que el procedimiento inmediato tendrá menos diagnóstico de infartos periprocedimiento y menos decisión de revascularización inducida por isquemia, que como hemos comentado, no son eventos relevantes que guíen la conducta clínica. Dadas estas debilidades, creemos que los autores (o revisores) se cuidaron de afirmar que la estrategia inmediata debería ser el estándar en el infarto agudo de miocardio, y prefirieron una ecléctica “no inferioridad” cuando, ante sus eventos, fue claramente superior. Es decir, un estudio con un aporte muy limitado a la decisión clínica.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización del presente trabajo

BIBLIOGRAFIA

1. Stähli BE, Varbella F, Linke A, Schwarz B, Felix SB, Seiffert M, et al; MULTISTARS AMI Investigators. Timing of Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2023;389:1368-79. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307823>
2. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, Mehran R, Baine KR, Nguyen H, et al; COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization with Multivessel PCI for Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381:1411-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907775>
3. Mehta SR, Wang J, Wood DA, Spertus JA, Cohen DJ, Mehran R, et al; COMPLETE Trial Investigators. Complete Revascularization vs Culprit Lesion-Only Percutaneous Coronary Intervention for Angina-Related Quality of Life in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Results From the COMPLETE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2022;7:1091-9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.3032>
4. Tsong Y, Zhang JJ. Testing superiority and non-inferiority hypotheses in active controlled clinical trials. *Biom J*. 2005;47:62-74; discussion 99-107. <https://doi.org/10.1002/bimj.200410089>

5. Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, Evans SJ, Altman DG; CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. *JAMA*. 2012;308:2594-604. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.87802>
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2231-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
7. Stone GW. Periprocedural Myocardial Infarction: The "SCAI" Is the Limit. *JACC Cardiovasc Interv*. 2016;9:2229-31. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.015>
8. Damman P, Wallentin L, Fox KA, Windhausen F, Hirsch A, Clayton T, et al. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation*. 2012;125:568-76. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.061663>
9. Mahaffey KW, Roe MT, Dyke CK, Newby LK, Kleiman NS, Connolly P, et al. Misreporting of myocardial infarction end points: results of adjudication by a central clinical events committee in the PARAGON-B trial. Second Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute Coronary Syndrome Events in a Global Organization Network Trial. *Am Heart J*. 2002;143:242-8. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.120145>
10. Olivier CB, Bhatt DL, Leonardi S, Stone GW, Gibson CM, Steg PG, et al; CHAMPION PHOENIX Investigators *. Central Adjudication Identified Additional and Prognostically Important Myocardial Infarctions in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:e007342. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007342>
11. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, et al; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet*. 2002;360:743-51. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)09894-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)09894-x)
12. Diletti R, den Dekker WK, Bennett J, Schotborgh CE, van der Schaaf R, Sabaté M, et al; BIOVASC Investigators. Immediate versus staged complete revascularisation in patients presenting with acute coronary syndrome and multivessel coronary disease (BIOVASC): a prospective, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2023;401:1172-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00351-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00351-3)

Estrategia de antiagregación post angioplastia coronaria con *stent* en un paciente con trombocitopenia grave

Antiaggregation Strategy post Coronary Angioplasty with Stent in a Patient with Severe Thrombocytopenia

MACARENA ROSATI¹, ANALÍ SALVA¹, VÍCTOR LÓPEZ², MARTÍN ALADIO² MTSAC, SANDRA SWIESZKOWSKI² MTSAC

La doble terapia antiagregante es una pieza clave en el tratamiento farmacológico de la enfermedad coronaria. Está compuesta por la asociación de aspirina (AAS) y un inhibidor plaquetario P2Y12. Dicha terapia reduce el riesgo isquémico, y el riesgo de trombosis del *stent*, pero como contrapartida aumenta el riesgo hemorrágico. La elección de qué combinación utilizar, y la duración, se encuentra aún al día de hoy en constante discusión. *Scores* como *PRECISE DAPT*, *PARIS* o *DAPT score* son herramientas que se utilizan en la práctica médica como guía para la toma de decisiones, aunque no incluyen el recuento plaquetario. Por otro lado, el *ARC-HBR score* (*Academic Research Consortium for High Bleeding Risk*) incluye como criterio una plaquetopenia moderada a grave (recuento plaquetario menor de 100.000/mm³) lo que implica un riesgo de sangrado mayor que o igual a 4 % en 1 año, que en ocasiones puede ser el mayor limitante de la terapia antiagregante dual. Los pacientes con trombocitopenia grave son habitualmente excluidos de los trabajos de investigación de los cuales surgen estos *scores*, por lo que las decisiones a este respecto quedan sujetas a la experiencia del equipo médico tratante.

Presentamos el caso de un paciente varón de 52 años, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA) asociado a carcinoma renal de células claras sincrónico. Antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) en 2016, que requirió angioplastia con *bare metal stent* (BMS) en la arteria coronaria derecha (CD). Se encontraba cursando internación por pancitopenia grave por su enfermedad oncohematológica. Laboratorio de ingreso: hematocrito 22 %, hemoglobina 7,9 g/dL, plaquetas 25 000/mm³, leucocitos 1190 /mm³, resto sin particularidades. Asintomático para ángor o

equivalentes anginosos, electrocardiograma (ECG) sin hallazgos patológicos.

Previo al tratamiento dirigido, le solicitaron una prueba de perfusión miocárdica con apremio farmacológico. Se evidenció isquemia grave y extensa, en segmentos anterior medio y apical, anteroseptal basal y medio, inferoseptal basal y medio e inferoapical, a dosis de 30 mcg/kg/min de dobutamina, compatible con territorio de la arteria descendente anterior (DA); *score* sumado de estrés (SSS) 28, *score* sumado de reposo (SRS) 4, *score* sumado diferencial (SDS) 24. Dilatación del ventrículo izquierdo (VI), captación del radiotrazador en ventrículo derecho (VD) y caída de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) posterior al estrés (45 a 32 %).

Se realizó cinecoronariografía (CCG) con infusión previa de plaquetas, en la que se constató suboclusión de la DA y reestenosis severa *intrastent* de la CD. El caso fue discutido en ateneo interdisciplinario con Hematología dado el alto riesgo isquémico que le hubiera impedido recibir el tratamiento onco-específico, así como afrontar las eventuales complicaciones derivadas de este (infecciosas, hemorrágicas, entre otras) y, en consecuencia, la necesidad de revascularizar. Se realizó angioplastia transluminal coronaria (ATC) con la colocación de un BMS en la arteria DA, sin posterior antiagregación dado el muy alto riesgo hemorrágico. Evolucionó con complicaciones infectológicas y oncológicas, por lo que pasó a sala general. Al séptimo día de la colocación del *stent* y con 44 000 plaquetas /mm³ se decidió el inicio de AAS a dosis de 100 mg por día. Evolucionó el resto de la internación sin eventos cardiovasculares, y sin episodios de sangrado hasta que se le otorgó el alta 26 días posteriores al ingreso.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:159-161. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20759>

Dirección para correspondencia: Macarena Rosati. E-mail: rosati.macarena@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Sección Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA.

² Unidad Coronaria, Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA

Tras 5 meses de la internación, continúa antiagregado solamente con AAS, sin presentar intercorrencias.

El caso presentado nos plantea una controversia que excede los lineamientos presentes en la literatura. Las plaquetas en los síndromes mielodisplásicos a menudo presentan concentraciones anormales o son disfuncionantes, con alto riesgo hemorrágico, incluso con valores plaquetarios mayores de 100 000/mm³. Al igual que en otros procesos hematológicos, (1) no existen recomendaciones sobre el tratamiento antiagregante plaquetario para pacientes con trombocitopenia grave por un síndrome mielodisplásico que sufren un síndrome coronario agudo o enfermedad coronaria estable.

En este tipo de pacientes como primera medida se deberá considerar el estudio angiográfico, ya que ya este procedimiento presenta un gran desafío. La guía europea de cardio-oncología es clara en medidas preventivas para reducir el riesgo de sangrado, entre ellas la transfusión de plaquetas si estas se encuentran por debajo de 20 000 /mm³, el acceso radial, hemostasia cuidadosa, y bajas dosis de heparina, entre 30-50 UI/kg, (2) acciones que fueron tomadas en el caso de nuestro paciente.

Respecto de la doble terapia antiagregante, acuerdos de expertos sugieren iniciarla con valores de plaquetas mayores de 30 000/mm³, así como optar por un tipo de *stent* que permita acortar el tiempo de la misma. (3) La guía europea de cardio-oncología recomienda utilizar aspirina a partir de 10 000 plaquetas /mm³, y clopidogrel a partir de 30 000 plaquetas /mm³ (hay expertos que recomiendan valores de corte de 30 000 y 50 000 plaquetas /mm³ respectivamente). (2) Nuestro paciente presentaba menos de 30 000 plaquetas /mm³. En este sentido no hemos encontrado ningún caso reportado de trombocitopenia grave similar a la de nuestro paciente.

La mayor evidencia respecto de escenarios de trombocitopenia y antiagregación la ofrecen artículos de opinión divergentes. Por un lado, en pacientes con síndrome coronario crónico (SCC), sugieren detener la terapia antiplaquetaria y evitar la angioplastia de existir un conteo de plaquetas menor de 50 000/mm³. Esta consideración fue tenida en cuenta en la discusión que a nuestro paciente respecta, pero no se pudo respetar. (4) En pacientes con plaquetas entre 50 000 y 100 000 /mm³ sugieren monoterapia con clopidogrel e inhibidor de la bomba de protones (IBP), basada esta elección en estudios aleatorizados, que utilizaron mayoritariamente *stents* liberadores de drogas (DES) de segunda generación. Por último, en pacientes con SCC, sintomáticos pese a triple terapia antianginosa, la ATC es razonable al evaluar la relación riesgo-beneficio. De realizarse, la sugerencia es DES de segunda generación más que BMS, y posterior doble antiagregación con AAS y clopidogrel por un mes, continuando luego con clopidogrel como monoterapia, asociado a IBP. La indicación de DES de segunda generación surge de la evidencia que demuestra menor tasa de trombosis temprana del *stent* comparada con BMS, consideran-

do la doble antiagregación con las pautas habituales (duración y composición), situación que se aleja del escenario que presenta nuestro caso, y que, de hecho, no sería conveniente seguir dado el alto riesgo isquémico que presentaría de no cumplir con el tratamiento convencional. (4)

Sobre este asunto la evidencia ha demostrado que los DES reducen la reestenosis temprana, e isquemia asociada a lesión índice, si se comparan con BMS, pero han fallado en demostrar superioridad en lo que hace a la trombosis tardía. (5,6) Por ello los BMS se reservan para pacientes que no pueden recibir doble antiagregación plaquetaria más de un mes dado el riesgo de sangrado. (6) Y, como en nuestro paciente, en escenarios en los que no se puede recibir la doble terapia antiagregante estándar. Este tipo de *stent* presenta el desafío del riesgo de trombosis durante el primer mes, pero una vez superado este período, se reduciría el riesgo de trombosis tardía y con ello la necesidad de doble antiagregación plaquetaria, siendo el tratamiento antiplaquetario simple una meta más asequible en estos casos.

En conclusión, la evidencia es escasa y divergente, por lo que sostenemos que la conducta a tomar debiera ser individualizada y de decisión multidisciplinaria, hasta tanto no se cuente con mayor cantidad de estudios al respecto.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

Este trabajo no contó con financiamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Kantarjian H, Giles F, List A, Lyons R, Sekeres MA, Pierce S, et al. The incidence and impact of thrombocytopenia in myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2007;109:1705-14. <https://doi.org/10.1002/ncr.22602>
2. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
3. Bermejo N. Acute Coronary Syndrome in Patients With Thrombocytopenia. *Response*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:683. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.06.005>
4. McCarthy CP, Steg G, Bhatt DL. The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum. *Eur Heart J*. 2017;38:3488-92. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx531>
5. Schulz-Schüpke S, Kastrati A. Duration of Dual Antiplatelet Therapy After Drug-eluting Stents Implantation: The Jury Is Still Out. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:827-9. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.03.015>

6. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016;134:123-55. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000404>

Trasplante cardíaco de emergencia en paciente con miocardiopatía arritmogénica y tormenta eléctrica

Emergency Cardiac Transplantation in Patient with Arrhythmogenic Cardiomyopathy and Electrical Storm

FEDERICO SOLLAZZO¹, FRANCISCO C. NUTINEZ¹, MARTÍN I. MAIDANA¹, CONSTANZA B. ZACARÍAS¹, ELIÁN F. GIORDANINO¹MTSAC, MARÍA F. RENEDO¹.MTSAC

La miocardiopatía arritmogénica (MA) es una enfermedad genética del músculo cardíaco caracterizada por progresiva sustitución de células musculares por tejido fibroso y adiposo, que afecta frecuentemente al ventrículo derecho (VD) con compromiso variable del ventrículo izquierdo (VI), y provoca disfunción ventricular y predisposición a arritmias potencialmente fatales y muerte súbita. Se asocia a herencia autosómica dominante con penetrancia variable, y compromete a genes codificadores de los desmosomas. Representan un desafío tanto su diagnóstico como el manejo clínico. (1)

Se presenta un paciente de sexo masculino de 27 años, con antecedente en 2018 de extrasístoles ventriculares (EV) frecuentes, electrocardiograma con ondas T negativas en DIII, aVF, V2-V6, constatadas en estudio prequirúrgico. Fue evaluado mediante un ECG Holter que evidenció 17 183 EV en el día, bigeminias y tripletas; un ecocardiograma que mostró deterioro moderado de la función sistólica del VI, fracción de eyección del VI 40 %, hipoquinesia global, dilatación y disfunción marcada del VD; y resonancia magnética cardíaca con realce tardío subepicárdico inferior, de pared libre y tracto de salida del VD, deterioro moderado del VI y disincronía interventricular, compatible con miocardiopatía arritmogénica con compromiso biventricular. Ante dichos hallazgos se colocó un cardiodesfibrilador implantable (CDI) como prevención primaria de muerte súbita. Luego presentó una internación en otra institución por choque efectivo del CDI, con evidencia de múltiples episodios de taquicardia ventricular (TV), por lo que realizó tratamiento con betabloqueantes y antiarrítmicos, sotalol a máximas dosis y amiodarona, que debió ser suspendida por hipertiroidismo.

Consultó a nuestra institución por palpitations seguidas de choque del CDI en dos oportunidades. Al ingreso estaba lúcido, clínicamente estable, bien perfundido, sin signos de congestión, buena entrada de aire sin ruidos agregados, con saturación de oxígeno 98 % al aire ambiente, y sin alteraciones en laboratorio. Repitió

palpitaciones y se constató TV sostenida por monitoreo. (Figura 1) Ante arritmia ventricular demostrada y dos choques de CDI en las últimas 24 horas, se diagnosticó tormenta eléctrica e inició protocolo con lidocaína y sulfato de magnesio con reversión a ritmo sinusal.

Se realizó la lectura del dispositivo y se constataron múltiples episodios de TV sostenida con cardioversión eléctrica efectiva en dos oportunidades y terapias anti-taquicardia en reiteradas ocasiones.

Por considerarse un posible gatillo isquémico, se efectuó angiografía cardíaca que descartó enfermedad coronaria. En conjunto con Electrofisiología, se evaluó la posibilidad de ablación por radiofrecuencia mediante resonancia magnética cardíaca, que constató dilatación del VD con volúmenes marcadamente incrementados, función sistólica con deterioro grave, fibrosis transmural de toda la pared libre con adelgazamiento de la misma.

Ante el severo adelgazamiento, se desestimó la ablación por el riesgo elevado de ruptura ventricular y taponamiento cardíaco.

Evolucionó con múltiples episodios de tormenta eléctrica con reinicio de protocolo de lidocaína. Debido al cuadro refractario, se decidió la intubación orotraqueal, soporte respiratorio mecánico y sedación profunda para disminuir el estímulo adrenérgico. Presentó un episodio de fibrilación ventricular con reanimación cardiopulmonar y desfibrilación cardíaca externa con retorno a circulación espontánea, luego del cual presentó síndrome de bajo volumen minuto por lo que requirió el inicio de soporte inotrópico con milrinona y levosimendán.

Ante su evolución tórpida se realizó evaluación para trasplante cardíaco y posterior ingreso en lista de espera en situación de Emergencia B. Se inició mexiletina, con lo que resolvió en gran parte la densidad arrítmica y se logró la extubación. Se realizó trasplante cardíaco ortotópico bicavo, sin complicaciones postoperatorias inmediatas. Se envió el corazón nativo a estudio

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:162-164. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20761>

Dirección para correspondencia: Federico Sollazo. E-mail: fedsollazo@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

anatomo-patológico, que constató extensa sustitución adiposa y desorganización de haces musculares con focos de necrosis miocitaria, con diagnóstico definitivo de MA con afectación biventricular (Figura 2).

Se realizó biopsia endomiocárdica previo a su egreso. Presentaba rechazo celular grado 2R sin evidencias de rechazo mediado por anticuerpos, por lo cual recibió corticoides a altas dosis con resolución clínica e histopatológica del mismo. Posteriormente, completó su internación sin otras interurrencias.

La MA es una enfermedad cardíaca hereditaria rara, potencialmente mortal, que requiere atención clínica y un enfoque terapéutico integral. El diagnóstico actual está basado en los criterios Task Force 2010, consistentes en alteraciones estructurales en estudios imagenológicos e histopatológicos, alteraciones de la conducción y repolarización en el electrocardiograma, la presencia de taquicardia ventricular con morfología de bloqueo completo de rama izquierda en electrocardiograma o Holter y la historia familiar,

Fig. 1. Episodio de taquicardia ventricular

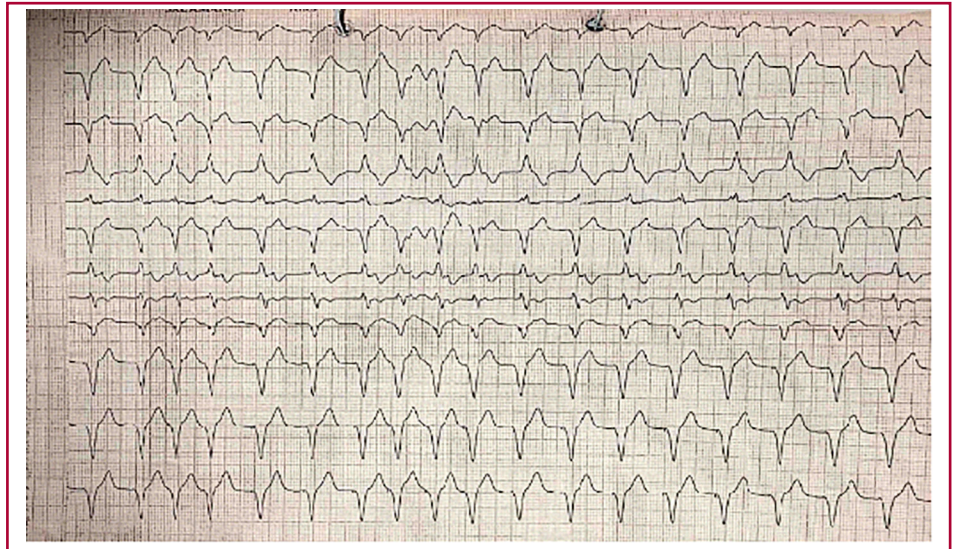
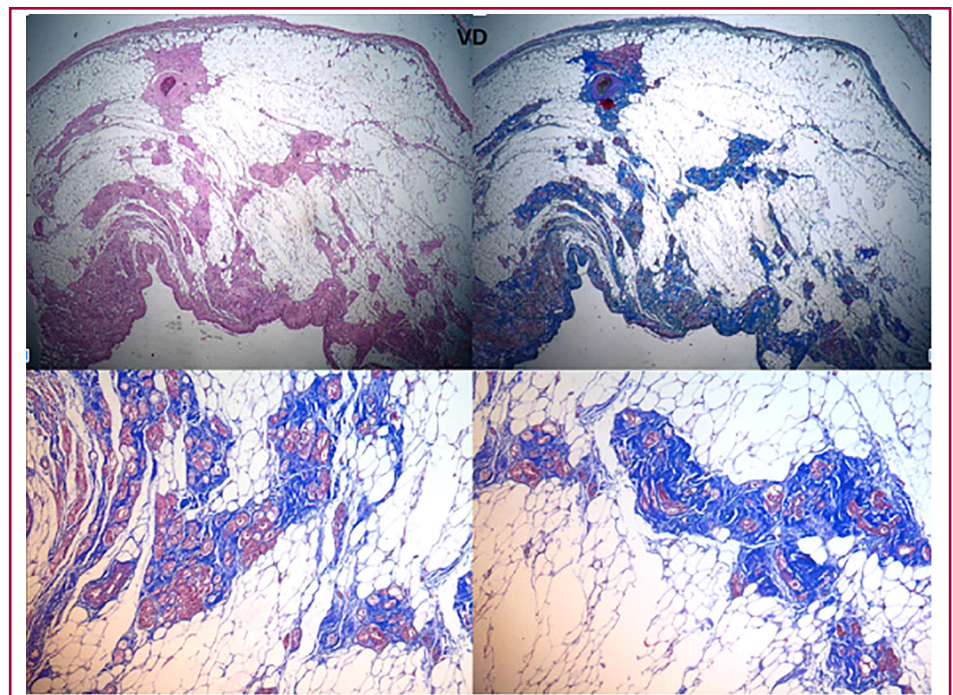


Fig. 2. Anatomía patológica del corazón nativo. Sustitución adiposa, desorganización y fibrosis miocitaria.



especialmente aquellos de primer grado con estudio genético confirmatorio. (1)

Se define tormenta eléctrica a tres o más episodios de arritmia ventricular sostenida, terapia anti-taquicardia o choque de CDI en 24 horas; predispone a descompensación por insuficiencia cardíaca y aumento de la mortalidad. Se sugiere un manejo inicial con betabloqueantes, de preferencia no selectivos, combinados con amiodarona. De mantenerse refractaria al tratamiento, se debe considerar la sedación profunda e intubación con asistencia respiratoria mecánica para disminuir el estrés psicológico y el tono simpático proarritmogénico. La ablación con catéter se asocia a reducción de la arritmia y recurrencia de tormenta en pacientes aptos para el procedimiento. (2)

Acorde al registro de Johns Hopkins de 2012, con 1000 pacientes con MA, solo 18 recibieron trasplante cardíaco entre 1995 y 2009; se presentaron a edad joven y con compromiso de VI, consiguiéndose supervivencias al año postrasplante de 94 %. En 13 de estos, el motivo del trasplante fue insuficiencia cardíaca sintomática, y solo en 5 arritmia ventricular refractaria. (3)

Según el registro Nordic de trasplante cardíaco en pacientes con MA, publicado en 2017, se realizaron 31 trasplantes entre 1988 y 2014. Comparados con un grupo control con MA no trasplantados, el único factor de riesgo independiente predictor de trasplante fue la aparición del primer síntoma antes de los 35 años. El 90 % se trasplantaron por insuficiencia cardíaca, frente al 10 % por TV, con supervivencia postrasplante de 91 % a 5 años. (4)

Las guías actuales de trasplante cardíaco no proveen recomendaciones específicas para la MA debido a su baja frecuencia, y solo una pequeña proporción de esta población necesita ser considerada para el mismo;(5) sin embargo, existen recomendaciones de inclusión de pacientes con arritmias ventriculares refractarias. (6)

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización del presente trabajo

BIBLIOGRAFÍA

- Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Baucé B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121:1533-41. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.840827>
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43:3997-4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
- Tedford RJ, James C, Judge DP, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, et al. Cardiac transplantation in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:289-90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.051>
- Gilljam T, Haugaa KH, Jensen H, Svensson A, Bundgaard H, Hansen J, et al. Heart transplantation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - Experience from the Nordic ARVC Registry. *Int J Cardiol*. 2018;250:201-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.076>
- Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al; International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:1-23. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>
- Crespo Leiro MG, Almenar Bonet L, Alonso-Pulpón L, Campreciós M, Cuenca Castillo JJ, de la Fuente Galván L, et al. Conferencia de Consenso de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7:4B-54B. [https://doi.org/10.1016/s1131-3587\(07\)75240-8](https://doi.org/10.1016/s1131-3587(07)75240-8)

Síndrome de “flip”, un nuevo mecanismo de macrodesalojo de electrodos de dispositivos de estimulación cardíaca

“Flip” Syndrome, a new Mechanism of Lead Macrodislodgement of Cardiac Stimulation Devices

JUAN F. BETANCOURT¹, LAUREN S. CALVO-BETANCOURT¹, RICARDO BOHÓRQUEZ¹, DAVID G. DAVID-PARDO¹, JOSÉ P. LÓPEZ-LÓPEZ¹, MARTIN REBOLLEDO-DEL TORO¹

El desalojo del electrodo y la consiguiente disfunción se encuentran entre las complicaciones más infrecuentes tras la implantación de un dispositivo cardíaco permanente, como un marcapasos, con una incidencia del 1,7%. (1) Su aparición puede estar relacionada con la manipulación externa del dispositivo, una fijación inadecuada en el plano muscular, y una amplia relación área de bolsillo/área de generador, entre otras. (1) Se han descrito múltiples síndromes de macrodesplazamiento y rotación del dispositivo y los electrodos, entre los que se encuentran los síndromes de *reel*, *twiddler* y *ratchet*.

Describimos el caso de una mujer de 64 años que ingresó al servicio de urgencias con 10 horas de dolor torácico, palpitaciones y “vibraciones” en el pecho, sin otros síntomas. La paciente tenía antecedentes de enfermedad coronaria y cardiopatía isquémica, que desencadenó falla cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida (26%).

Cinco meses antes del ingreso actual se le había colocado un cardiodesfibrilador implantable (CDI) bicameral para prevención primaria de muerte súbita cardíaca, mediante acceso por disección de la vena cefálica. Los electrodos se fijaron al plano muscular con puntos independientes de sutura no absorbible sobre los tambores de fijación, y el dispositivo se fijó al plano muscular con un punto de sutura no absorbible, sin complicaciones. Sin embargo, la paciente mencionaba una sensación de quemazón en el bolsillo del dispositivo cada noche y, en consecuencia, realizaba un “masaje” con movimientos rotatorios en sentido antihorario y horario sobre la carcasa del generador. Además, no asistió a las citas de revisión del dispositivo tras su implante. Su examen físico no presentaba hallazgos significativos.

El electrocardiograma inicial mostró un ritmo de marcapasos en modo DDD con adecuada estimulación auricular, fallo del sensado ventricular y pseudofusiones frecuentes. Se realizó un ecocardiograma transtóraco en el que se observó el ventrículo derecho sin electrodo en su interior. En la radiografía de tórax se evidenció desplazamiento de electrodos; el electrodo auricular se encontraba en la aurícula derecha bajo tracción y el electrodo ventricular estaba en la vena cava superior (Figura 1a). Además, se observaron los electrodos enrollados alrededor de la carcasa. Interesantemente, se evidenció una rotación de 180 grados del dispositivo en su eje sagital; después, la rotación se confirmó al comparar la ubicación del conector con la radiografía tomada en el postoperatorio inmediato del implante (Figura 1b). Por lo tanto, se sospechó que el desalojo de los electrodos correspondía a un mecanismo mixto, incluyendo el síndrome de *ratchet* y *reel*. Se revisó el dispositivo, encontrándose batería normal y disfunción por defectos de sensado y captura de los electrodos auricular y ventricular. No se registraron arritmias ni descargas como alertas vibratorias activas, por lo que los síntomas no estaban relacionados con la descarga del dispositivo.

Posteriormente, la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados coronarios. Al día siguiente se programó para explante e implante del CDI y reposicionamiento de los electrodos bajo guía fluoroscópica. Durante el procedimiento, se confirmaron los hallazgos previamente descritos en la radiografía de tórax. Estos incluían un desplazamiento del CDI de 180° en el eje sagital con la marca del dispositivo dirigida hacia la región posterior (en el momento del implante se había dejado esta zona hacia la región anterior), el punto de fijación de la carcasa se encontraba suelto, había una

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:165-167. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20756>

Dirección para correspondencia: David G. David-Pardo. davidd@javeriana.edu.co - Carrera 7 #40 - 62, Hospital Universitario San Ignacio, Departamento de Cardiología. Bogotá, Colombia



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Departamento de Medicina Interna, Unidad de Cardiología, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

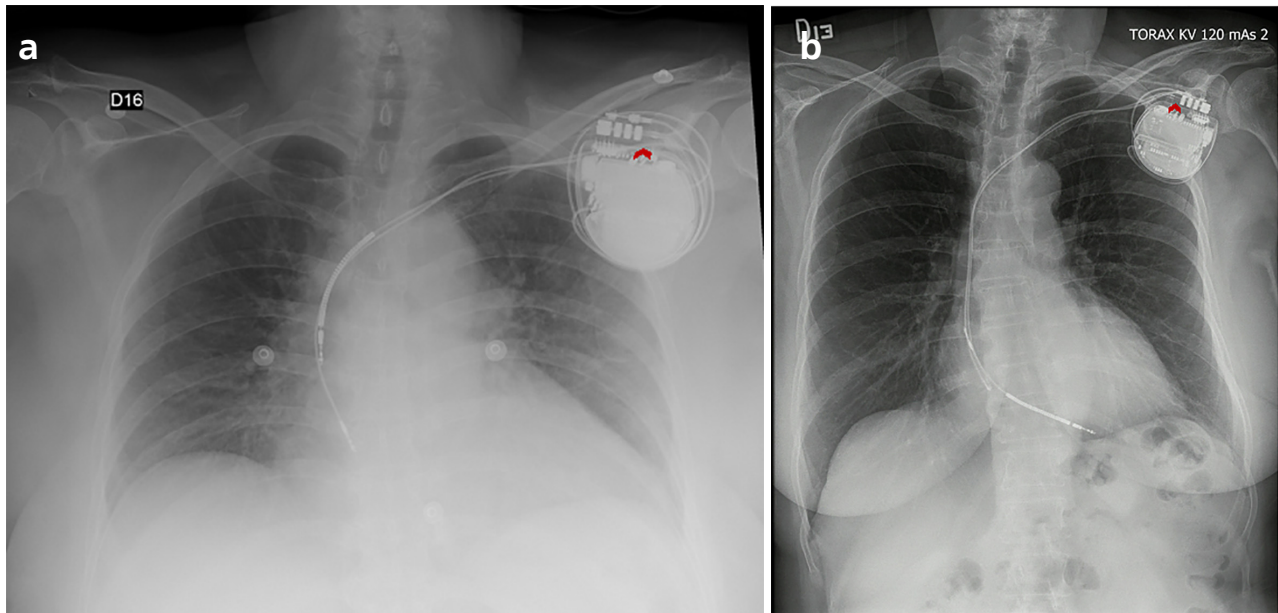


Fig. 1a. Radiografía de tórax inicial, a la llegada a Urgencias. Se evidencia el desplazamiento de los electrodos; el auricular se encuentra traccionado en la aurícula derecha y el ventricular se observa en la vena cava superior. Se confirman los síndromes de *reel* y de *ratchet*. Se observan los conectores de los electrodos dirigidos lateralmente (cabeza de flecha), por lo que se sospecha una rotación de 180° del dispositivo en su eje sagital. **1b.** Radiografía de tórax en el postoperatorio inmediato del implante de CDI, cinco meses antes de su llegada a Urgencias. Se observan los conectores de los electrodos dirigidos hacia medial (cabeza de flecha).

retracción de los electrodos con rotación en sentido horario en eje corto del CDI (*reel*) y un mecanismo de rueda dentada sobre el capuchón fijador (*ratchet*).

También se documentó un deterioro evidente de los electrodos y de sus mecanismos de fijación endocárdica, por lo que fue necesaria su extracción completa. Dada la extensa estenosis vascular se decidió la inserción de un único electrodo ventricular, por lo que el dispositivo resultante tenía configuración unicameral. El procedimiento finalizó sin complicaciones. La radiografía de tórax post procedimiento mostró un posicionamiento adecuado de los electrodos y el generador, por lo que la paciente fue dada de alta en las siguientes 24 horas.

Se han descrito tres síndromes diferentes en la literatura (Figura 2):

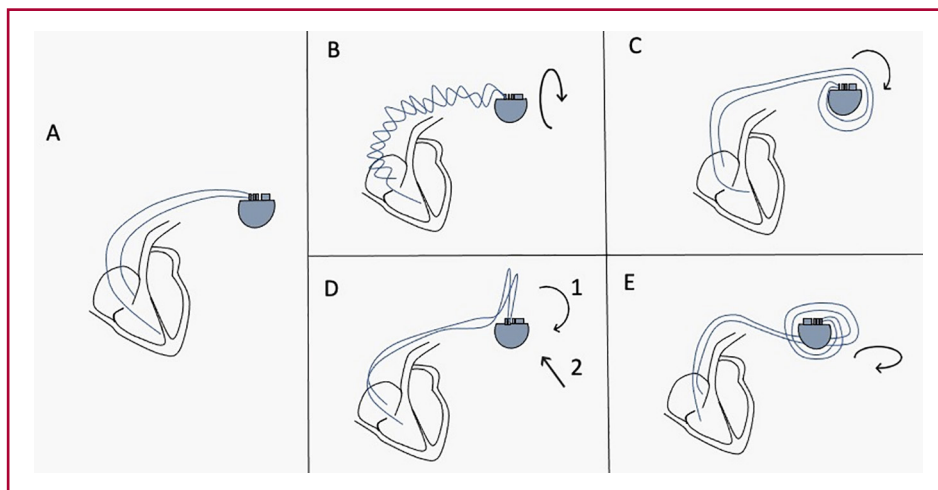
- El síndrome de *twiddler* es producido por la rotación del generador sobre su eje largo (axial), que correspondería al eje “X” en el sistema de coordenadas cartesianas, con enrollamiento o torsión del cable (característicamente en forma de trenza). Esto resulta en el desplazamiento o fractura del electrodo, y, en consecuencia, la disfunción del dispositivo. (2)
- El síndrome de *reel* ocurre debido a la rotación del generador del marcapasos en su eje transversal (eje corto), que correspondería al eje “Z” en el sistema de coordenadas cartesianas, con el subsiguiente enrollamiento (*reel*) de los cables del marcapasos alrededor del generador. (3)

- El mecanismo de *ratchet* se produce por una retracción inicial del cable, seguida de un mecanismo de trinquete (rueda dentada). Es causado por la retracción progresiva de los cables de sus protecciones de fijación, sin torcerse o enrollarse alrededor del dispositivo. Además, se asocia a un desplazamiento lateral del generador en el plano frontal. (1)

En nuestra paciente, se consideró que la realización de masajes repetitivos en la zona del dispositivo para aliviar la sensación de “ardor” ocasionó la rotación progresiva del generador. Si bien el enrollamiento de los cables alrededor, conocido como síndrome de *reel*, y el desplazamiento lateral del generador a lo largo del plano frontal, conocido como síndrome de *ratchet*, pueden explicar el desplazamiento del cable y la disfunción del dispositivo, en este caso particular se observó un mecanismo distinto. Se trató de una macrorrotación no reportada previamente en la literatura, donde el generador se voltea 180 grados en su eje sagital, lo que correspondería al eje “Y” en el sistema de coordenadas cartesianas. Como resultado, las letras de marcación quedaron orientadas hacia la región posterior, favoreciendo la retracción y el desplazamiento de los electrodos (Figura 2). Por ello, se propone denominar a este fenómeno como síndrome o mecanismo de “flip” (voltear).

El diagnóstico se realiza mediante radiografía de tórax y el tratamiento depende del mecanismo subyacente. En el caso del síndrome de *reel*, la reacomodación de los electrodos es la estrategia más frecuente. Por

Fig. 2. **A.** Disposición normal de electrodos y generador. **B.** Mecanismo de *twiddler*. **C.** Mecanismo de *reel*. **D.** Mecanismo de *ratchet*. **E.** Nuevo mecanismo descrito con rotación en el eje sagital de 180°: mecanismo de *flip*.



otro lado, en el síndrome de *twiddler* los electrodos se reemplazan en la mayoría de los casos debido a la mayor frecuencia de fractura/daño del electrodo. Adicionalmente, en algunos casos puntuales se puede remodelar el bolsillo del dispositivo. Se han propuesto varias estrategias para evitar la rotación del dispositivo, como la creación de un bolsillo pequeño, la implantación subpectoral del dispositivo, el uso de suturas de fijación no absorbibles o de poliéster, y el uso de cables de fijación activa e incluso la inmovilización de la extremidad superior en la primera semana después del implante. (4)

En conclusión, este caso enfatiza la importancia de las recomendaciones de cuidado del dispositivo y el seguimiento oportuno y estrecho de los pacientes en los primeros 2 a 3 meses tras el implante del dispositivo o la monitorización remota que permite la detección precoz de disfunción del dispositivo, con el fin de identificar conductas de riesgo y así evitar complicaciones como las descritas en nuestra paciente. Además, presentamos un mecanismo de macrorrotación del dispositivo en su eje sagital, no descrito previamente en la literatura, al cual proponemos denominar síndrome o mecanismo de “*flip*” (voltear).

Consideraciones éticas

Se obtuvo consentimiento informado por parte de la paciente.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

Este trabajo no contó con financiamiento

BIBLIOGRAFIA

1. Bellinge JW, Petrov GP, Taggu W. Reel syndrome, a diagnostic conundrum: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2021;5:ytab394. <https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab394>
2. Bayliss CE, Beanlands DS, Baird RJ. The pacemaker-twiddler's syndrome: a new complication of implantable transvenous pacemakers. *Can Med Assoc J.* 1968;99:371-3.
3. Carnero-Varo A, Pérez-Paredes M, Ruiz-Ros JA, Giménez-Cervantes D, Martínez-Corbalán FR, Cubero-López T, et al. “Reel Syndrome”: a new form of Twiddler's syndrome? *Circulation.* 1999;100:e45-6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.8.e45>
4. Díaz JC, Mejía-Zuluaga M, Aristizábal JM, Marín JE, Velásquez JE, Uribe William et al. A lost cable: “reel” syndrome. *Rev Mex Cardiol.* 2017;29:41-4.

Miocarditis fulminante por dengue, con patrón de Brugada tipo 1 en el ECG

Dengue Fulminant Myocarditis with ECG Brugada Type 1 Pattern

LISANDRO PÉREZ VALEGA^{1,2}, TOMÁS MULLINS^{2,3}, LUCIANA OLIVERA^{2,3}, SEBASTIÁN CARAVAGIO^{2,4}

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral causada por un arbovirus que se transmite por artrópodos, específicamente por la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti*. Predomina en áreas tropicales y subtropicales, y es uno de los principales problemas de salud pública en Centroamérica y Sudamérica. Existen 4 serotipos del virus: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4.

La mayoría de las infecciones son de curso benigno u oligosintomáticas. Otros casos pueden cursar con cuadros febriles, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias y astenia marcada. Solo en muy pocas oportunidades se ven cuadros de gravedad; esto ocurre cuando el paciente tuvo una infección previa por algún serotipo, y se vuelve a infectar con un serotipo distinto. En estas situaciones es donde aparecen los cuadros de síndrome de dengue con shock, o shock hemorrágico, que cursan con plaquetopenia, aumento de la permeabilidad vascular y en muy pocas situaciones disfunción fulminante de órganos (miocarditis o hepatitis).

En la actualidad en Argentina y en países de la región, especialmente en Brasil, se está cursando una epidemia de dengue con números alarmantes de infecciones nuevas. Por eso decidimos presentar este caso clínico, dada la importancia de esta enfermedad en zonas endémicas.

Se trata de un paciente de 18 años, sin antecedentes patológicos de relevancia, que refiere comenzar el 16 de febrero de este año con fiebre, malestar general y diarrea acuosa sin moco, pus ni sangre. Evoluciona con astenia marcada en los días sucesivos, y el 21 de febrero agrega palidez cutáneo mucosa, sudoración, dolor precordial y episodio presincope; por lo que es llevado a la guardia de un hospital cercano a su domicilio. A su

ingreso describen un paciente francamente hipotenso, con tensión arterial 60/40 mmHg, frecuencia cardíaca 60 lpm, temperatura 38 °C, saturación de O₂ 99 % al aire ambiente, determinación en el glucómetro 87 mg/dL. La Figura 1 presenta el ECG de ingreso.

A las pocas horas de ingresado a esa institución presenta pérdida súbita del conocimiento con convulsión tónico-clónica; se señalan cambios electrocardiográficos con patrón de Brugada tipo 1, motivo por el cual solicitan derivación a nuestro sanatorio.

Ingresa a Unidad coronaria con hipotensión arterial que no mejora con la expansión con cristaloides, dolor precordial y relleno capilar enlentecido (mayor de 3 seg.) con ECG que evidencia patrón de Brugada tipo 1. (Figura 2). Se recibe laboratorio donde se objetiva troponina T ultrasensible de 1532 pg/mL, CPK 1178 U/L, péptido B (BNP) 218 pg/mL; acidosis metabólica, con pH 7,18, pCO₂ 58 mmHg, pO₂ 99 mmHg, bicarbonato 21 mEq/L, exceso de bases 7,1 mmol/L, saturación O₂ al aire ambiente 96 %, ácido láctico 9,3 mmol/L; hematocrito 55 %, leucocitos 7260/mm³, plaquetas 131 000/mm³, glucemia 167 mg/dL, urea 38 mg/dL, creatinina 1 mg/dL, KPTT 36 seg., protrombina 47 %, TGO 108 U/L y resto del hepatograma normal.

En el ecocardiograma se evidencia hipoquinesia global grave, con fracción de eyección ventricular izquierda estimada en 10 %, derrame pericárdico leve sin colapso de cavidades, y sin evidencia de enfermedad valvular.

Se interpreta el cuadro como shock cardiogénico, en paciente joven sin patologías previas y con fiebre persistente de 5 días de duración. Nuestra primera sospecha es miocarditis de origen viral, por lo que solicitan serologías para múltiples virus que pueden generar esta entidad. Se inicia infusión de noradrenalina.

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:168-170. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20764>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología, Clínica Privada Monte Grande

² Canning Health Institute

³ Unidad Coronaria, Clínica Privada Monte Grande

⁴ Unidad Terapia Intensiva, Clínica Privada Monte Grande

Fig. 1. ECG de ingreso al Hospital que derivó al paciente

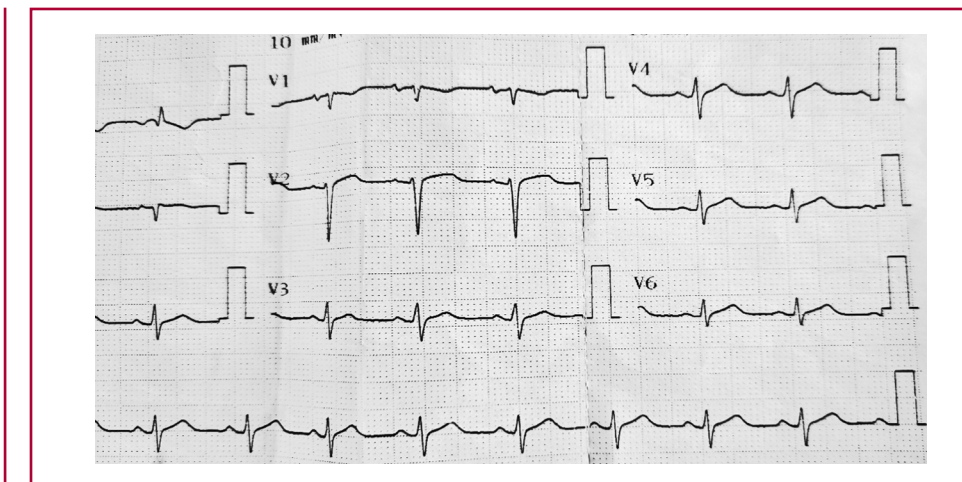
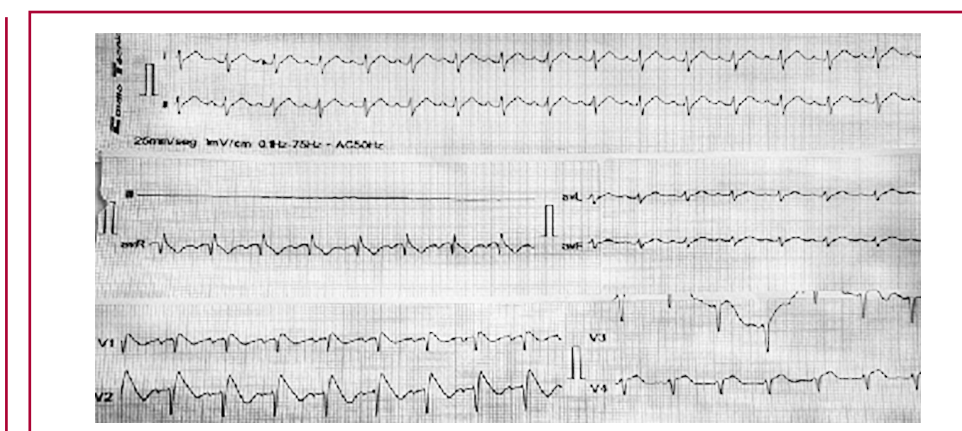


Fig. 2. ECG de ingreso a nuestro sanatorio donde se evidencia patrón de Brugada tipo I



nalina y dobutamina con mala respuesta, se decide asistencia ventilatoria mecánica. A las 4 horas de ingreso a Unidad Coronaria el paciente evoluciona con hipotensión refractaria y actividad eléctrica sin pulso, y pese a maniobras avanzadas de resucitación cardiopulmonar fallece.

Cinco días luego del óbito se recibe resultado para dengue positivo, tanto el antígeno NS1 como la PCR para DEN-2.

Presentamos un caso de miocarditis fulminante por dengue, con desenlace fatal, en un paciente joven sin antecedentes patológicos, que ingresó con una patente de Brugada tipo 1, desconocida previamente. En la familia no había antecedentes de muerte súbita ni de diagnóstico de este síndrome. Por todo esto consideramos que podía ser una expresión de patente tipo 1 de Brugada en contexto de fiebre. No encontramos en la literatura reporte de la asociación de Brugada y dengue.

En la mayoría de los casos el dengue es una enfermedad autolimitada y resuelve en 5 a 7 días. Sin embargo un porcentaje bajo de pacientes experimentan

la forma grave, con impacto a nivel cardiovascular con arritmias y miocarditis. (1)

Según Sud y cols. la prevalencia de miocarditis por Dengue no grave sin signos de alarma es del 9,7 %, en el dengue no grave pero con signos de alarma es del 21 % y para el dengue grave del 46,6 %. (2)

Un metaanálisis de 12 estudios y 2795 pacientes sobre la incidencia de miocarditis en el dengue, definió la misma en alrededor del 21 %. Cabe aclarar que los pacientes estaban internados, la letalidad era baja y la muestra muy heterogénea. (3)

En otra revisión realizada por la Sociedad Interamericana de Cardiología (NET-Heart Project) se vio que de 120 pacientes hospitalizados por dengue en India, el 12,5 % tenían manifestaciones cardiovasculares. De estas, las más frecuentes fueron las bradiarritmias (6,6 %), la bradicardia sinusal lo más prevalente. El 3,3 % tenía disfunción sistólica por ecocardiograma, el 1,6 % derrame pericárdico y el 1 % tenía fibrilación auricular. En esta misma revisión se vio que entre el 3,3 % y hasta el 24 % de pacientes internados por den-

que pueden tener cambios en el ecocardiograma que sugieren miocarditis. (4)

En una revisión extensa de la literatura se encontró que hasta el 87 % de los casos de dengue pueden tener cambios ECG (ondas T negativas, infradesnivel del segmento ST, inversión de la onda T, bloqueos de rama, etc.). Es interesante señalar que la patente de Brugada no aparece descripta. (5) La aparición de la patente de Brugada ha sido tradicionalmente vinculada con cuadros febriles, pero, repetimos, no hay descripción de su aparición en el contexto de fiebre por dengue. (6)

Siendo que estamos atravesando una epidemia grave por dengue, consideramos muy oportuno conocer el daño a nivel cardiovascular que provoca este virus. A su vez presentamos una asociación novedosa y extremadamente infrecuente de miocarditis fulminante por dengue que se presenta con patrón ECG de Brugada tipo 1. En ningún momento el paciente presentó arritmias, y el ritmo de paro no fue taquicardia o fibrilación ventricular, sino actividad eléctrica sin pulso, por lo que no creemos que el patrón de Brugada haya tenido un rol en el desenlace fatal.

Consideraciones éticas

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

Este trabajo no contó con financiamiento

BIBLIOGRAFÍA

1. Khan MB, Yang ZS, Lin CY, Hsu MC, Urbina AN, Assavalapsakul W, et al. Dengue overview: An updated systemic review. *J Infect Public Health* 2023;16:1625-42. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.001>
2. Sud R, Agarwal N, Aishwarya V, Aggarwal A, S Y, Kalawatia M, Sangoi R, et al. A Case Series of Dengue Myocarditis: A Complication Observed in Dengue Patients. *Cureus* 2023;15:e48285. <https://doi.org/10.7759/cureus.48285>
3. Sandeep M, Padhi BK, Yella SST, Sruthi KG, Venkatesan RG, Krishna Sasanka KB, et al. Myocarditis manifestations in dengue cases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health* 2023;16:1761-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.005>
4. Araiza-Garaygordobil D, García-Martínez CE, Burgos LM, Saldarriaga C, Liblik K, Mendoza I, et al. Neglected Tropical Diseases and other Infectious Diseases affecting the Heart (the NET-Heart) project. Dengue and the heart. *Cardiovasc J Afr*. 2023 32:276-283. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2021-033>
5. Parchani A, Krishnan Vs G, Kumar VS. Electrocardiographic Changes in Dengue Fever: A Review of Literature. *Int J Gen Med*. 2021;14:5607-5614. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S328755>
6. Roomi SS, Ullah W, Abbas H, Abdullah H, Talib U, Figueredo V. Brugada syndrome unmasked by fever: a comprehensive review of literature. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2020;10:224-28. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1767278>

William Harvey (IV) *De Motu Cordis*. (Tercera parte)

William Harvey (IV)
De Motu Cordis. (Third part)

JORGE C. TRAININI^{MTSAC}

Continuamos con el análisis de *De Motu Cordis*

Capítulo X. "La primera hipótesis acerca de la cantidad de sangre que transita de las venas a las arterias y la existencia de un movimiento circular de la sangre es liberada de las objeciones y confirmada por la experiencia"

Presenta argumentos y experimentos que comprueban su primera hipótesis en la consideración del circuito sanguíneo. Así, en la práctica de vivisección en serpientes y peces, detalla que si se comprime la vena cava cerca del corazón, queda sin sangre la vena suprayacente, el corazón y la aorta. Si, en cambio, se ocluye la aorta, el corazón se ingurgita.

Capítulo XI. "Confirmación de la segunda hipótesis"

La segunda hipótesis planteada por Harvey se refiere a que la sangre transportada a la periferia por las arterias es muy superior a la necesaria para su nutrición. Al referirse que "siendo las venas la vía de retorno hacia el corazón", debe de haber razonado en una necesaria interconexión entre arterias y venas. Para zanjar esta brecha habla de "porosidades de la carne" ("carnis porositates"). A pesar de no poder conocer la estructura microscópica de los capilares que iban a ser descubiertos por Malpighi en 1661, utiliza satisfactoriamente el concepto al decir "la sangre pasa de las arterias a las venas del mismo modo que ya se dijo que en el tórax pasa de las venas a las arterias".

Emplea las ligaduras en el brazo para dar fundamento al retorno de la sangre. Así una ligadura poco apretada detiene la sangre en las venas, ingurgitándola en su porción distal. En cambio, una ligadura muy apretada detendrá la sangre en ambos sentidos, arterial y venoso, haciendo desaparecer el pulso radial. Con esto evidencia que la sangre fluye hacia el centro por las venas y hacia la periferia a través de las arterias.

La aplicación de la sangría con opresiones moderadas del brazo, había mostrado desde siempre la ingurgitación venosa. El paradigma galénico explicaba esto con la suposición de que la "vis attractiva" de la vena era estimulada por la ligadura, o luego de la flebotomía por el "horror vacui" ("horror al vacío") que tendría la sangre, este último un concepto de Erasístrato en Alejandría (siglo III a.C.). Harvey deduce que este mecanismo de opresión, llevaría a la red venosa sangre en cantidad desde las arterias como para volverla pletórica. Por lo tanto, con este empleo de la experimentación de las ligaduras demuestra el error de los antiguos y la verdadera naturaleza de la circulación.

Capítulo XII. "La confirmación de la segunda hipótesis permite reconocer la existencia de un movimiento circular de la sangre"

Hay una referencia a que la sangre es impulsada por la fuerza del corazón y sólo procede de él. Vuelve a utilizar el método del cálculo cuando expresa que si se practica una flebotomía y durante media hora se deja salir sangre "sobrevendrán lipotimias y síncope... y si luego se calcula cuántas onzas de sangre pasan por un solo brazo" se podrá saber cuánta pasa por el resto del organismo, dando por resultado que la cantidad que circula es muy superior a la necesidad de la nutrición de las partes. También expresa que a medida que la flebotomía deriva sangre al exterior se va perdiendo el impulso cardíaco. Esa última aseveración es clara demostración de que la presión arterial varía y no es constante.

Capítulo XIII. "La confirmación de la tercera hipótesis demuestra la existencia de un movimiento circular de la sangre"

La tercera de las hipótesis para Harvey fue la comprensión en la función de las válvulas venosas. Robert



Boyle (1626-1691) infiere que éste fue el tema inicial en la idea primigenia de la circulación sanguínea, refiriéndose a ella con estas palabras: *“me acuerdo, haber preguntado a nuestro célebre Harvey, poco tiempo antes de su fallecimiento, cuáles fueron los motivos que le habían sugerido la idea de la circulación de la sangre. Me contestó que esta idea se presentó en su mente al reconocer que las válvulas venosas en muchas partes del organismo están colocadas de manera tal, que den paso libre a la sangre hacia el corazón, impidiendo su flujo en la dirección opuesta. Este hecho le indujo a pensar que la naturaleza previsora no hubiera colocado en las venas tantas válvulas sin una determinada finalidad; como la sangre no puede desplazarse en las venas hacia las extremidades, a causa de las válvulas interpuestas, estas le parecían tener la finalidad que la sangre lanzada a través de las arterias, volviera por las venas cuyas válvulas no se oponen a este sentido de su curso”*.

De todas formas, el análisis de *De Motu Cordis* nos revela que su autor no ha subvertido a esta función valvular venosa, la importancia del resto de los temas tratados, que corresponden a los problemas que Harvey fue solucionando y que eran impedimentos al verdadero conocimiento de la circulación.

Estando en Padua tomó conocimiento de las válvulas venosas a través de su maestro Fabrizio d'Aquapendente, quien las había estudiado exhaustivamente desde el punto de vista morfológico en su libro *De venarum ostioliis* (Padua, 1603). Con respecto a la función Fabrizio se orientó hacia la regularización del volumen sanguíneo periférico, con el fin de evitar su acumulación en manos y pies, lo cual no contradecía al sistema montado por Galeno. Harvey no hace referencia a quienes estudiaron antes que su maestro a las válvulas venosas (Estienne, Vesalio, Cannano, Amatus Lusitanus, Colombo, Alberti), incluso le da la propiedad de los dibujos a Fabrizio *“o quizá a Jacobo Silvio, como lo pretende el sabio Riolano”*.

Lo fundamental de todo esto es que Harvey supo comprender el significado a través de lo que llamó tercera hipótesis para la confirmación del circuito sanguíneo. Así expresa que las venas están *“para que más bien (la sangre) camine de las extremidades al centro, ya que tal movimiento abre fácilmente las más tenues válvulas, y el contrario las cierra”*. Para hacer más fácil la comprensión de este mecanismo, establece analogía con las válvulas sigmoideas: *“... es claro que las válvulas de las venas tienen igual oficio que las tres sigmoideas que se hallan dispuestas en los orificios de la aorta y de la vena arteriosa, o sea el de cerrarse perfectamente para no dejar que la sangre que pasa por ellas llegue a refluir”*. Además en la práctica de la disección comprobó que no es posible introducir un estilete a lo largo de la vena a contracorriente, por el cierre de las válvulas.

Para esclarecer aún más su posición efectúa experiencias con ligaduras en los brazos, visualizando las válvulas a trechos regulares del trayecto venoso y el sentido centripeto de la corriente sanguínea, al

oprimir y descomprimir con un dedo el recorrido ingurgitado.

Capítulo XIV. “Conclusión de la demostración del movimiento circular de la sangre”

Luego de demostrar sus tres hipótesis que confirman la idea circulatoria, resume sucintamente el circuito sanguíneo. Al llegar al extremo arterial expresa que su recorrido *“...se insinúa por las porosidades de la carne y por las propias venas”*. Esta expresión de *“porosidades de la carne”* no implica el descubrimiento de los capilares realizado posteriormente por Marcelo Malpighi (*De pulmonibus observations anatomicae*, Bologna, 1661), sino simplemente la necesidad de entrever un pasaje entre arterias y venas en la periferia.

Capítulo XV. “El movimiento circular de la sangre es confirmado por razones verosímiles”

Detalla el carácter de impulsor del corazón, a quien denomina *“principio de la vida”*. Siguiendo a Aristóteles, mencionado en este capítulo repetitivamente, halla en el corazón el *“calor innato”*, expresando que *“se hace necesario que la sangre retorne nuevamente a la fuente y origen para reponerse tanto de calor como de espíritu”*. También encuentra en el movimiento perpetuo de la circulación la facultad para que la sangre no se coagule.

Es muy interesante la descripción que hace de la *“bomba muscular”* que ayuda a la expresión venosa en los miembros, facilitando el retorno; añadiendo que *“por el movimiento de los miembros y la compresión de los músculos, es proclive y se inclina a transitar (la sangre en las venas) de la periferia al centro”*.

Capítulo XVI. “El movimiento circular de la sangre es demostrado por sus consecuencias”

Aplica en forma inteligente el concepto de la circulación a la patología (propagación de rabia, lúes) y a la terapéutica (absorción medicamentosa de coluquinta, áloes, cantáridas, ajo y cordiales). Asimismo, se pregunta por el significado de los distintos pulsos, ya que desde Galeno se venía admitiendo que a cada enfermedad le correspondía un pulso.

Capítulo XVII. “El movimiento y la circulación de la sangre se confirman por lo que aparece en el corazón y lo que resulta de la disección anatómica”

Efectúa una descripción de los ventrículos, incluso de sus conformaciones internas, distinguiendo al derecho del izquierdo por su función. De esta forma explica la diferencia de espesor de cada pared ventricular: *“... tiene paredes tres veces más fuertes y más robustas (el ventrículo izquierdo) que la del derecho”*, agregando posteriormente el concepto funcional de su causa: *“puesto que debe llevar la sangre más lejos, por todo el cuerpo”*.

Determina que el corazón tiene estructura muscular al relatar *“no sin fundamento consideró Hipócrates en su libro De Cordis que el corazón es un músculo”*.

A continuación repasa el uso de las válvulas sigmoideas y de las aurículo ventriculares. Con respecto a la válvula mitral dice *“Las del ventrículo izquierdo son dos (las valvas) en forma de mitra”*, analogía con el sombrero papal ya propuesto por Vesalio.

Hay también un ensayo de la explicación del pulso al que considera como epifenómeno de la impulsión cardíaca. Además, relaciona el espesor de la túnica arterial con la diferencia de pulso, determinando que esta túnica es más espesa cuanto más próxima se halla al corazón: *“mientras más cercanas del corazón se encuentran las arterias tanto más difiere su constitución de las de las venas, y tanto más robustas son y más ligamentosas”*. En forma sagaz establece que cuanto más distal la arteria, la fuerza de impulsión es menor. La expresión *“a veces sentimos el pulso en los dientes, en las tumoraciones y en los dedos”*

debemos entenderla como un enunciado precursor del pulso capilar.

Asimismo, se vuelca una referencia a que la *“vena arteriosa”* tiene constitución de arteria y la *“arteria venosa”* de vena. Esta nomenclatura pudo deberse originalmente a Andrea Cesalpino.

La finalización de este último capítulo y por ende del libro guarda la misma fidelidad al trabajo basado en el razonamiento y la experimentación para demostrar la circulación sanguínea, apelando tanto a la observación profunda como a una anatomía en movimiento. Sus palabras finales son claras *“... al practicar la vivisección (los fenómenos circulatorios) arrojan bastante luz... la explicación de todos ellos y la de las causas por las cuales se hallan así constituidos, resulta en extremo difícil a menos que se ajuste a nuestro modo de ver”*.

La importancia de evaluar el remodelado

The importance of evaluating remodeling

JUAN A. MOUKARZEL¹, MTSAC^{1B}, JOAQUÍN PEIRANO², MARIANA DAICZ²

El remodelado ventricular izquierdo adverso es un proceso maladaptativo del miocardio caracterizado por cambios morfológicos en la estructura y la forma de la cavidad con la consecuente alteración de la función.

Es una causa frecuente de insuficiencia cardíaca y ocurre hasta en el 30 % de los infartos anteriores y en el 17 % de los infartos inferiores según algunas series. (1)

Fisiopatológicamente, existe una secuencia que podría dividirse en dos etapas: una fase aguda inicial que ocurre en el sitio de infarto y una segunda fase tardía de remodelado que ocurre luego del mes del evento. Esta última es potencialmente reversible y comprende cambios tanto estructurales como bioquímicos, ocurre en sitios distintos a los de los del infarto e involucra miocitos viables. (2)

En consecuencia, el tejido miocárdico remoto no infartado se hipertrofia y se dilata en forma adaptativa en respuesta al incremento del estrés parietal; esto no necesariamente ocurre en todos los infartos y no necesariamente es progresivo. (3,4).

Es bien conocida la asociación entre la extensión del infarto, el remodelado y la tasa de eventos cardiovasculares. Hemos leído con interés el trabajo titulado *Remodelado del ventrículo izquierdo postinfarto: una mirada desde la perfusión miocárdica gated-SPECT*. L. San Miguel y cols. (5) evaluaron factores de riesgo asociados al remodelado adverso de infartos que no son de gran extensión. En este modelo, identificaron la diabetes como un factor de riesgo asociado en forma independiente al remodelado adverso en infartos de extensión menor.

Si bien no evaluaron puntos clínicos, existe evidencia fisiopatológica que apoya este hallazgo e identifica la diabetes como un factor asociado de remodelado adverso.

Como sugiere el presente trabajo, la perfusión miocárdica gated-SPECT en reposo es un método ac-

cesible, de menor complejidad y tiempo de adquisición que la resonancia magnética, y es capaz de evaluar el remodelado adverso mediante la asociación del monto necrótico y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Si bien se trata de un trabajo retrospectivo y sensible a potenciales confundidores no identificados, este trabajo, como tantos otros, sugiere la importancia de ser más agresivo con el tratamiento para insuficiencia cardíaca en los pacientes diabéticos.

Esta información, junto a otros aspectos brindados por el método –como el grado de motilidad y la localización del IAM–, aportan una visión más amplia al cardiólogo clínico a la hora de considerar otras variables y permiten así intensificar el tratamiento correspondiente en beneficio del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Masci PG, Ganame J, Francone M, Desmet W, Lorenzoni V, Iacucci I, et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodelling. *Eur Heart J*. 2011;32:1640-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr064>
2. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*. 2000;101:2981-8. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.25.2981>
3. Yalta K, Yilmaz MB, Yalta T, Palabiyik O, Taylan G, Zorkun C. Late Versus Early Myocardial Remodeling After Acute Myocardial Infarction: A Comparative Review on Mechanistic Insights and Clinical Implications. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2020;25:15-26. <https://doi.org/10.1177/1074248419869618>
4. Weber KT, Clark WA, Janicki JS, Shroff SG. Physiologic versus pathologic hypertrophy and the pressure-overloaded myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1987;10 Suppl 6:S37-S50. <https://doi.org/10.1097/00005344-198706106-00006>
5. San Miguel L, Brodsky L, Masoli OH. Remodelado del ventrículo izquierdo postinfarto: una mirada desde la perfusión miocárdica gated-SPECT. *Rev Argent Cardiol* 2024;92:15-20. <https://doi.org/10.7775/rac.v92.i1.20724>

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:174-175. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20762>

Dirección para correspondencia: Juan A. Moukarzel, San Martín de Tours 2952, Ciudad de Buenos Aires. E-mail: juan.moukarzel@smdeil.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Servicio de Cardiología,

² Servicio de Medicina Nuclear. Sanatorio Mater Dei, Ciudad de Buenos Aires

RESPUESTA DE LOS AUTORES

Agradecemos profundamente el interés de los colegas en nuestro artículo. Como bien remarcan, la asociación de diabetes con remodelado ventricular izquierdo fue descripta en otros trabajos. Nuestro humilde aporte fue reportarlo a partir de una base de datos realizada en un servicio de cardiología nuclear, mostrando que

la perfusión miocárdica SPECT puede aportar valiosa información sobre esta temática. Creemos que estos conceptos pueden asistir particularmente a colegas que no disponen de la posibilidad de realizar otro tipo de imagen cardiológica de mayor complejidad.

Lucas San Miguel^{IMTSAC} 

N-acetil cisteína y remodelado post infarto

N-acetyl cysteine and post-infarction remodeling

MARÍA FLORENCIA PÉREZ^{1, 2}, JUAN MANUEL PÉREZ³, JOAQUÍN PÉREZ¹

La cardiopatía isquémica es la principal causa de mortalidad a nivel mundial. A pesar de los avances en el control riguroso de los factores de riesgo y en el tratamiento antiisquémico y antitrombótico, los pacientes que experimentan un infarto agudo de miocardio (IAM) presentan peor pronóstico. Un concepto que apoya a la evolución desfavorable de dichos pacientes es el remodelado cardíaco subsiguiente a la pérdida irreversible del músculo cardíaco, con un consecuente aumento en el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte súbita. (1)

Fisiopatológicamente, durante un IAM existe un incremento del estrés oxidativo, provocado por una mayor producción de radicales libres derivados del oxígeno, (2) los cuales resultan perjudiciales para los cardiomiocitos y conducen a una disminución de su viabilidad, mayor hipertrofia y remodelado ventricular. (3)

En su interesante estudio, M. Rodríguez y cols. utilizaron un modelo experimental de IAM en conejos, con el fin de mitigar dicho estrés oxidativo mediante el aumento de las sustancias antioxidantes, a través de la administración de N-acetil cisteína (NAC) en animales a los que se les indujo un IAM ligando una de las ramas de la arteria coronaria izquierda. (4) La NAC es un precursor de la cisteína, aminoácido catabolizado por la enzima gamma-glutamil cisteinil sintetasa, que produce glutatión, el principal sistema antioxidante endógeno del organismo contra el estrés oxidativo. (5)

Luego de un seguimiento de 28 días, el grupo IAM tratado con NAC redujo de forma estadísticamente significativa el adelgazamiento de la zona no infartada, la dilatación del ventrículo izquierdo (VI), el aumento en la presión de fin de diástole del VI y el deterioro de la fracción de eyección.

Los resultados de este estudio respaldan la importancia de abordar el remodelado ventricular tras un IAM y sugieren que la terapia antioxidante, como la administración de NAC, podría ofrecer beneficios significativos en la mejora del pronóstico de los pacientes, con un efecto favorable en las etapas iniciales del remodelado cardíaco. Sin embargo, son necesarios estudios en humanos aplicables a la población general como así también estudios clínicos aleatorizados que amplíen este conocimiento y repliquen dichos resultados.

Estos hallazgos subrayan la necesidad de continuar investigando en este campo para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que beneficien a la población afectada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts CS, Maclean D, Maroko P, Kloner RA. Early and late remodeling of the left ventricle after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984;54:407-10. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(84\)90206-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(84)90206-6)
2. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;301:H2181-90. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2011>
3. Li W, Kennedy D, Shao Z, Wang X, Kamdar AK, Weber M, et al. Paraoxonase 2 prevents the development of heart failure. *Free Radic Biol Med* 2018;121:117-26. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.583>
4. Rodríguez M, Pidal G, Buzzano O, Damonte M, Lago N, Lightowler C, et al. La administración de N-acetilcisteína atenúa el remodelado postinfarto de miocardio. *Rev Argent Cardiol* 2024;92:28-34. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v92.i1.20726>
5. Cho S, Hazama M, Urata Y, Goto S, Horiuchi S, Sumikawa K, et al. Protective role of glutathione synthesis in response to oxidized low density lipoprotein in human vascular endothelial cells. *Free Rad Biol Med* 1999;26:589-602. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00232-9](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00232-9)

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:175-176. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20763>

Dirección para correspondencia: María Florencia Pérez, Soler 3700, Ciudad de Buenos Aires. Correo electrónico: mfperez@ffavaloro.org

¹ Servicio de Cardiología de la Fundación Favaloro

² Fellowship de Imágenes Cardíacas de la Fundación Favaloro

³ Servicio de Hemodinamia de la Fundación Favaloro

RESPUESTA DE LOS AUTORES

En nombre de todo el equipo de investigación, quiero expresar nuestro más sincero agradecimiento a los Doctores María Florencia Pérez, Juan Manuel Pérez y Joaquín Pérez por su interés y por su detallado y valioso comentario sobre nuestro estudio titulado *La administración de N-acetilcisteína atenúa el remodelado post infarto de miocardio*. Sus observaciones y análisis enriquecen nuestra publicación.

Como se menciona en el artículo, el remodelado post infarto de miocardio se refiere a los cambios estructurales que ocurren en el corazón después de un infarto de miocardio (IM), afectando su geometría. En su evolución crónica, provoca un deterioro funcional progresivo e insuficiencia cardíaca, afectando significativamente la calidad de vida del paciente y aumentando el riesgo de eventos adversos a largo plazo. El manejo del remodelado ventricular incluye estrategias para reducir la carga de trabajo del corazón, mejorar la función contráctil y prevenir complicaciones. No obstante, aún con los recursos terapéuticos disponibles la evolución desfavorable ocurre en un alto número de pacientes. Por lo tanto, resulta necesario desarrollar nuevas estrategias para modificar esta situación desfavorable.

Cada vez con mayor importancia, el estrés oxidativo surge como un mecanismo fisiopatológico de lesión miocárdica, involucrado en diversos procesos patológicos. Estudios experimentales recientes, tanto en animales como en estudios clínicos, han señalado que durante el

remodelado cardíaco post IM y la insuficiencia cardíaca, la existencia de un estrés oxidativo debido a una mayor producción de radicales libres derivados del oxígeno juega un rol clave, tanto en etapas tempranas como tardías. La búsqueda de terapéuticas alternativas que disminuyan el daño miocárdico por estrés oxidativo ha llevado a considerar el uso de la N-acetilcisteína como agente antioxidante. Su utilización como tal en otras áreas del quehacer médico es un campo muy activo de investigación. Aunque los estudios en el área cardiovascular son escasos, los resultados son promisorios.

La búsqueda de nuevos recursos terapéuticos puede iniciarse conociendo los mecanismos involucrados en el desarrollo y/o mantenimiento de los procesos patológicos, tal como intenta hacerlo nuestro estudio. Desafortunadamente, este tipo de trabajos suele pasar desapercibido o no recibe una detallada atención. Sin embargo, frecuentemente, los hallazgos preclínicos sientan las bases para futuros avances clínicos y la mejoría de la atención al paciente.

Tal como lo expresan la Dra. Pérez y cols., son necesarios estudios en humanos que confirmen nuestros resultados y beneficien a la población afectada. No obstante, su comentario respaldando la importancia de abordar el remodelado ventricular tras un infarto agudo de miocardio nos alienta a seguir profundizando en este campo y continuar explorando la mencionada y nuevas estrategias.

Manuel Rodríguez^{MTSAC}

Colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (cLDL) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica: ¿es necesaria más evidencia para atribuir su rol causal?

Low-density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: is More Evidence Necessary to Attribute its Causal Role?

PABLO CORRAL¹, MTSAC , AUGUSTO LAVALLE COBO², MTSAC, 

La aterosclerosis puede definirse como una enfermedad crónica y progresiva de las arterias elásticas, caracterizada por la acumulación y retención de colesterol contenido en lipoproteínas que poseen apoB, principalmente lipoproteínas de baja densidad, en el espacio subendotelial de dichas arterias. Este concepto parece algo tan sencillo que Jan Borén y Kevin Jon Williams eligieron “el triunfo de la simplicidad” como parte del título de una interesante revisión que describe lo antes mencionado. (1) En la misma línea, William Clifford Roberts, modificando una de las frases que llevó a Bill Clinton a la presidencia de los Estados Unidos a principio de la década del 90 del siglo pasado, titula un editorial “*Es el Colesterol, Estúpido*” en la que utiliza cuatro argumentos para explicar el rol causal del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la aterosclerosis. (2) Borén propone en su revisión que no es una hipótesis, sino un hecho, que niveles elevados de colesterol transportado por lipoproteínas con apoB tienen un rol causal en la génesis de la aterosclerosis así como también, que el descenso de cLDL, reduce el riesgo de eventos cardiovasculares. En forma similar, Clifford Roberts, insinúa algo similar cuando encomilla la palabra “hipótesis” del colesterol en el desarrollo de aterosclerosis.

Esta mirada sobre la aterosclerosis no es universalmente aceptada, existen detractores de la misma, y ello ha motivado la publicación de nuevos estudios, que parecieran contribuir al “triunfo de la simplicidad” de Jan Borén.

Es en esta línea que un estudio publicado en JAMA, meses atrás, se suma al cuerpo de evidencia que desde hace años apoya el rol causal del cLDL en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica. Este interesante estudio analizó el impacto en un

grupo de personas con variantes en dos genes (APOB -apolipoproteína B- y PCSK9 -proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9-) relacionados con el metabolismo lipídico, más precisamente en referencia a los niveles de cLDL. (3)

Para dicho análisis se tomaron dos grandes bases de datos (National Heart, Lung, and Blood Institute -NHLBI- y UK Biobank), con un número total de individuos analizados de 209 537. (3)

El resultado del análisis encontró en el 0,4 % de los participantes (n = 801) una variante o mutación en los genes de APOB o PCSK9, asociada a disminución en el nivel de cLDL (47 mg/dL en promedio) en comparación con los individuos sin la variante genética. Los portadores de la variante genética tenían en promedio cLDL de 80 mg/dL, mientras que los no portadores presentaron un cLDL promedio de 128 mg/dL. Luego de una media de seguimiento de 21,5 años, la incidencia de eventos coronarios fue de 8,6 % de los portadores de la mutación y de 16 % de los no portadores, lo que corresponde a una reducción del riesgo ajustado de desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria del 49 %. Interesantemente, este resultado se observó a pesar de un uso 8 veces mayor de estatinas y otros hipolipemiantes en el grupo no portador de las variantes. (3) (Figura)

Este hallazgo, va en consonancia con estudios previos de características y diseño similar, que analizaron el impacto de poseer una variante genética asociada a niveles más bajos de cLDL y el beneficio en términos de disminución en el riesgo de eventos cardiovasculares ateroscleróticos. (4-6)

Cuando nos referimos a consonancia de estudios y evidencia científica, observamos que una vez más la ciencia nos muestra el rol preponderante y central del cLDL en la génesis y progresión de la ECV ate-

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:177-179. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i2.20747>

Dirección para correspondencia: Pablo Corral. Rawson 1006, Mar del Plata, Argentina. drpablocorral@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Instituto de Clínica Médica, Mar del Plata

² Servicio de Cardiología, Sanatorio Otamendi, CABA, Argentina

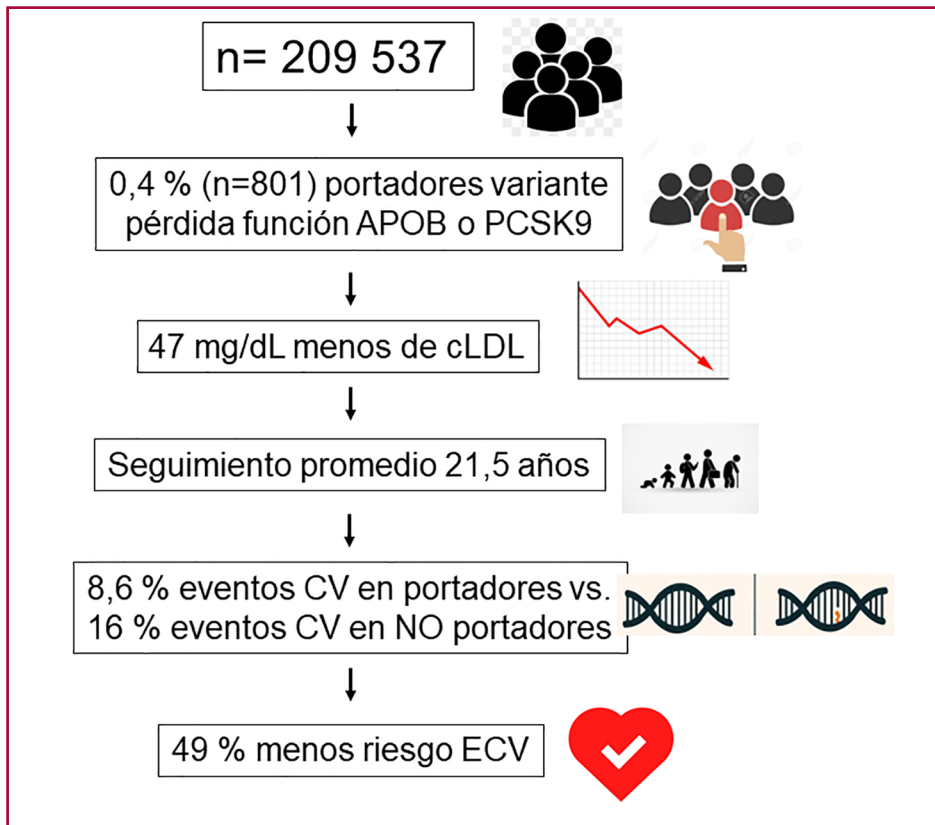


Fig. 1. Impacto pronóstico de una variante genética asociada a disminución de cLDL

CV: cardiovasculares; ECV: enfermedad cardiovascular

rosclerótica, que lamentablemente continúa siendo la causa número uno de morbimortalidad en Argentina y el mundo. (7)

Desde los primeros estudios netamente epidemiológicos, pasando por evidencia genética (estudios de randomización mendeliana y de trastornos genéticos del metabolismo lipídico) y finalmente la evidencia derivada de la intervención farmacológica, la ciencia nos ha demostrado concordancia, hasta ahora irrefutable, de esta asociación causal entre el cLDL y la ECV de origen ateroesclerótico. Y es la carga aterogénica acumulada de cLDL a través de los años (mg/dL/años) lo que determina el riesgo de padecer aterosclerosis, difícilmente observada cuando es <a 5000 mg/dL/años. (8) Dentro de los estudios de intervención farmacológica encontramos, desde hace ya más de un lustro, reducción del riesgo de eventos cardiovasculares en estudios con drogas no estatínicas como ezetimibe, inhibidores PCSK9 y recientemente el ácido bempedoico. Este último estudio incluyó una población de pacientes de alto riesgo cardiovascular pero sin enfermedad cardiovascular establecida, con intolerancia parcial o total a las estatinas. Se observó beneficio en proporción similar al esperado para descensos equivalentes de niveles de cLDL con estatinas. (9-12) Esto vuelve a reforzar, que independientemente del efecto pleiotrópico que pueda tener cada grupo farmacológico, la vía final común y

responsable de la mayor parte del beneficio, se explica por la reducción de los niveles plasmáticos de cLDL y de ApoB

El beneficio entonces de ser agresivos en términos del comienzo de la terapia hipolipemiante (*cuanto antes, mejor*) y en términos de intensidad (*cuanto más bajo, mejor*) se ve evidenciado nuevamente en el estudio observacional que presentamos, con una metodología y diseño incuestionables, y con claras implicancias a la hora de valorar el potencial efecto beneficioso de disminuir los niveles de cLDL en nuestros pacientes. (3)

Lo anteriormente mencionado, se suma claramente a la recomendación básica y elemental de adoptar un estilo de vida saludable dentro del cual podemos incluir una alimentación adecuada, la realización sistemática de actividad física, evitar el tabaquismo y mantener un buen descanso, entre otras acciones. La sinergia de estas dos estrategias, claramente tiene el poder de modificar el curso natural de la ECV ateroesclerótica y de esta manera combatir la causa número uno de morbimortalidad en nuestro país y el mundo. (13)

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

BIBLIOGRAFIA

1. Borén J, Williams KJ. The central role of arterial retention of cholesterol-rich apolipoprotein-B-containing lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis: a triumph of simplicity. *Curr Opin Lipidol.* 2016;27:473-83. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000330>
2. Roberts WC. It's the cholesterol, stupid! *Am J Cardiol.* 2010;106:1364-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.09.022>
3. Dron JS, Patel AP, Zhang Y, Jurgens SJ, Maamari DJ, Wang M, et al. Association of Rare Protein-Truncating DNA Variants in APOB or PCSK9 With Low-density Lipoprotein Cholesterol Level and Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA Cardiol.* 2023;8:258-67. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.5271>
4. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-72. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054013>
5. Peloso GM, Nomura A, Khera AV, Chaffin M, Won HH, Ardisino D, et al. Rare Protein-Truncating Variants in APOB, Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Protection Against Coronary Heart Disease. *Circ Genom Precis Med.* 2019;12:e002376. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.118.002376>
6. Kent ST, Rosenson RS, Avery CL, Chen YI, Correa A, Cummings SR, et al. PCSK9 Loss-of-Function Variants, Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: Data From 9 Studies of Blacks and Whites. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017;10:e001632. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENET-ICS.116.001632>
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38:2459-72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
8. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1507-16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.059>
9. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2097-2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
12. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al; CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388:1353-64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
13. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>

JORGE THIERER^{MTSAC}

¿Es útil la intervención coronaria percutánea en placas vulnerables que no limitan el flujo? Estudio PREVENT

Park SJ, Ahn JM, Kang DY, Yun SC, Ahn YK, Kim WJ, et al. Preventive percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy alone for the treatment of vulnerable atherosclerotic coronary plaques (PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;403:1753-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00413-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6)

La ruptura y la trombosis de las lesiones ateroscleróticas coronarias ricas en lípidos (conocidas como placas vulnerables) se han descrito como la causa más frecuente de síndrome coronario agudo y muerte súbita cardíaca. Las placas vulnerables a menudo no tienen consecuencia hemodinámica y no limitan el flujo. En los estudios de imágenes intravasculares se las reconoce como fibroateromas de capa fina, que contienen una placa grande y un núcleo necrótico rico en lípidos, separado de la luz por una capa fina fibrosa. Sabemos que las placas vulnerables aumentan el riesgo de eventos adversos cardíacos mayores. Hasta ahora, las guías de práctica clínica recomiendan frente a las placas vulnerables el empleo de tratamiento farmacológico (antiagregantes, estatinas de alta intensidad), pero no consideran la intervención coronaria percutánea (ICP), salvo que limiten el flujo o hayan causado un síndrome coronario agudo. Teóricamente, la ICP podría sellar y tornar no reactivas las placas vulnerables, con reducción del riesgo de eventos coronarios agudos. Hasta ahora, un único ensayo aleatorizado en 182 pacientes demostró que la ICP de placas vulnerables podría agrandar de la luz coronaria y engrosar la capa fibrosa, pero este estudio no tuvo el poder estadístico para demostrar resultados clínicos (eventos adversos cardíacos mayores en 4,3 % con ICP vs 10,7 % con tratamiento médico exclusivo a 2 años, $p = 0,12$). No está claro si es conveniente revascularizar placas vulnerables sin repercusión hemodinámica, es decir que no generan isquemia.

El ensayo PREVENT, de asignación aleatoria, controlado, abierto, multicéntrico, se llevó a cabo en 15 hospitales de Corea del Sur, Japón, Taiwán y Nueva Zelanda. Su objetivo fue evaluar los efectos de una ICP sobre los eventos cardíacos adversos mayores en pacientes con placas vulnerables, de alto riesgo y no limitantes del flujo, identificadas mediante imágenes intracoronarias. Incluyó pacientes con enfermedad coronaria estable o síndromes coronarios agudos sometidos a cateterismo cardíaco. Las lesiones limitantes del

flujo, con una reserva de flujo fraccional (RFF) $\leq 0,80$, y las lesiones que causaban síndrome coronario agudo se trataron con ICP con *stents* liberadores de drogas antes de la aleatorización. Todas las lesiones no tratadas, no culpables, que claramente no eran responsables del síndrome clínico de presentación, con una estenosis ≥ 50 % según estimación visual fueron evaluadas funcionalmente mediante RFF. Toda lesión intermedia, no limitante del flujo, con RFF $> 0,80$ y no culpable se evaluó con ultrasonografía intravascular (IVUS, por su sigla en inglés) en escala de grises, IVUS por radiofrecuencia, una combinación de IVUS intravascular en escala de grises con espectroscopía de infrarrojo cercano o tomografía de coherencia óptica (OCT, por su sigla en inglés). Las placas vulnerables se definieron como lesiones con al menos dos de las siguientes cuatro características: un área luminal mínima $< \text{mm}^2$, definida por IVUS u OCT una carga de placa > 70 % mediante IVUS una placa rica en lípidos definida por espectroscopía de infrarrojo cercano, o un fibroateroma de capa delgada detectado mediante IVUS por radiofrecuencia u OCT. Los principales criterios de exclusión incluyeron revascularización previa quirúrgica o con *stent*, tres o más lesiones objetivo, o dos lesiones en la misma arteria, lesiones muy calcificadas o anguladas, o lesiones de bifurcación que requirieran tratamiento con dos *stents*. Inicialmente se emplearon armazones reabsorbibles; cuando los mismos fueron retirados del mercado se emplearon *stents* metálicos de cobaltocromo liberadores de everolimus. Los pacientes con una o dos placas vulnerables no limitantes de flujo fueron asignados aleatoriamente (1:1) a una estrategia de ICP más terapia médica óptima o terapia médica óptima sola. Después de la ICP se administró doble antiagregación durante 6 o 12 meses según la presentación clínica y la complejidad anatómica. Se recomendó el tratamiento con estatinas en dosis altas. El seguimiento clínico se realizó 1, 6, 12 y 24 meses después de la aleatorización y posteriormente cada año.

El punto final primario fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio en el territorio del vaso objetivo, o revascularización del mismo debido a isquemia u hospitalización por angina inestable o progresiva, a 2 años después de la aleatorización. Fueron puntos finales secundarios los componentes individuales del compuesto primario, muerte por cualquier causa, cualquier infarto de miocardio, cualquier revascularización, trombosis del *stent* o armazón, accidente cerebrovascular, eventos hemorrágicos, y la combinación de muerte por todas las causas, infarto de miocardio o revascularización repetida. Para el cálculo



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

del tamaño de la muestra se asumió una incidencia del punto final primario a 2 años del 8,5 % en el grupo de ICP preventiva y del 12 % para el grupo de tratamiento médico solo, lo que implica una reducción de riesgo relativo del 30 %. Con 1600 pacientes habría un poder del 80 %, con un valor de p a dos colas de 5 %, suponiendo una pérdida de seguimiento y una tasa de cruce del 7 %. Entre septiembre de 2015 y septiembre de 2021 se evaluó la elegibilidad de 5627 pacientes; 3562 pacientes tenían lesiones intermedias no limitantes del flujo (RFF >0,80) que se evaluaron con imágenes intracoronarias. Se encontraron placas vulnerables en 1608 (45 %), y se incluyeron en el estudio 1606 pacientes, con 1672 lesiones calificadas; 803 pacientes con 831 lesiones en el grupo de ICP preventiva más tratamiento médico óptimo y 803 pacientes con 841 lesiones en el grupo de tratamiento médico óptimo solo.

La mediana de edad fue 65 años (rango intercuartílico 5871). El 73 % eran hombres, el 31 % tenía diabetes. El 84 % tenía enfermedad coronaria estable, el 12 % angina inestable, y un 4 % había tenido un infarto de miocardio en el plazo de 1 semana. Las placas vulnerables se evaluaron mediante IVUS en escala de grises en el 95 % de los pacientes; en el 71% se empleó IVUS por radiofrecuencia, en el 42 % espectroscopia de infrarrojo cercano y OCT en el 5 %. Respecto de los criterios predefinidos para vulnerabilidad de placa, en 97 % de los pacientes se verificó un área luminal mínima <4 mm², en 96 % una carga de placa >70 %, en 11 % alto contenido de lípidos y en 5 % fibroateromas de capa delgada. El 89 % tenía al menos dos imágenes definidas características de placa vulnerable.

Se realizó ICP de lesiones no limitantes del flujo en el 91 % de los 803 pacientes asignados a ICP preventiva, con armazones bioabsorbibles en el 33 % y con *stents* metálicos liberadores de everolimus de cobaltocromo en el 67 %. En el grupo de ICP preventiva un 9 % pasó a recibir tratamiento médico únicamente. En el grupo de terapia médica un 1 % pasó a ICP. El uso de terapia antiplaquetaria dual fue mayor en el grupo de ICP (la publicación no presenta las tasas de utilización en cada grupo). Más de la mitad de los pacientes en ambos grupos recibió estatinas de alta intensidad o de intensidad moderada más ezetimibe. El colesterol LDL medio fue de 64 ± 21 mg/dL en ambos grupos en el último seguimiento.

El seguimiento de 2 años se completó en el 97 % de los pacientes. La mediana de duración del seguimiento fue de 4,3 años, y la duración máxima 7,9 años en ambos grupos. A los 2 años, el punto final primario ocurrió en 0,4 % de los pacientes en el grupo ICP preventiva y 3,4 % en el grupo de terapia médica óptima, $p = 0,0003$. El efecto fue direccionalmente consistente para cada componente del punto final compuesto primario. También fue menor el riesgo del compuesto de muerte por todas las causas, infarto de miocardio o cualquier revascularización. El número necesario a tratar con intervención coronaria percutánea preventiva fue 45,4 para prevenir un evento del punto final primario en 2 años y 87,7 para prevenir una muerte cardíaca o un infarto de miocardio en el vaso objetivo en 2 años. Los accidentes cerebrovasculares y los eventos hemo-

rrágicos no difirieron entre los dos grupos. El análisis por protocolo y por tratamiento real arrojó resultados similares.

El concepto de ICP preventiva para tornar pasivas las placas vulnerables de alto riesgo se basa en suponer que el desarrollo de neointima secundario al procedimiento que se desarrolla sobre el stent o el armazón engrosaría funcionalmente la capa fibrosa, reduciendo el riesgo de ruptura. Sabemos que una gran carga de placa, un área de luz mínima pequeña, un alto contenido de lípidos y una fina capa fibrosa se asocian con futuros eventos cardíacos, y el riesgo aumenta con el número de características adversas presentes. Actualmente, las guías clínicas recomiendan la ICP sólo para lesiones que limitan el flujo o aquellas responsables de síndromes coronarios agudos. Sin embargo, los estudios han demostrado que los eventos cardiovasculares surgen de placas vulnerables, sean o no limitantes del flujo. El estudio PREVENT desafía la conducta habitual, al demostrar reducción del riesgo de eventos mayores con una ICP preventiva en lesiones que habitualmente no se tratan.

Es importante destacar que los pacientes de ambos grupos fueron tratados con una terapia médica óptima y un estricto control de los factores de riesgo, con el logro de concentraciones bajas de LDL.

Podemos citar varias limitaciones. En primer lugar, el estudio fue abierto, lo que introduce el sesgo de observación. Es cierto que ello no se aplica a puntos finales duros como muerte o infarto, pero no descarta que algunos componentes del cotratamiento pudieran diferir. De hecho, hubo diferencia en el empleo de doble antiagregación, y no deja de ser llamativo que el cuerpo principal de la publicación no cuantifique esa diferencia. La baja tasa de incidencia del punto final primario (en la rama tratamiento médico 3,4 % a 2 años cuando esperaban 8,5 %) puede deberse a que la mayoría de los pacientes presentaban síndromes coronarios crónicos y al excelente control de los factores de riesgo.

Pero es esencial remarcar que el concepto mismo de vulnerabilidad está en discusión. La vulnerabilidad de la placa es una condición dinámica: algunas placas vulnerables podrían estabilizarse sin eventos, mientras que las placas estables podrían hacer una transición y volverse vulnerables más adelante, y con frecuencia coexisten placas de diferente madurez. Hasta tres cuartas partes de las placas vulnerables podrían evolucionar a un fenotipo más estable. Menos del 5 % de las placas vulnerables evolucionan con eventos mayores. En cambio, más del 95 % de las necropsias de pacientes con muerte súbita evidencian hipertrofia y fibrosis miocárdica. El fenómeno de erosión de placa (descamación endotelial adyacente a la placa aterosclerótica, sin ruptura de la cubierta fibrosa) aparece como un fenómeno más frecuente que la ruptura tradicional. Mientras la ruptura se da en placas con las características que evaluó el estudio y se acompaña de trombos rojos ricos en células hemáticas y fibrina, la erosión se presenta en lesiones con la cubierta fibrosa intacta, menor contenido lipídico y trombos blancos ricos en plaquetas. Vistas así las cosas, es claro que nuestra capacidad predictiva de eventos y cuál de todas las manifestaciones de enfermedad aterosclerótica en un paciente en particu-

lar será responsable de un evento grave parece ilusoria. El concepto de paciente vulnerable (placa vulnerable, con sangre vulnerable, propensa a fenómenos trombóticos, y miocardio vulnerable, con alteraciones estructurales que predisponen a arritmia ventricular maligna) implica una visión mucho más amplia del riesgo cardiovascular. En este sentido, el control metabólico estricto, la modificación del estilo de vida surgen como conductas probablemente más costo efectivas.

Estudio REDUCE-AMI: falta de evidencia sobre el beneficio de tratar con betabloqueantes a los pacientes con infarto de miocardio y fracción de eyección preservada

Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, Alfredsson J, Benatar J, Brandin L, et al. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024;390:1372-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401479>

Ensayos clínicos de las décadas del 80 y 90 del siglo pasado demostraron que la terapia con betabloqueantes a largo plazo después de un infarto agudo de miocardio (IAM) reduce la mortalidad en aproximadamente un 20 %. Estos ensayos involucraron principalmente a pacientes con grandes infartos y baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), y ello en una época anterior al uso rutinario de intervenciones coronarias percutáneas, la doble antiagregación, el tratamiento con estatinas de alta intensidad y los antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona. Un metaanálisis de S. Bangalore et al. en 2014 sugirió que en la era de las estrategias modernas de reperfusión, los betabloqueantes no reducían significativamente la mortalidad. Faltan datos sobre el efecto del tratamiento a largo plazo con betabloqueantes en pacientes con IAM y FEVI preservada. Han surgido conclusiones divergentes a partir de extensos estudios observacionales y metaanálisis de dichos estudios. Pese a ello las guías actuales recomiendan el uso de betabloqueantes después de un IAM.

El estudio REDUCE-AMI investigó si el tratamiento a largo plazo con betabloqueantes en pacientes con IAM y FEVI preservada reduce un punto final combinado de muerte por cualquier causa o nuevo IAM. Fue un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto, pragmático, basado en registros que se llevó a cabo en Suecia (38 centros), Estonia (1 centro) y Nueva Zelanda (6 centros). Incorporó pacientes entre 1 y 7 días después de un IAM que se hubieran sometido a angiografía coronaria y que en el ecocardiograma tuvieran FEVI ≥ 50 %. Además debían tener enfermedad coronaria obstructiva documentada (estenosis ≥ 50 %, o una reserva de flujo fraccional $\leq 0,80$ en cualquier momento antes de la aleatorización). El principal criterio de exclusión fue indicación o contraindicación del tratamiento con betabloqueantes. La aleatorización se llevó a cabo mediante un sistema basado en la web. Los betabloqueantes empleados fueron metoprolol (al menos 100 mg diarios) como primera opción y bisoprolol (al menos 5 mg diarios) como alternativa. Los pacientes debían continuar el tratamiento betabloqueante después del alta hasta que apareciera una contraindicación. A los

pacientes asignados aleatoriamente al grupo sin betabloqueantes se les desaconsejó el uso de los mismos salvo que hubiera una indicación perentoria.

El punto final primario fue una combinación de muerte por cualquier causa o nuevo IAM.

Fueron puntos finales secundarios la muerte por cualquier causa, la muerte de causa cardiovascular, nuevo IAM, hospitalización por fibrilación auricular o insuficiencia cardíaca como diagnóstico primarios. Los criterios de valoración de seguridad fueron la hospitalización por bradicardia, bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado, hipotensión, síncope o implantación de un marcapasos; hospitalización por asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (como diagnóstico primario) y hospitalización por accidente cerebrovascular. Los datos fueron obtenidos de diferentes registros nacionales. El grueso de la información procede del registro sueco SWEDEHEART.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se asumió que la incidencia anual del punto final primario sería del 7,2% en el grupo sin betabloqueantes, y que estos reducirían el riesgo un 16,7% (1,2 % de reducción absoluta de riesgo por año, considerada la mínima diferencia importante para detectar). Durante el ensayo, el recuento total de eventos por parte de adjudicadores ciegos indicó una tasa de eventos real del 3% anual. Los responsables del estudio modificaron entonces los supuestos: asumieron como mínima diferencia importante para detectar, una reducción de riesgo del 25%, lo que corresponde a una reducción absoluta de riesgo de 0,7 %. Con un poder del 80% y un valor de $p < 0,05$ a 2 colas, se calculó que serían necesarios 379 eventos del punto final primario, lo que se esperó ocurriera tras incluir 5000 pacientes.

Desde septiembre de 2017 hasta mayo de 2023, 5020 pacientes fueron aleatorizados, 95,4 % en Suecia. La mediana de edad fue de 65 años, el 22,5 % eran mujeres y el 35,2 % tuvo un IAM con elevación del segmento ST. El 46,2 % tenía hipertensión, el 14 % diabetes, el 7,1 % tenía IAM previo. El 11,6% de los pacientes ya venía recibiendo betabloqueantes. La mediana de tensión arterial sistólica fue 150 mm Hg. El 55,4 % tenía enfermedad de un vaso, el 27 % de dos y el 16,6% enfermedad de tres vasos o tronco de coronaria izquierda. En el 95,5 % se realizó intervención coronaria percutánea y en el 3,9 % bypass coronario. Al alta, el 97,4 % estaba recibiendo aspirina, el 95,8 % un inhibidor del receptor P2Y12, el 80,2 % un inhibidor o antagonista del sistema renina angiotensina y el 98,5 % una estatina.

De los 2508 pacientes asignados a betabloqueantes 62,2 % recibieron metoprolol (se alcanzó en ellos una dosis mediana de 100 mg diarios) y el resto bisoprolol (alcanzaron dosis mediana de 5 mg diarios).

La mediana de seguimiento fue de 3,5 años (rango intercuartílico, 2,2 a 4,7) en cada grupo del ensayo. El punto final primario ocurrió en el 2,4 % anual en la rama con betabloqueantes y en el 2,5 % anual en la rama sin betabloqueantes (HR 0,96, IC 95% 0,79-1,16; $p = 0,64$). No hubo tampoco reducción de la incidencia de cada uno de los puntos finales secundarios. El ajuste por edad, diabetes o IAM previo no cambió los resultados. No hubo diferencia en la incidencia de los puntos finales de seguridad.

El estudio REDUCE-AMI pone en entredicho la conducta de indicar betabloqueantes a todo paciente con IAM, ya que señala que en pacientes con IAM y FEVI $\geq 50\%$ no hay beneficio claro con la intervención. Si bien no descarta un pequeño efecto beneficioso o perjudicial, las curvas de tiempo hasta el evento estuvieron superpuestas durante todo el seguimiento y no hubo diferencia en el punto final primario ni en cada uno de los puntos finales secundarios, lo que hace muy poco probable una diferencia clínicamente relevante. Es interesante recordar que también en el caso de la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada el beneficio de los betabloqueantes está en discusión, y aparece reducido respecto de otras intervenciones.

Pero queremos hacer algunas salvedades. Las dosis de betabloqueantes que se utilizaron en este ensayo fueron más bajas que en ensayos anteriores. El 14% de los asignados al grupo sin betabloqueantes se cruzaron de rama, y estaban tomando betabloqueantes después de 1 año de seguimiento. No podemos descartar la posibilidad de que este cruce pueda haber contribuido al efecto nulo de la intervención. Y queremos remarcar que fueron incluidos pacientes con una mediana elevada de tensión arterial sistólica, alta prevalencia de lesión de un vaso, dos tercios con IAM sin supradesnivel del segmento ST y tratamiento de revascularización casi universalmente aplicado. Esto es, una población con bajo riesgo de eventos, con muy baja probabilidad pretest de obtener beneficio con el tratamiento betabloqueante. Más allá de que es claro el efecto favorable de estas drogas en los pacientes con FEVI $\leq 40\%$ (hecho confirmado por diferentes metaanálisis en el contexto del IAM o de la insuficiencia cardíaca) ni siquiera debiéramos extrapolar los resultados de este estudio a pacientes con IAM y FEVI entre 41% y 49%, donde algunos análisis sugieren beneficio. Otros ensayos en curso (entre ellos BETAMI y REBOOT) están justamente examinando el tratamiento a largo plazo con betabloqueantes en pacientes con IAM y una definición más amplia de FEVI preservada con un valor de corte en 40%. Es de suponer que cuanto más baja la FEVI de los pacientes incluidos mayor sea el beneficio del tratamiento.

Un último comentario sobre el diseño: un estudio basado en registros (datos fácilmente accesibles) y pragmático (reducción de la complejidad de los procedimientos), como forma de facilitar la investigación de temas clínicamente relevantes, con menores costos.

Sin impacto de la empagliflozina en el pronóstico del infarto agudo de miocardio: estudio EMPACT-MI

Butler J, Jones WS, Udell JA, Anker SD, Petrie MC, Harrington J et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024;390:1455-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314051>

En las últimas décadas el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) experimentó una serie de avances que disminuyeron notablemente la mortalidad hospitalaria y alejada: antiagregantes plaquetarios, el tratamiento de reperfusión precoz (con fibrinolíticos y ahora fundamentalmente con angioplastia), el uso

de antagonistas neurohormonales (inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, betabloqueantes, antagonistas de los receptores mineralocorticoides) y de estatinas en tratamiento de alta intensidad. Desde hace una década los inhibidores del cotransporte sodio-glucosa 2 (iSGLT2) o gliflozinas, han demostrado efectos contundentes en pacientes con diabetes, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal sobre los eventos adversos cardiovasculares y específicamente la insuficiencia cardíaca, la progresión de la disfunción renal y la mortalidad cardiovascular. Era de esperar que se planteara el estudio del efecto de los iSGLT2 en el contexto del IAM. Recordemos que los pacientes cursando un IAM o con un IAM muy reciente fueron excluidos de los estudios con gliflozinas en diabetes, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. Los mecanismos por los cuales estas drogas podrían ser beneficiosas en el IAM son múltiples: disminución de la entrada de sodio al interior de la fibra miocárdica, el aumento del contenido de calcio mitocondrial, la atenuación de injuria de reperfusión y la necrosis celular, el fenómeno de remodelado reverso, la mejoría energética al promover el consumo de cuerpos cetónicos, la disminución de la fibrosis, la reducción de la grasa epicárdica y la mejoría de la función diastólica. Además, la atenuación de la disfunción endotelial, la mejoría del flujo coronario, la disminución del estrés oxidativo, la atenuación de fenómenos inflamatorios y la activación neurohormonal, la promoción de la autofagia, y la disminución de la hiperfiltración glomerular, la restauración del *feedback* tubuloglomerular, el aumento en la producción de eritropoyetina con incremento del aporte de oxígeno a los tejidos. En diferentes estudios observacionales acerca del uso de gliflozinas en pacientes con IAM, el sesgo de publicación llevó a que en general se conocieran resultados positivos de la intervención, sobre todo en pacientes con IAM y diabetes, en los que ha llegado a plantearse reducción de la reestenosis intrastent, del tamaño del IAM, y hasta de la mortalidad cardiovascular.

Tras la publicación de los ensayos aleatorizados EMMY (empagliflozina vs placebo en pacientes con IAM de gran tamaño, en que el uso de la droga generó disminución de los valores de péptidos natriuréticos y ligero aumento de la fracción de eyección ventricular izquierda, FEVI) y DAPA-MI (dapagliflozina vs placebo en pacientes sin diabetes, con IAM en general con FEVI $< 50\%$, en que la gliflozina no llegó a demostrar efecto claro sobre puntos finales clínicos relevantes, y sí reducción de la incidencia de diabetes y reducción de peso), conocemos ahora los resultados del estudio EMPACT-MI

EMPACT-MI fue un estudio clínico aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la empagliflozina en pacientes con riesgo alto de desarrollar insuficiencia cardíaca después de un IAM con o sin supradesnivel del segmento ST. El IAM debía haber ocurrido dentro de los 14 días previos a la admisión en el estudio, y coincidir con signos y/o síntomas de congestión pulmonar que requirieran tratamiento, o nuevo desarrollo de disfunción ventricular, con FEVI $< 45\%$. Además, se requirió la presencia de al menos

un factor de enriquecimiento: edad ≥ 65 años; que la nueva FEVI fuera $< 35\%$; infarto de miocardio previo al actual; filtrado glomerular estimado < 60 ml/min/1,73 m²; fibrilación auricular; diabetes tipo 2; péptidos natriuréticos elevados; ácido úrico $\geq 7,5$ mg/dL; presión pulmonar sistólica ≥ 40 mm Hg; paciente no revascularizado por el IAM, y sin planes de hacerlo; lesión coronaria de 3 vasos; enfermedad vascular periférica. Se excluyó a los pacientes con historia de insuficiencia cardíaca o FEVI reducida antes del IAM índice, a aquellos con filtrado glomerular estimado < 20 ml/min/1,73 m², a los pacientes con shock cardiogénico y a los que tenían planeado iniciar tratamiento con gliflozinas.

El punto final primario fue un compuesto de tiempo a la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte de cualquier causa. Fueron puntos finales secundarios establecidos en forma jerárquica los tiempos a todas las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o muerte de cualquier causa; todas las hospitalizaciones de causa cardiovascular no programadas o muerte de cualquier causa; todas las hospitalizaciones de cualquier causa o muerte de cualquier causa; todas las hospitalizaciones por IAM o muerte de cualquier causa. Se estableció que continuaría hasta que se registraran 532 eventos del punto final primario, con lo que se aseguraría, con una incidencia anual del punto final primario en la rama placebo de 12,5 % y una reducción relativa del 23 % con empagliflozina, un poder de 85 % con un valor de p a 2 colas de 0,05. Considerando una pérdida anual del 1 % de los pacientes incluidos, se estimó que 3312 pacientes eran necesarios, con un período de inclusión de 12 meses y uno similar de seguimiento. El análisis se hizo por intención de tratar. Se planteó que si la inclusión de pacientes era más lenta que lo esperado, o la tasa de eventos inferior a la prevista, podría incrementarse el número de pacientes incluidos a 5000. Ello se acompañó de una extensión de los períodos de inclusión y seguimiento. Pese a todo, se hizo necesario finalmente para alcanzar la potencia deseada llevar el número de pacientes incluidos a 6500.

Entre fines de 2020 y marzo de 2023 fueron asignados aleatoriamente a empagliflozina en dosis de 10 mg diarios o placebo 6522 pacientes en 451 centros de 22 países. La mediana de edad fue 64 años. El 75,1 % eran hombres. El 74,3 % correspondió a IAM con supradesnivel del segmento ST. El 69,1 % tenía antecedente de hipertensión arterial, el 31,7 % de diabetes. El 78,3 % de los pacientes cumplió con el criterio de inclusión de FEVI $< 45\%$, y el 56,9 % con el criterio de congestión que requiriera tratamiento. Hubo en el 35,6 % de los casos superposición de ambos criterios. En el 75,8 % de los pacientes en que hubo medición exacta de la FEVI la media de la misma fue 40 %.

El 29,2 % de los pacientes tenía un criterio de enriquecimiento, el 28,1 % dos, el 20,7 % tres, el resto entre 4 y 7. Los factores de enriquecimiento más frecuentes fueron la edad ≥ 65 años, la diabetes tipo 2 y la lesión de 3 vasos. La mediana desde la internación hasta la asignación aleatoria fue de 5 días. En el 89,3 % de los casos se llevó a cabo algún procedimiento de revascularización (casi todos ellos angioplastia coronaria) y en el 10,7 % se emplearon trombolíticos. El tratamiento al

alta consistió en inhibidores /antagonistas del sistema renina angiotensina o sacubitril valsartán en el 82 % (la mayor parte de los casos un inhibidor de la enzima convertidora), betabloqueantes en el 86% y antagonistas de los receptores mineralocorticoides en el 47,2 %; diuréticos de asa en el 37,8 % y algún diurético en el 64,7 %. El 97,9 % recibió terapia antiagregante plaquetaria, un 90 % doble antiagregación, y el 94,7 % estatinas.

En un seguimiento mediano de 17,9 meses la incidencia anual del punto final primario fue de 6,6 % en la rama placebo y 5,9 % en la rama empagliflozina (HR 0,90; IC 95% 0,76-1,06; p=0,21). No hubo diferencias en ninguno de los subgrupos considerados (según edad, FEVI; diabetes, función renal, tensión arterial, congestión, etc.) El desglose del punto final primario combinado muestra ausencia de diferencia en la incidencia anual de mortalidad (3,8 % vs 3,6 %) y sugiere efecto en la incidencia de la hospitalización por insuficiencia cardíaca (3,4 % en el placebo, 2,6 % en la rama empagliflozina, HR 0,77; IC 95% 0,60-0,98). Debe aclararse, sin embargo, que la hospitalización por insuficiencia cardíaca no era un punto final preespecificado. En ningún punto final secundario se alcanzó significación estadística. El total de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (un punto exploratorio) se redujo francamente, de 207 a 148 (RR 0,67; IC 95% 0,51-0,89).

Si bien DAPA-MI y EMPACT-MI comparten características comunes (pacientes de edad similar, con prevalencia equivalente de sexo masculino e infartos con supradesnivel del segmento ST, y, en general tratamientos parecidos y cercanos a la perfección), EMPACT-MI incluyó pacientes más graves: no descartó a los pacientes con diabetes, la FEVI fue algo menor, el filtrado glomerular algo más bajo. Pero lo más importante: las cifras de mortalidad anual y la incidencia anual de hospitalización por insuficiencia cardíaca en la rama placebo duplicaron las de DAPA-MI. Sin embargo, al igual que en este, la gliflozina no modificó la incidencia del punto final primario combinado, básicamente porque la mortalidad de todas las causas (más de la mitad de los eventos del punto final primario combinado) no experimentó variación con la gliflozina, muy probablemente por lo excelente del tratamiento instituido, lo que hace muy difícil que una intervención específica genere una reducción adicional y significativa de la mortalidad. El efecto sobre la hospitalización por insuficiencia cardíaca no fue punto final preespecificado, por lo que, desde el punto de vista metodológico, solo alcanza para generar hipótesis. Como es altamente improbable que se repitan estudios como los citados, deberemos descansar en análisis post hoc para tomar una conducta. En este sentido, los pacientes que sabemos que se benefician más con las gliflozinas (disfunción renal, diabetes, insuficiencia cardíaca persistente) pueden ser eventualmente candidatos a recibir tratamiento en el post IAM. Queda claro, desde ya, que no hay lugar con la información disponible para una indicación universal de las gliflozinas en el tratamiento del IAM, así como que sin duda hay pacientes candidatos. Los ensayos clínicos no han podido darnos una respuesta definitiva.

La SAC en movimiento

The SAC on the go

Estimados colegas

Este año nuestra Revista Argentina de Cardiología cumple 90 años. Nuestra Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) 87 años. Celebramos en octubre el 50 aniversario del Congreso Argentino de Cardiología, uno de los eventos científicos más importantes del mundo.

Gracias al trabajo y compromiso de nuestra comunidad cardiológica, nos hemos convertido en una sociedad muy respetada en el mundo, y estoy muy orgulloso del espacio que en los diferentes congresos y actividades se le otorga a la SAC.

Además de nuestros lazos tradicionales con American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), y European Society of Cardiology (ESC), quiero hacer una mención especial a los fuertes vínculos que hemos construido con nuestras entidades hermanas de Latinoamérica, especialmente con las Sociedades Uruguaya, Paraguaya, Chilena, Brasileña, Venezolana y Peruana de Cardiología. Compartimos una misma estrategia en la visión de la cardiología y el compromiso de trabajar juntos para fortalecernos con el objetivo de potenciar nuestras capacidades académicas y de investigación.

A finales de junio se desarrollará el Congreso de Imágenes más destacado en nuestro país, así como en agosto estaremos estrenando nuestro Primer Congreso Argentino de Prevención Cardiometabólica e Hipertensión Arterial.

Nuestro Curso Bianual de formación médica cuenta con más de 400 alumnos de todo el país y este año se incorporarán residentes y disertantes de las sociedades de Cardiología de Uruguay y Paraguay.

Durante el presente año se planificaron 10 Jornadas Interdistritales. La primera se realizó en la provincia de Formosa con gran éxito, por lo que amerita resaltar el trabajo y espíritu de nuestra Área SAC País de posicionar a nuestra Sociedad en todo el territorio argentino. Además, durante el mes de marzo, el Área de Corazón y Mujer organizó el Primer Simposio LATAM (latinoamericano) de Cardio-Obstetricia en La Rioja, con una masiva participación de colegas, enfermeros/as, estudiantes de medicina y de la comunidad

SAC Joven viene llevando a cabo el enorme trabajo de nuclear a los cardiólogos jóvenes participando en diferentes actividades del país y del mundo a través de sus propias relaciones intersocietarias. En un trabajo conjunto con el Área de "Jóvenes Internacional" organizan actividades científicas con jóvenes de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), el ACC, la ESC, y Latinoamérica.

Hoy, viernes 19 de abril, al momento de escribir esta carta, me informaron que llegamos a las 1000 suscripciones a nuestros diferentes cursos. Un trabajo enorme de la dirección de Educación Médica Continua y con la participación en su elaboración de las Áreas y Consejos que reflejan el enorme grado de compromiso y calidad académica de todos sus integrantes.

WikiCardio ya es una herramienta de consulta en el mundo. Luego de un acuerdo firmado con la World Heart Federation, se ha traducido mediante un programa de inteligencia artificial a 49 idiomas. Nuestro compromiso seguirá siendo actualizarlo y darle nuevas variantes de contenido.

Dos becas internacionales, una que forma parte de nuestro convenio con el ACC y el Capítulo de Nueva York y la otra otorgada por la SAC, permitirán a nuestros jóvenes disfrutar de una enorme experiencia de capacitación en centros de alta complejidad en el exterior. Asimismo, se otorgarán 6 becas a residentes del interior de nuestro país que realizan nuestro Curso Bianual SAC, y serán seleccionados por orden de mérito, para rotar en centros de Buenos Aires a su elección.

En mayo abriremos el concurso para entregar 6 becas a los mejores trabajos de investigación del país; así como premiaremos al mejor trabajo publicado en la Revista Argentina de Cardiología en el último año.

A través de nuestra Área de Prensa hemos trabajado en lograr que el pensamiento de la SAC junto con la Fundación Cardiológica Argentina, ya sea en temas médicos o políticos, llegue a nuestra población.

No quiero terminar esta carta solo con un resumen del trabajo sobresaliente de todos nuestros miembros.

Alguien alguna vez me dijo que para mitigar la desesperanza o depresión que diferentes variables



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

puedan generarnos, la creatividad y la resiliencia son un buen antídoto. Yo estoy convencido de ello y creo que mis colegas también. Pruebas objetivas de esto las he expuesto previamente.

En un momento de, permítanmelo decirlo bajo estos términos: “reformulación de las políticas en nuestro país”, hay una que no se escuchó previo a las elecciones ni se escucha actualmente y que es cómo vamos a cuidar la salud de los argentinos y cómo potenciar y jerarquizar el trabajo del personal de salud.

Vivimos nuevamente tiempos de confrontación que, en muchas instancias, no sirven para nada a nuestros propósitos como ciudadanos y como profesionales de la salud. Sabemos que la salud esta desfinanciada desde hace muchos años, pero parece que ello es un gran negocio para algunos. Obviamente no para nosotros.

Tenemos dos caminos, 1. Seguir quejándonos o 2. Comenzar a comprometernos en, al menos, intentar cambiar las cosas. Nuestra Sociedad ha decidido y ratificado con acciones que optamos por la segunda

opción. Hemos tenido reuniones con el Ministerio de Salud Pública y Financiadores. Estamos trabajando en políticas de salud conjuntamente con todas las sociedades y colegios cardiológicos de nuestro país, así como con sociedades (más de 50) de otras especialidades. Queremos lograr sentarnos en la misma mesa con las autoridades y todos los actores que manejan la salud en la Argentina. No queremos ser sólo espectadores. Nuestros objetivos: 1. Equidad en la atención médica a toda la población, 2. Ayudar a generar de una vez por todas un sistema sustentable y 3. Jerarquización de nuestro trabajo profesional

Entre todos tenemos que lograrlo.

De lo contrario, tendremos escasez de personal de salud y mala calidad profesional. No queremos que solo 2 variables sean determinantes del futuro de la salud de nuestra población: dinero y suerte.

Un gran saludo para todos.

Víctor Mauro^{MTSAC, ®}

Presidente de la Sociedad Argentina de Cardiología